

## **Efektivitas Antibiotik Inhalasi pada Pasien *Ventilator Associated Pneumonia*: Kajian Sistematis dan Meta-Analisis**

**Beryl Bayanaka<sup>1</sup>, Fauna Herawati<sup>2</sup>, Rika Yulia<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia,

<sup>2</sup>Departemen Farmasi Klinis-Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

### **Abstrak**

Antibiotik inhalasi dapat menjadi tambahan dalam terapi *ventilator associated pneumonia* (VAP) karena menghantarkan antibiotik secara langsung ke dalam lokasi infeksi di paru-paru untuk menyediakan konsentrasi antibiotik yang adekuat di paru-paru, sedangkan antibiotik intravena (IV) bekerja secara sistemik. *Food and Drug Administration* (FDA) dan *European Medicine Agency* sudah menyetujui beberapa antibiotik inhalasi sebagai terapi *cystic fibrosis*, tetapi belum ada antibiotik inhalasi yang disetujui untuk penggunaan VAP walaupun sudah ditemukan bukti yang mendukung. Tujuan ditulisnya kajian ini adalah untuk mengkaji efektivitas antibiotik inhalasi baik sebagai terapi adjuvan dengan IV ataupun terapi substitusi dalam pengobatan VAP. Efektivitas yang diteliti meliputi *clinical cure*, *microbial cure*, dan mortalitas. Penelitian ini merupakan kajian literatur dan meta-analisis yang menggunakan artikel dengan desain *randomized control trial* (RCT). Proses penelusuran pustaka dilakukan dengan menggunakan basis data *PubMed*. Kualitas artikel yang diinklusi dinilai dengan *Critical Appraisal Skill Programme* (CASP) *checklist* dan reputasi jurnal. Total terdapat 7 penelitian yang diikutsertakan dalam kajian akhir dan meta-analisis. Hasil meta-analisis antibiotik inhalasi sebagai terapi adjuvan maupun substitusi tidak menunjukkan hasil positif pada tingkat kesembuhan klinis (RR=1,07; 95% CI=0,86–1,32) dan mortalitas (RR=1,09; 95% CI=0,83–1,43). Hasil meta-analisis penggunaan antibiotik inhalasi sebagai terapi adjuvan menunjukkan hasil positif dalam mengeradikasi mikroba (RR=1,56; 95% CI=1,13–2,17), namun tidak menunjukkan keuntungan dalam eradikasi mikroba apabila digunakan sebagai terapi substitusi (RR=1,21; 95% CI=0,86–1,71). Dapat disimpulkan bahwa penggunaan antibiotik inhalasi sebagai terapi adjuvan ataupun monoterapi tidak efektif dalam memperbaiki tingkat kesembuhan klinis dan mortalitas pasien VAP, namun penggunaan antibiotik inhalasi sebagai adjuvan mampu mengeradikasi mikroba lebih baik dibandingkan tanpa antibiotik inhalasi.

**Kata kunci:** Antibiotik, inhalasi, aerosol, pneumonia, ventilator mekanis

## **Effectiveness of Inhaled Antibiotics in Ventilator Associated Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis**

### **Abstract**

Inhaled antibiotics are adjunct to ventilator-associated pneumonia (VAP) therapy because they are delivered directly to the infection site of the lungs, while intravenous (IV) antibiotics work systematically. The Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicine Agency have approved several inhaled antibiotics for cystic fibrosis treatment. However, none have been approved for VAP use, even with supporting evidence. Therefore, this study aimed to evaluate the effect of inhaled antibiotics as adjuvant therapy with IV or substitute in the treatment of VAP. The effect was measured based on clinical cure, microbial cure, and mortality. This study is a literature review and meta-analysis using a randomized control trial (RCT) design. The parameters measured were a clinical cure, microbial cure, and mortality. Furthermore, the literature search was conducted using the PubMed database. The included articles' quality was assessed using the Critical Appraisal Skill Program (CASP) checklist and the journal's reputation. Furthermore, 7 studies were included in the final review and meta-analysis. The results showed that the meta-analysis of inhaled antibiotics as adjuvant or substitution therapy is negative on clinical cure rates (RR=1,07; 95% CI=0,86–1,32) and mortality (RR=1,09; 95% CI=0,83–1,43). The analysis of inhaled antibiotics as adjuvant therapy was positive in microbiological cure (RR=1,56; 95% CI=1,13–2,17) but has no benefit as substitution therapy (RR=1,21; 95% CI=0,86–1,71). It can be concluded that using inhaled antibiotics as adjuvant therapy or monotherapy is ineffective in improving the clinical cure rate and mortality of VAP patients while using it as an adjuvant alone can eradicate microbes better.

**Keywords:** Antibiotics, inhalation, aerosol, pneumonia, mechanical ventilator

**Korespondensi:** apt. Fauna Herawati, S.Si., M.Farm-Klin., Departemen Farmasi Klinis-Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Jawa Timur 60293, Indonesia. email: fauna@staff.ubaya.ac.id  
Naskah diterima: 7 Februari 2021, Diterima untuk diterbitkan: 2 Maret 2022, Diterbitkan: 30 Maret 2022

## Pendahuluan

*Ventilator associated pneumonia* (VAP) merupakan salah satu komplikasi yang terjadi pada pasien di *Intensive Care Unit* (ICU) yang menggunakan ventilator mekanis, dan didefinisikan sebagai pneumonia yang terjadi lebih dari 48 jam setelah pemasangan intubasi endotrakeal atau ventilator. Mortalitas VAP tinggi karena VAP terjadi pada pasien yang memiliki kondisi yang menyebabkan pasien tidak dapat bernapas secara mandiri (seperti *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), atau gagal jantung) sehingga membutuhkan ventilator mekanis. Insiden VAP secara global berkisar di antara 8–28% sedangkan estimasi mortalitas VAP berkisar di antara 24% sampai 50%, bahkan dapat mencapai 76% apabila infeksi disebabkan oleh *multidrug resistant organisms* (MDRO).<sup>1</sup>

Terapi pengobatan VAP dengan antibiotik umumnya diberikan melalui rute intravena (IV), tetapi tingkat kesembuhan klinis VAP dengan pengobatan antibiotik IV jarang melebihi 60%.<sup>2</sup> Kelemahan antibiotik IV untuk pengobatan VAP yaitu penetrasi antibiotik ke dalam paru-paru yang buruk sehingga sedikitnya konsentrasi antibiotik dalam paru-paru.<sup>3</sup> Kurangnya konsentrasi antibiotik pada lokasi infeksi dapat menyebabkan kegagalan mencapai *minimum inhibitory concentration* (MIC). Untuk mencapai MIC, suatu antibiotik perlu mencapai konsentrasi tertentu untuk dapat menghambat pertumbuhan bakteri secara optimal. Salah satu strategi untuk menangani masalah ini adalah dengan meningkatkan dosis antibiotik terapi. Peningkatan dosis antibiotik menyebabkan peningkatan konsentrasi sistemik antibiotik sehingga risiko toksisitas antibiotik juga meningkat. Untuk meningkatkan keberhasilan terapi VAP, diperlukan strategi pengobatan yang lebih efektif dan aman dalam menangani VAP.

Salah satu terapi VAP yang masih dalam

pengembangan yaitu terapi dengan antibiotik inhalasi. Antibiotik inhalasi mampu menutupi kekurangan dari antibiotik IV dalam berpenetrasi ke dalam paru-paru. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, telah ditemukan bahwa penggunaan adjuvan antibiotik inhalasi dengan antibiotik intravena dapat memberi manfaat farmakologik yaitu: (1) Antibiotik inhalasi mampu mencapai parenkim paru yang terinfeksi tanpa melewati sawar kapiler alveolar paru; (2) Antibiotik inhalasi mampu meningkatkan efikasi antibakteri melalui peningkatan konsentrasi antibiotik lokal; (3) Antibiotik inhalasi dapat mengurangi toksisitas sistemik.<sup>3</sup>

Antibiotik inhalasi sudah digunakan untuk menangani infeksi pernapasan sejak 1940, tetapi sampai saat ini hanya ada empat antibiotik inhalasi yang disetujui US *Food and Drug Administration* (FDA) atau *European Medicine Agency* yaitu aztreonam, trobamyacin solution, trobamyacin serbuk, dan colistin *dry powder* untuk inhalasi sebagai terapi cystic fibrosis.<sup>4</sup> Dari keempat antibiotik tersebut belum ada antibiotik yang disetujui untuk pengobatan VAP walaupun sudah ditemukan beberapa bukti penelitian yang mendukung penggunaan klinis antibiotik inhalasi pada terapi VAP. Uji farmakokinetik pada binatang menunjukkan adanya peningkatan konsentrasi di paru-paru dengan menggunakan antibiotik inhalasi dibandingkan antibiotik IV.<sup>5</sup> Selain itu, suatu *randomized control trial* (RCT) melaporkan penambahan antibiotik inhalasi sebagai terapi adjuvan dapat meningkatkan perbaikan gejala VAP (perbaikan *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) >6, *white blood cell count* >4.000 mm<sup>3</sup> atau <11.000 mm<sup>3</sup>, berkurangnya sekresi sputum, dan oksigenasi SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> >240 mmHg) pada hari ke-3 dan 7 terapi dibandingkan terapi dengan antibiotik IV saja.<sup>6</sup> Tujuan dilakukannya kajian ini adalah untuk mengkaji efektivitas antibiotik inhalasi dalam pengobatan VAP. Kajian literatur yang akan dilakukan tidak hanya mengkaji terapi

antibiotik inhalasi adjuvan, akan tetapi juga efektivitasnya jika digunakan sebagai terapi substitusi serta memperbaharui informasi temuan-temuan terkait efikasi antibiotik inhalasi pada pasien VAP.

## Metode

Penelitian ini merupakan kajian literatur sistematis dan meta-analisis yang menggunakan artikel dengan desain penelitian *randomized control trial* (RCT). Penelusuran pustaka terpublikasi dilakukan menggunakan basis data *PubMed* dengan kata kunci (“*ventilator associated pneumonia*” OR “*nosocomial pneumonia*”) AND (*inhaled* OR *nebulized* OR *aerosolized*) AND (*antibiotic* OR *antimicrobial*). Kajian sistematis ini melibatkan artikel yang terpublikasi 10 tahun terakhir (dari bulan Januari 2010 sampai Oktober 2020) untuk menjaga kemutakhiran artikel. Kriteria inklusi artikel penelitian yaitu artikel yang: 1) Berdesain penelitian RCT; (2) Pasien dewasa (usia di atas 18 tahun) yang menggunakan ventilator mekanis dan didiagnosis VAP; (3) Intervensi berupa antibiotik inhalasi dapat digunakan sebagai terapi adjuvan ataupun substitusi; (4) Kontrol berupa antibiotik IV atau plasebo; (5) Melaporkan minimal salah satu dari *outcome* yaitu tingkat kesembuhan klinis (*clinical cure*), tingkat eradikasi mikroba (*microbiological cure*), atau mortalitas. Artikel yang dieksklusi dari penelitian ini yaitu: (1) *Full-text* artikel tidak dapat diakses; (2) Pasien *ventilator associated tracheobronchitis* (VAT), dan pasien yang tidak menggunakan ventilator atau menggunakan ventilator kurang dari 48 jam.

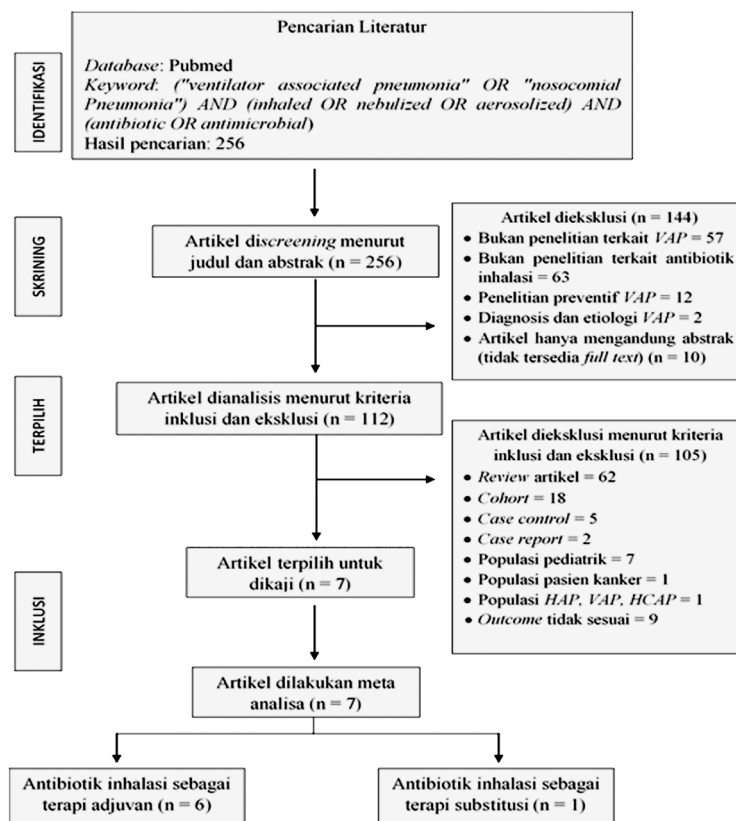
*Outcome* yang dikaji pada studi terpilih adalah tingkat kesembuhan klinis, tingkat eradikasi mikroba, dan mortalitas. Tingkat kesembuhan klinis (*clinical cure*) didefinisikan sebagai resolusi dari tanda dan gejala pneumonia. Kemampuan eradikasi mikroba (*microbiological cure*) didefinisikan sebagai

kemampuan antibiotik dalam membinasakan mikroba. *Microbiological cure* dilihat dari kultur sputum pasien setelah menjalani intervensi. Tingkat mortalitas merupakan ukuran jumlah kematian pada suatu populasi setelah diberikan intervensi.

Dua penulis (BB dan FH) melakukan skrining dan penilaian kualitas artikel secara independen. Kami menyelesaikan perbedaan pendapat dengan berdiskusi. Kualitas artikel yang diperoleh dinilai dengan menggunakan *Critical Appraisal Tools Programme* (CASP) *checklist* dan reputasi jurnal.<sup>7</sup> Jurnal dikatakan berkualitas baik jika hasil penilaian CASP *checklist* baik dan dipublikasi pada jurnal yang bereputasi. CASP *checklist* berisi beberapa pertanyaan yang dibagi menjadi 3 bagian yaitu bagian A yang digunakan untuk menilai validitas hasil penelitian, bagian B yang digunakan untuk menilai hasil penelitian, dan bagian C yang digunakan untuk menilai apakah hasil penelitian dapat diterapkan atau digunakan oleh pembaca.<sup>7</sup> Untuk CASP *checklist*, artikel dinilai berkualitas baik jika terdapat minimal sepuluh jawaban “yes”. Selain itu, dilakukan penilaian risiko bias pada studi terpilih. Penilaian risiko bias dilakukan dengan mengacu pada *Cochrane Risk of Bias Tool*.<sup>8</sup> Risiko bias artikel terpilih dinilai dengan melihat parameter: randomisasi urutan sampel, penyembunyian alokasi, penyamaran terhadap peserta dan personel uji, penyamaran terhadap penilai *outcome*, data *outcome* tidak lengkap, dan adanya pelaporan selektif.

Reputasi jurnal dinilai dengan melihat kuartil jurnal menurut *Scopus*. *Scopus* dipilih karena memiliki indikator yang mampu menilai suatu jurnal internasional yaitu *Scimago journal rank* (SJR). SJR merupakan ukuran pengaruh ilmiah yang mempertimbangkan dalam dua hal, yaitu: (1) Jumlah artikel yang merujuk (tanpa mempertimbangkan *self citation*); (2) Popularitas dari jurnal lain yang merujuk.

Kategori jurnal berdasarkan *Scopus* dibagi menjadi empat kuartil (Q1 sampai Q4).<sup>9</sup> Jurnal



**Gambar 1 Alur Pencarian Artikel**

yang terakreditasi Q1–Q3 menurut *Scopus* dinilai berkualitas baik karena sebelum jurnal terindeks dalam *Scopus*, dilakukan proses evaluasi dan artikel di seleksi secara transparan serta di-review secara independen. Selain melalui evaluasi dan seleksi yang ketat, jurnal juga di re-evaluasi secara berkala untuk menjaga kualitas jurnal dari tahun ke tahun.<sup>10</sup>

Analisis data dilakukan dengan metode meta-analisis menggunakan program Revman 5.4. Tipe data yang digunakan pada analisis adalah data dikotomi dan digunakan *risk ratio* (RR) dan 95% *Confidence Interval* (CI) sebagai pengukuran perbedaan di antara kelompok intervensi dan kontrol. Heterogenitas dinilai dengan *statistic I*<sup>2</sup>. Nilai  $I^2 \geq 50\%$  menunjukkan heterogenitas yang signifikan sedangkan nilai  $I^2 \leq 50\%$  menunjukkan heterogenitas antarstudi dapat diterima. Hasil meta-analisis ditampilkan dalam bentuk *forest plot*.

## Hasil

Penelusuran literatur menggunakan *database PubMed* dilakukan tanggal 11 Oktober 2020. Jumlah artikel yang teridentifikasi pada saat proses penelusuran pustaka sebanyak 256 artikel. Artikel yang teridentifikasi dilakukan skrining menurut judul, abstrak dan kriteria inklusi. Sejumlah 144 artikel ditolak karena tidak sesuai dengan topik yang diteliti dan sebanyak 105 ditolak karena tidak memenuhi kriteria inklusi. Tujuh<sup>11–17</sup> artikel digunakan dalam kajian akhir (Gambar 1).

Tabel 1 merangkum rincian studi yang diikutsertakan dalam kajian akhir. Dari ketujuh artikel yang dikaji, sebagian besar menguji antibiotik inhalasi sebagai terapi adjuvan pada VAP yang disebabkan oleh bakteri gram negatif. Hanya satu artikel yang menguji antibiotik inhalasi sebagai terapi substitusi. Antibiotik yang paling banyak diberikan

Tabel 1 Karakteristik Artikel yang Dikaji

| Penulis                             | Negara   | Metode                                                                         | Subjek Penelitian                                                                                                                  | Intervensi                                                                                                                                                             | Kontrol                                                                                  | Perangkat                                        | Outcome                                                                                            |                                                                                                                                   |                                                                          | Pendanaan                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     |          |                                                                                |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                                                                                          |                                                  | Clinical Cure                                                                                      | Microbiological Cure                                                                                                              | Mortalitas                                                               |                                                                                                                                                                                 |
| Liu <i>et al.</i> (2017)            | China    | RCT<br>( <i>randomized, placebo-controlled, double blind, single-center</i> ). | Pasien dengan ventilator mekanis yang memiliki risiko tinggi infeksi MDR. Jumlah 52 pasien (intervensi=27 dan kontrol=25).         | Amikasin inhalasi 400 mg setiap 8 jam selama 7 hari ditambah antibiotik IV (terapi adjuvan).                                                                           | Normal saline 4 mL dengan frekuensi yang sama seperti intervensi ditambah antibiotik IV. | Jet nebulizer.                                   | Tidak ada perbedaan signifikan pada tingkat kesembuhan klinis (48% vs 35%; p=0,444).               | Eradikasi bakteri pada pasien, 11 dari 27 pasien pada intervensi dan 4 dari 25 pada plasebo (41% vs 16%; p=0,049).                | Mortalitas 22% vs 32%; p=0,427 di antara kedua kelompok pada hari ke 28. | Pendanaan oleh <i>Natural Science Foundation of Hubei Province</i> dan the <i>Natural Science Foundation of Wuhan University</i> . Tidak terdapat <i>conflict of interest</i> . |
| Rattanaumpawan <i>et al.</i> (2010) | Thailand | RCT<br>( <i>randomized, controlled, open-label (nonblind)</i> ).               | Pasien dewasa >18 tahun, yang mengalami VAP akibat bakteri gram negatif. jumlah peserta 100 pasien (intervensi=51 dan kontrol=49). | Antibiotik IV + CMS yang ekuivalen dengan 75 mg colistin yang di rekonstitusi pada 4 mL normal saline yang di nebulasi selama 10 menit setiap 12 jam (terapi adjuvan). | Antibiotik intravena + 4 mL nebulasi normal saline.                                      | Jet nebulizer atau <i>ultrasonic nebulizer</i> . | Perbaikan clinical outcome pada kelompok CMS sebesar 51% dan 53,1% pada kelompok kontrol (p=0,84). | Perbaikan <i>outcome microbiologi</i> lebih besar secara signifikan pada kelompok CMS dibanding kontrol (60,9% vs 38,2%; p=0,03). | Mortalitas pada kelompok CMS 43,1% dan kontrol 40,8% (p=0,81).           | Pendanaan oleh <i>Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand</i> . Tidak terdapat <i>conflict of interest</i> .                                |

Keterangan: IV=Intravena, VAP=Ventilator associated pneumonia, MDR=Multidrug resistance, NS=Normal saline, CMS=Colistin methanesulfonate

Tabel 1 (Lanjutan) Karakteristik Artikel yang Dikaji

| Penulis                     | Negara                                                          | Metode                                                                                       | Subjek Penelitian                                                                                                                               | Intervensi                                                                                                                                                                                                                           | Kontrol                                                                                                                                                                                                                                           | Perangkat                          | Outcome                                                                                                          |                                                                                                           |                                                                                                              | Pendanaan                                                                                                                |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                                                                 |                                                                                              |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                    | Clinical Cure                                                                                                    | Microbiological Cure                                                                                      | Mortalitas                                                                                                   |                                                                                                                          |
| Lu <i>et al.</i> (2011)     | Perancis                                                        | RCT<br>( <i>Randomized, controlled, nonblind, phase II trial</i> ).                          | Pasien berusia di atas 18 tahun dan didiagnosis VAP oleh <i>P. aeruginosa</i> . Jumlah peserta 40 pasien (intervensi =20 dan kontrol=20).       | Pada kelompok aerosol, pasien mendapat <i>ceftazidime</i> 15 mg/kg (total 120 mg/kg) di administrasi melalui aerosol 8 kali sehari selama 8 hari ditambah amikasin aerosol 1 kali sehari 25 mg/kg selama 3 hari (terapi substitusi). | Pada kontrol, pasien mendapat bolus <i>ceftazidime</i> (30 mg/kg selama 30 menit), diikuti dengan <i>continuous infusion</i> 90 mg/kg setiap hari selama 8 hari, ditambah amikasin bolus 15 mg/kg selama 30 menit satu kali sehari selama 3 hari. | <i>Vibrating plate nebulizer</i> . | Efikasi antibiotik aerosol sebesar 70% dan pada kelompok antibiotik IV sebesar 55% (p=0,33).                     | Persentase bakteri yang terbinasakan pada kelompok aerosol adalah 85% dibanding kelompok IV 70% (p=0,26). | Mortalitas lebih besar pada kelompok aerosol yaitu 10% dan 5% pada kelompok IV (p=0,55).                     | Tidak terdapat <i>conflict of interest</i> .                                                                             |
| Kollef <i>et al.</i> (2016) | Perancis, Hungary, Yunani, Spanyol, Turkey, dan Amerika Serikat | RCT<br>( <i>randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter, phase II study</i> ). | Pasien yang diintubasi dan menggunakan ventilator mekanis yang didiagnosis pneumonia. Jumlah pasien 142 orang (intervensi = 71 dan kontrol=71). | IV meropenem atau imipenem (dosis disesuaikan pada <i>guideline</i> lokal) ditambah 300 mg amikasin dan 120 mg fosfomisin dalam 6 mL air steril secara inhalasi (terapi adjuvan).                                                    | IV meropenem atau imipenem (dosis disesuaikan pada <i>guideline</i> lokal) ditambah 6 mL normal saline 0,9%.                                                                                                                                      | <i>Vibrating plate nebulizer</i> . | Tingkat kesembuhan klinis pada kelompok intervensi adalah 21,1% (15/71) dan pada kontrol 25,4% (18/71) (p=0,68). | Microbial cure pada intervensi adalah 83% (59/71) dan 59% (42/71) pada plasebo (p=0,002).                 | Tingkat mortalitas pada hari ke 28 adalah 24% (17/71) pada intervensi dan 17% (12/71) pada placebo (p=0,32). | Terdapat 1 peneliti yang memiliki hubungan dengan sponsor. Peneliti lainnya tidak memiliki <i>conflict of interest</i> . |

Keterangan: IV=Intravena, VAP=Ventilator associated pneumonia, MDR=Multidrug resistance, NS=Normal saline, CMS=Colistin methanesulfonate

Tabel 1 (Lanjutan) Karakteristik Artikel yang Dikaji

| Penulis                         | Negara          | Metode                                                                      | Subjek Penelitian                                                                                                                                                         | Intervensi                                                                                                                                                                                                                    | Kontrol                                                                                                                                                   | Perangkat                        | Outcome                                                                                             |                                                                                                                                                  |                                                                                                                | Pendanaan                                                                 |
|---------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                 |                                                                             |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |                                  | Clinical Cure                                                                                       | Microbiological Cure                                                                                                                             | Mortalitas                                                                                                     |                                                                           |
| Palmer <i>et al.</i> (2014)     | Amerika Serikat | RCT ( <i>randomized, placebo-controlled, double blind, single-center</i> ). | Pasien dengan ventilator mekanis yang memiliki risiko tinggi infeksi MDR. Jumlah subjek 42 pasien (intervensi =24 dan kontrol=18).                                        | Untuk bakteri gram positif digunakan vancomycin HCl 120 mg setiap 8 jam. Untuk bakteri gram negatif digunakan gentamisin sulfat 80 mg setiap 8 jam atau amikasin 400 mg setiap 8 jam ditambah antibiotik IV (terapi adjuvan). | Untuk plasebo digunakan 2 mL normal saline dan antibiotik IV.                                                                                             | <i>Jet nebulizer</i>             | -                                                                                                   | Antibiotik inhalasi mampu mengeradikasi kultur bakteri MDR pada 14 dari 16 pasien pada intervensi dibandingkan 1 dari 11 pada plasebo (p=0,001). | Mortalitas tidak berbeda secara statistik, kelompok antibiotik inhalasi 25% dan kelompok kontrol 11% (p=0,43). | Tidak ada <i>funding</i> dan tidak terdapat <i>conflict of interest</i> . |
| Abdellatif <i>et al.</i> (2016) | Tunisia         | RCT ( <i>randomized, single blind, single-center</i> ).                     | Pasien lebih dari 18 tahun yang menggunakan ventilator mekanis lebih dari 48 jam yang didiagnosis VAP. Jumlah pasien sebanyak 149 orang. (Intervensi =73 dan kontrol=73). | Intervensi berupa colistin inhalasi 4 MU (setara dengan 133 mg) di nebulasi selama 30 menit, 3 kali sehari ditambah imipenem IV 1 gram 3 kali sehari (terapi adjuvan).                                                        | Kontrol berupa colistin IV <i>loading dose</i> 9 MU selama 60 menit dan diikuti dengan 4,5 MU 2 kali sehari dikombinasi dengan imipenem 1g 3 kali sehari. | <i>Vibrating plate nebulizer</i> | Tingkat kesembuhan klinis berupa 67,1% pada grup antibiotik inhalasi dan 72% pada grup IV (p=0,59). | Kelompok intervensi mengurangi waktu untuk eradikasi mikroba dibanding kontrol (9,82 vs 11,26 hari; p=0,023).                                    | Tidak ada perbedaan signifikan pada mortalitas hari ke-28 (intervensi 27,4% vs kontrol 23,7%; p=0,7).          | Tidak ada <i>funding</i> dan tidak terdapat <i>conflict of interest</i> . |

Keterangan: IV=Intravena, VAP=Ventilator associated pneumonia, MDR=Multidrug resistance, NS=Normal saline, CMS=Colistin methanesulfonate

Tabel 1 (Lanjutan) Karakteristik Artikel yang Dikaji

| Penulis                    | Negara | Metode                                                      | Subjek Penelitian                                                                                                                                                                                                           | Intervensi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kontrol                                                                                                                                                                  | Perangkat             | Outcome                                                                                                           |                                                                                                                                |                                                                                                             | Pendanaan                                                  |
|----------------------------|--------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                            |        |                                                             |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                          |                       | Clinical Cure                                                                                                     | Microbiological Cure                                                                                                           | Mortalitas                                                                                                  |                                                            |
| Ammar <i>et al.</i> (2018) | Mesir  | RCT (randomized, nonblind, controlled, singlecenter trial). | Pasien 18 tahun atau lebih, didiagnosis VAP dengan kultur sputum positif menunjukan bakteri MDR gram negatif. Jumlah peserta 90 orang (kontrol=30, antibiotik inhalasi=30, dan antibiotik inhalasi + extended infusion=30). | Kelompok 2 (kelompok antibiotik inhalasi) mendapat amikasin 20 mg/kg diencerkan dalam 100 mL NS diberikan 1 jam per 24 jam, meropenem 2 g diencerkan pada 100 mL NS selama 30 menit per 8 jam, dan amikasin 25 mg/kg/hari setiap 8 jam dan diencerkan dalam 4 mL NS dinebulasi dengan ultrasonic nebulizer (terapi adjuvan). | Kelompok 1 (kontrol) mendapat amikasin 20 mg/kg diencerkan dalam 100 mL NS diberikan 1 jam per 24 jam, meropenem 2 g diencerkan pada 100 mL NS selama 30 menit per 8 jam | Ultrasonic nebulizer. | Clinical cure kelompok antibiotik inhalasi sebesar 53,33% dibandingkan kelompok kontrol sebesar 26,67% (p=0,007). | Persentase bakteri yang terbinasakan pada kelompok antibiotik inhalasi sebesar 30% dan kelompok kontrol sebesar 33% (p=0,861). | Mortalitas pada kelompok antibiotik inhalasi sebesar 16,675 dan kelompok kontrol sebesar 26,67%. (p=0,389). | Tidak ada funding dan tidak terdapat conflict of interest. |

Keterangan: IV=Intravena, VAP=Ventilator associated pneumonia, MDR=Multidrug resistance, NS=Normal saline, CMS=Colistin methanesulfonate

**Tabel 2 Penilaian Kualitas Artikel dengan CASP Checklist**

| Artikel                             | Pertanyaan CASP |   |   |    |    |    |   |   |   |   |   |    |    |
|-------------------------------------|-----------------|---|---|----|----|----|---|---|---|---|---|----|----|
|                                     | 1               | 2 | 3 | 4a | 4b | 4c | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Liu <i>et al.</i> (2017)            | Y               | Y | Y | Y  | Y  | Y  | Y | Y | N | N | Y | Y  | Y  |
| Palmer <i>et al.</i> (2014)         | Y               | Y | N | Y  | Y  | Y  | Y | Y | N | N | Y | Y  | Y  |
| Abdellatif <i>et al.</i> (2016)     | Y               | Y | Y | Y  | N  | N  | Y | Y | Y | Y | Y | Y  | Y  |
| Lu <i>et al.</i> (2011)             | Y               | - | Y | N  | N  | N  | Y | Y | Y | N | Y | Y  | Y  |
| Kollef <i>et al.</i> (2016)         | Y               | Y | Y | Y  | Y  | Y  | Y | Y | Y | Y | Y | Y  | Y  |
| Rattanaumpawan <i>et al.</i> (2010) | Y               | Y | Y | N  | N  | N  | Y | Y | Y | Y | Y | Y  | Y  |
| Ammar <i>et al.</i> (2018)          | Y               | Y | Y | N  | N  | N  | Y | Y | N | N | Y | Y  | Y  |

Keterangan: Y=Yes, N=No, (-)=Unclear

sebagai intervensi adalah amikasin.

### Kualitas Artikel

Hasil penilaian artikel dengan CASP checklist menunjukkan 5 RCT memiliki kualitas yang baik<sup>11-13,16,17</sup> dan 2 RCT memiliki kualitas yang kurang baik<sup>14,15</sup> (Tabel 2). Studi Lu *et al.* (2011) melaporkan adanya randomisasi pada penelitian RCT tetapi tidak menjelaskan metode randomisasi yang digunakan.<sup>14</sup> Terdapat 4 RCT yang tidak *double blind*.<sup>12,14,15,17</sup> Empat studi tidak melaporkan nilai CI sehingga tidak dapat dinilai kepresisian hasil penelitiannya.<sup>11,14-16</sup> Dalam 3 studi terdapat beberapa pasien yang mengundurkan diri.<sup>11,15,16</sup>

Selain menggunakan CASP checklist, reputasi jurnal menurut *Scopus* juga digunakan untuk menilai kualitas jurnal. Terdapat 5 artikel yang dipublikasi pada jurnal Q1<sup>12-14,16,17</sup> dan 2 artikel dipublikasi pada jurnal Q3<sup>11,15</sup>. Semua studi yang dikaji memiliki reputasi jurnal yang baik. Semua studi dinilai untuk risiko bias (Gambar 2). Tidak ada penelitian yang dieksklusi berdasarkan risiko bias walaupun sebagian besar studi terdeteksi memiliki risiko bias.

### Meta-analisis Outcome

Sintesis data tingkat kesembuhan klinis (*clinical cure*) dilakukan dengan penggabungan data 6 RCT dengan menggunakan meta-analisis. Total jumlah pasien pada kelompok intervensi yaitu 272 pasien dan 271 peserta pada kelompok kontrol. Hasil penggabungan data *clinical cure* menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan di antara penggunaan antibiotik inhalasi sebagai adjuvan ataupun substitusi dibanding terapi tanpa antibiotik inhalasi (RR=1,07; 95% CI=0,86-1,32) (Gambar 3). Ditemukan heterogenitas di antara data studi ( $I^2=28\%$ ).

Sintesis data tingkat eradikasi mikroba (*microbiological cure*) dilakukan dengan menggabungkan 6 RCT dengan meta-analisis. Total jumlah peserta pada kelompok antibiotik inhalasi sebanyak 215 pasien sedangkan pada kelompok kontrol sebanyak 206 pasien. Secara keseluruhan, hasil penggabungan data *microbiological cure* menunjukkan antibiotik inhalasi lebih baik dalam mengeradikasi mikroba penginfeksi dibandingkan kontrol secara signifikan (RR=1,45; 95% CI=1,13-1,86) (Gambar 4). Pada subkelompok antibiotik inhalasi sebagai terapi adjuvan menunjukan

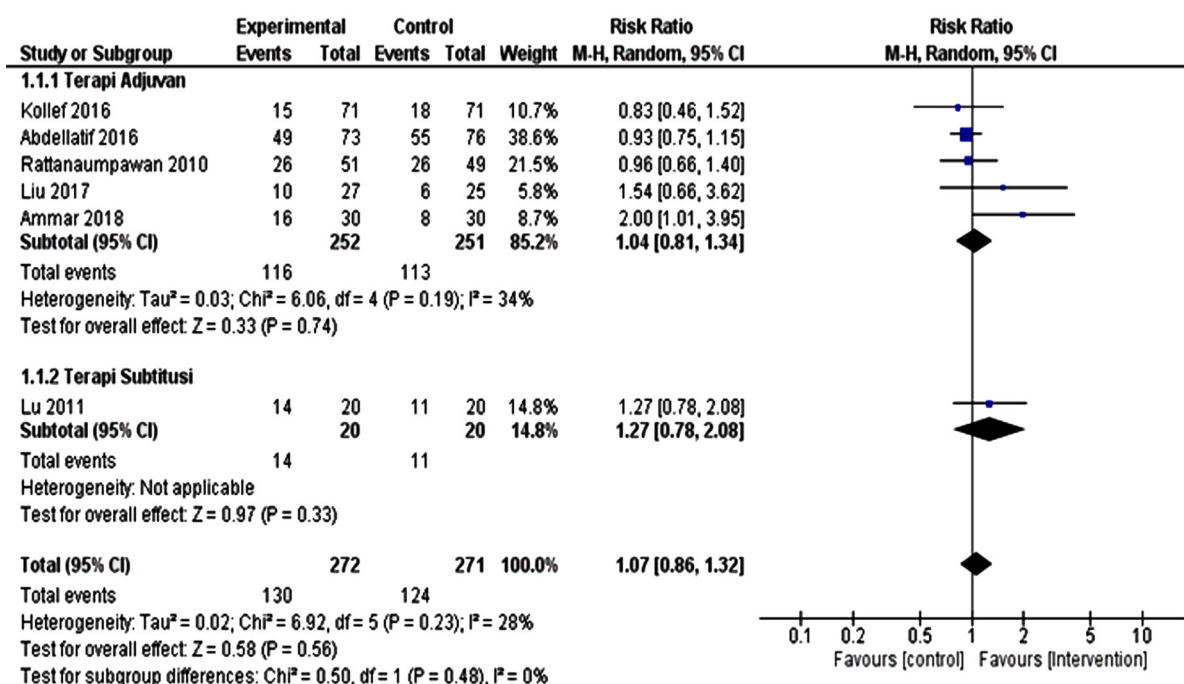
|                                                                                        | Randomisasi urutan sampel (bias seleksi) | Penyembunyian alokasi (bias seleksi) | Penyamaran peserta dan personel (bias performa) | Penyamaran penilaian outcome (bias deteksi) | Data outcome tidak lengkap (bias attrisi) | Pelaporan selektif (bias pelaporan) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| Liu (2017)                                                                             | +                                        | +                                    | +                                               | +                                           | +                                         | +                                   |
| Palmer (2014)                                                                          | +                                        | +                                    | +                                               | +                                           | -                                         | -                                   |
| Abdelatif (2016)                                                                       | +                                        | +                                    | -                                               | -                                           | +                                         | +                                   |
| Lu (2011)                                                                              | ?                                        | -                                    | -                                               | -                                           | +                                         | +                                   |
| Kollef (2016)                                                                          | +                                        | +                                    | +                                               | +                                           | +                                         | +                                   |
| Rattanaupawan (2010)                                                                   | +                                        | +                                    | -                                               | -                                           | +                                         | +                                   |
| Ammar (2018)                                                                           | +                                        | +                                    | -                                               | -                                           | +                                         | +                                   |
| Keterangan: risiko bias rendah: + , risiko bias tidak jelas: ? , risiko bias tinggi: - |                                          |                                      |                                                 |                                             |                                           |                                     |

Gambar 2 Penilaian Risiko Bias

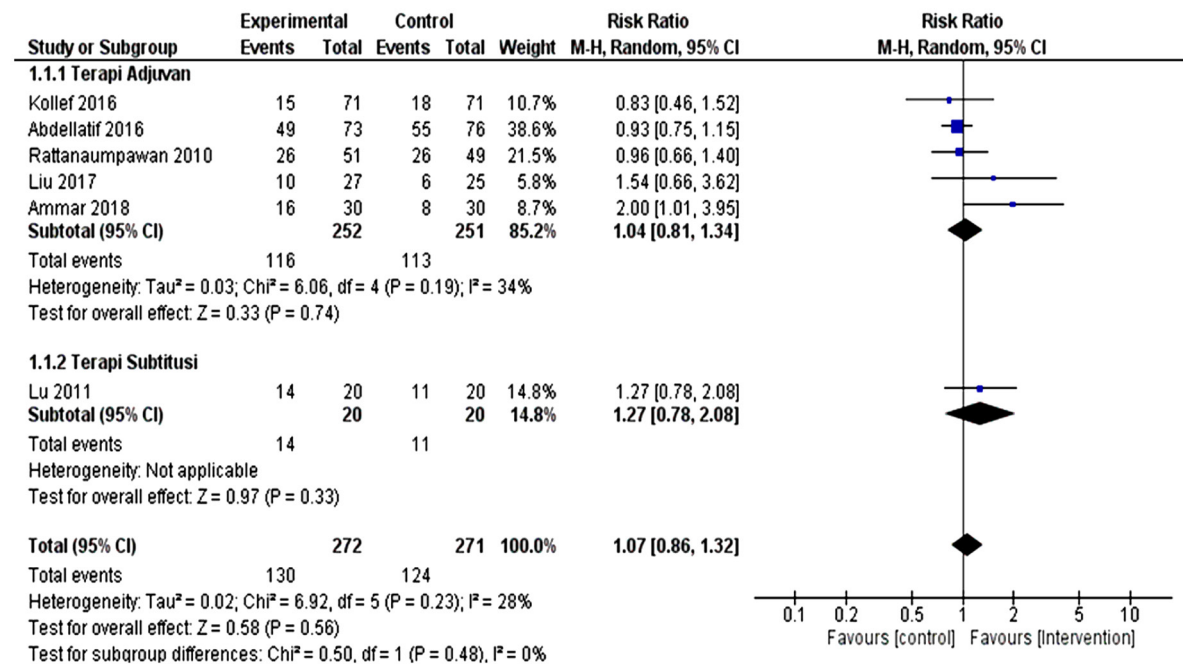
tingkat eradikasi mikroba yang lebih baik secara signifikan dibandingkan tanpa antibiotik inhalasi (RR=1,56; 95% CI=1,13–2,17). Sementara itu, subkelompok antibiotik inhalasi sebagai terapi substitusi tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan dalam tingkat

eradikasi mikroba di antara kelompok uji dan kontrol (RR=1,21; 95% CI=0,86–1,71). Ditemukan heterogenitas pada studi-studi yang digunakan dalam meta-analisis *microbiological cure* ( $I^2 = 37\%$ ).

Sintesis data mortalitas dilakukan dengan



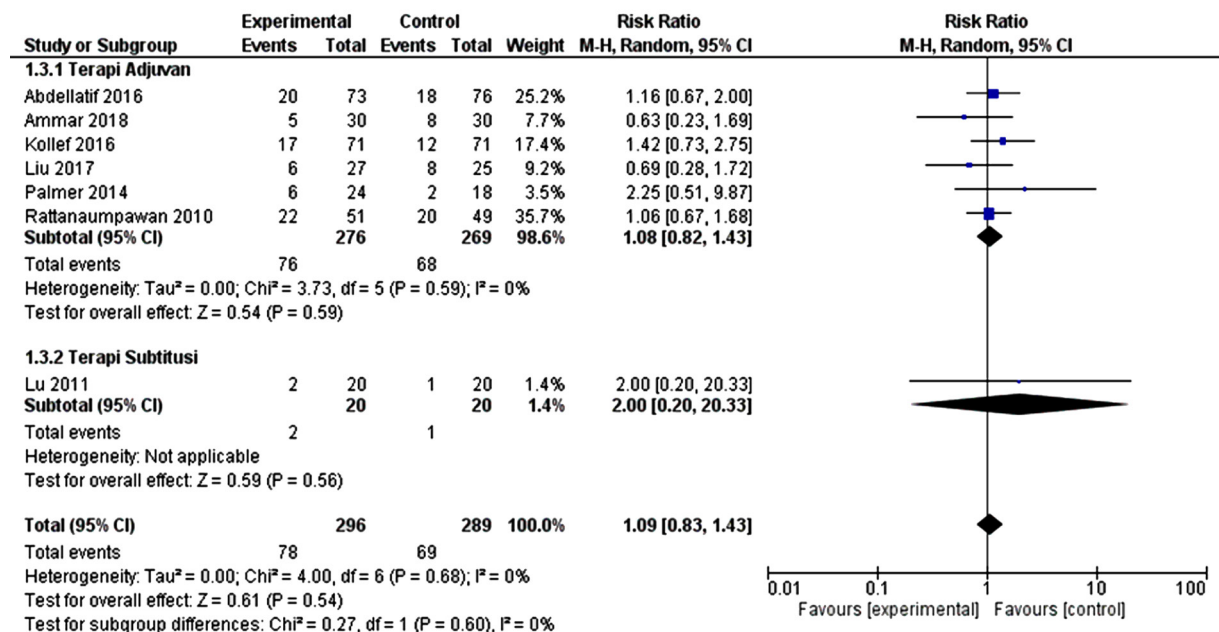
Gambar 3 Meta-analisis Tingkat Kesembuhan Klinis



Gambar 4 Meta-analisis Tingkat Eradikasi Mikroba

penggabungan data 7 RCT dan meta-analisis. Total jumlah peserta pada kelompok intervensi sebanyak 296 pasien dan pada kelompok kontrol 289 pasien. Hasil penggabungan data mortalitas menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan di antara penggunaan antibiotik

inhalasi sebagai adjuvan ataupun substitusi dibandingkan terapi tanpa antibiotik inhalasi ( $RR=1,09$ ;  $95\% \text{ CI}=0,83-1,43$ ) (Gambar 5). Tidak ditemukan adanya heterogenitas di antara studi yang dikaji ( $I^2=0\%$ ).



Gambar 5 Meta-analisis Mortalitas

## Efektivitas Antibiotik Inhalasi dalam Pengobatan VAP

Temuan utama dari studi kajian pustaka ini adalah penggunaan antibiotik inhalasi sebagai terapi VAP menunjukkan hasil menguntungkan pada kesembuhan mikrobiologi walaupun belum menunjukkan hasil positif pada *outcome* tingkat kesembuhan klinis dan mortalitas. Pada *outcome* tingkat kesembuhan klinis (*clinical cure*), mayoritas studi RCT melaporkan tidak ada perbedaan secara statistik antara pasien yang menerima antibiotik IV dan pasien yang menerima antibiotik inhalasi sebagai terapi adjuvan ataupun substitusi. Hasil meta-analisis *outcome* tingkat kesembuhan klinis juga tidak menemukan perbedaan signifikan di antara kedua kelompok (Gambar 3). Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hasil meta-analisis oleh Zampieri *et al.* (2015) yang melaporkan antibiotik inhalasi menunjukkan hasil yang menguntungkan pada tingkat kesembuhan klinis.<sup>18</sup> Perbedaan hasil ini mungkin terjadi karena meta-analisis oleh Zampieri *et al.* melibatkan penelitian RCT dan juga studi observasional sedangkan penelitian ini hanya melibatkan studi-studi dengan desain RCT.

Pada *outcome microbiological cure*, hasil meta-analisis menunjukkan antibiotik inhalasi sebagai terapi adjuvan mampu mengeradikasi bakteri penyebab pneumonia secara signifikan (Gambar 4). Peningkatan eradikasi mikroba berhubungan dengan perbaikan manifestasi klinis VAP. Tiga studi yang dikaji melaporkan adanya penurunan rata-rata CPIS secara signifikan di akhir perawatan dengan antibiotik inhalasi.<sup>11,15,16</sup> CPIS dihitung berdasarkan poin yang diberikan untuk berbagai tanda dan gejala pneumonia. Hasil ini sesuai dengan penelitian Moghaddam *et al.* (2019) yang melaporkan penggunaan kolistin inhalasi pada pneumonia akibat MDR *Acinetobacter* mampu memperbaiki kultur sputum, jumlah sel darah putih, sekresi mukus, sakarifikasi ( $\text{SpO}_2$ ) dan skor CPIS pasien pada hari ketiga dan ketujuh

dibandingkan hari pertama terapi.<sup>6</sup>

Walaupun hasil studi menunjukkan adanya peningkatan dalam eradikasi mikroba penginfeksi dan perbaikan manifestasi klinis, hasil meta-analisis tidak menunjukkan adanya perbaikan dalam tingkat kesembuhan klinis dan mortalitas. Faktor yang mungkin menyebabkan kegagalan dalam tingkat kesembuhan klinis dan mortalitas adalah tingkat keparahan penyakit pada pasien yang diteliti. Ditemukan infeksi yang cukup parah di antara subjek pada studi-studi yang diinklusi (rata-rata skor *APACHE II* di antara 18–21 pada lima studi). Skor *APACHE II* di atas 16 merupakan prediktor independen dari mortalitas akibat VAP.<sup>19</sup>

## Alat Penghantaran Antibiotik Inhalasi

Tipe *nebulizer* yang digunakan untuk menghantarkan antibiotik ke lokasi infeksi merupakan salah satu faktor yang memengaruhi efektivitas antibiotik inhalasi. Dari kajian sistematik sebelumnya oleh Russel *et al.* (2016) tentang penggunaan antibiotik inhalasi pada VAP dan *tracheobronchitis* menjelaskan alat nebulasi yang digunakan sebagai penghantaran obat ke paru-paru dapat memengaruhi *outcome*.<sup>20</sup> Untuk mencapai konsentrasi yang cukup untuk pengobatan infeksi pernapasan memerlukan penghantaran obat yang optimal. Dari RCT yang dikaji, ditemukan 3 jenis *nebulizer* yang digunakan sebagai alat penghantaran obat yaitu *jet nebulizer*; *vibrating plate nebulizer*; dan *ultrasonic nebulizer*. Penelitian sebelumnya oleh Luyt *et al.* (2018) menunjukkan adanya kelebihan dari masing-masing alat nebulasi.<sup>21</sup> *Jet nebulizer* merupakan jenis *nebulizer* yang sering digunakan karena harganya yang murah tetapi efisiensi *jet nebulizer* lebih kecil jika dibandingkan *vibrating plate nebulizer*, dan *ultrasonic nebulizer* karena adanya volume residu obat yang tertinggal di dalam *chamber nebulizer*.<sup>17</sup> Dari hasil studi yang dikaji, tiga studi di antaranya menggunakan *jet nebulizer*<sup>11,12,16</sup>, tiga studi menggunakan *vibrating plate*

*nebulizer*<sup>13,14,17</sup> dan dua studi menggunakan *ultrasonic nebulizer* sebagai alat nebulasi<sup>12,15</sup>. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menguji alat dan teknik *nebulizer* yang paling optimal dalam menghantarkan obat ke dalam paru-paru.

### Antibiotik Inhalasi sebagai Terapi Adjuvan dan Substitusi

Dari ketujuh studi yang ditemukan, sebagian besar menguji antibiotik inhalasi sebagai terapi adjuvan. Enam dari tujuh RCT yang dikaji menguji antibiotik inhalasi sebagai strategi adjuvan yaitu dikombinasi dengan antibiotik IV<sup>11-13,15-17</sup>. Terdapat empat RCT yang melaporkan bahwa penggunaan antibiotik inhalasi sebagai terapi adjuvan mampu mengurangi lama perawatan di ICU ataupun mempercepat pelepasan ventilator dari pasien yang diintubasi.<sup>12,15-17</sup> Ammar *et al.* (2018) melaporkan adanya pengurangan rata-rata 2 hari pada hari dirawat di ICU dan hari penggunaan ventilator ( $p < 0,001$ ) pada kelompok antibiotik inhalasi sebagai terapi adjuvan dibandingkan kelompok IV.<sup>15</sup> Rattanaumpawan *et al.* (2010) melaporkan bahwa *colistimethate sodium* (CMS) sebagai terapi adjuvan mampu mempersingkat durasi penggunaan antibiotik selama 2 hari ( $p = 0,005$ ).<sup>12</sup> Abdellatif *et al.* (2016) melaporkan bahwa pada kelompok antibiotik inhalasi, pelepasan dari ventilator rata-rata lebih awal lima hari dari kelompok IV ( $p = 0,012$ ).<sup>17</sup> Palmer *et al.* (2014) melaporkan adanya pengurangan jumlah hari penggunaan ventilator tetapi pengurangan ini tidak signifikan secara statistik (antibiotik inhalasi  $12,9 \pm 2,1$  hari vs IV  $13,5 \pm 2,1$  hari;  $p = 0,078$ ).<sup>16</sup>

Hanya ada 1 RCT di atas tahun 2010 yang menguji antibiotik inhalasi sebagai terapi substitusi IV.<sup>14</sup> Lu *et al.* (2011) menemukan antibiotik inhalasi memiliki efikasi yang serupa dengan antibiotik IV dalam pengobatan VAP akibat *Pseudomonas aeruginosa*. Kemiripan efikasi dilihat dari angka keberhasilan terapi

(antibiotik inhalasi 70% vs antibiotik IV 55%;  $p = 0,33$ ) dan juga dari angka kegagalan terapi (antibiotik inhalasi 15% vs antibiotik IV 30%;  $p = 0,26$ ).<sup>14</sup>

### Antibiotik Inhalasi Mampu Mencegah Resistensi Antibiotik

Lu *et al.* (2011) melaporkan bahwa kelebihan antibiotik inhalasi dapat mencegah timbulnya resistensi bakteri terhadap antibiotik.<sup>14</sup> Hasil ini juga dilaporkan pada 3 RCT lainnya.<sup>11,16,17</sup> Palmer *et al.* (2014) melaporkan bahwa tidak ditemukan resistensi obat baru terhadap antibiotik inhalasi dan ditemukan peningkatan resistensi secara signifikan terhadap antibiotik IV pada kelompok kontrol ( $p = 0,03$ ).<sup>16</sup> Studi oleh Abdelatif *et al.* (2016) juga melaporkan tidak terdeteksi munculnya strain yang resisten terhadap akuisisi kolistin pada kelompok kolistin inhalasi.<sup>17</sup> Abdelatif *et al.* menjelaskan penggunaan kolistin secara IV yang berkepanjangan dapat menyebabkan resistensi antibiotik berhubungan dengan penetrasi kolistin IV yang buruk sehingga menghasilkan konsentrasi yang rendah di tempat infeksi sedangkan kolistin nebulasi dengan konsentrasi jaringan yang tinggi di daerah paru-paru dapat mencegah seleksi strain resisten.<sup>17</sup>

### Kekuatan dan Limitasi Penelitian

Kelebihan dari penelitian ini adalah penelitian ini mampu memberikan tingkat *evidence* yang tinggi dengan dilakukan kajian sistematis dan meta-analisis terhadap sejumlah RCT yang sudah dinilai kualitasnya sehingga mampu mengurangi bias penelitian. Limitasi dari penelitian ini adalah tidak ditemukan RCT dengan jumlah subjek penelitian yang besar. RCT yang ditemukan memiliki jumlah subjek relatif sedikit yaitu di antara 40 sampai 150 peserta uji. Selain itu ditemukan beberapa risiko bias diantara studi-studi yang dikaji

dan tidak semua artikel yang dikaji memiliki kualitas yang baik. Limitasi lainnya adalah tidak semua RCT yang dikaji dilakukan *blinding* sepenuhnya.

### Simpulan

Penggunaan antibiotik inhalasi sebagai terapi adjuvan ataupun monoterapi tidak efektif dalam memperbaiki tingkat kesembuhan klinis dan mortalitas pasien VAP, namun penggunaan antibiotik inhalasi sebagai adjuvan mampu mengeradikasi mikroba lebih baik dibandingkan tanpa antibiotik inhalasi.

### Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber manapun.

### Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

### Daftar Pustaka

1. Bassetti M, Taramasso L, Giacobbe DR, Pelosi P. Management of ventilator-associated pneumonia: Epidemiology, diagnosis and antimicrobial therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(5):585–96. doi: 10.1586/eri.12.36
2. Bassetti M, Luyt CE, Nicolau DP, Pugin J. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):35. doi: 10.1186/s13613-016-0140-x
3. Zhang C, Berra L, Klompas M. Should aerosolized antibiotics be used to treat ventilator-associated pneumonia?. *Respir Care*. 2016;61(6):737–48. doi: 10.4187/respcare.04748
4. Daniels LM, Juliano J, Marx A, Weber DJ. Inhaled antibiotics for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2017;64(3):386–7. doi: 10.1093/cid/ciw726
5. Lu Q, Girardi C, Zhang M, Bouhemad B, Louchahi K, Petitjean O, et al. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med*. 2010;36(7):1147–55. doi: 10.1007/s00134-010-1879-4
6. Moghaddam OM, Lahiji MN, Talebi-Taher M, Mahmoodiyeh B. Effect of inhaled colistin on the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multi-drug resistant *acinetobacter*. *Tanaffos*. 2019;18(1):66–73.
7. CASP. CASP randomised controlled trial standard checklist [Diakses pada: 13 Oktober 2020]. Tersedia dari: [https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2020/10/CAS\\_P\\_RCT\\_Checklist\\_PDF\\_Fillable\\_Form.pdf](https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2020/10/CAS_P_RCT_Checklist_PDF_Fillable_Form.pdf)
8. ARHQ. Cochrane risk of bias tool for randomized controlled trials. [Diakses pada: 27 Maret 2022]. Tersedia dari: <https://methods.cochrane.org/bias/assessing-risk-bias-included-studies>
9. Elsevier. About scopus, 2018 [Diakses pada: 12 Juli 2020]. Tersedia dari: <http://www.elsevier.com/solutions/scopus>.
10. Elsevier. Content policy and selection Elsevier [Diakses pada: 27 Maret 2022]. Tersedia dari: <https://www.elsevier.com/solutions/scopus/how-scopus-works/content/content-policy-and-selection>
11. Liu C, Zhang YT, Peng ZY, Zhou Q, Hu B, Zhou H, et al. Aerosolized amikacin as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: A single-center randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(10):1196–201. doi: 10.

- 4103/0366-6999.205846
12. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(12):2645–9. doi: 10.1093/jac/dkq360
  13. Kollef MH, Ricard JD, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, et al. A randomized trial of the Amikacin fosfomycin inhalation system for the adjunctive therapy of gram-negative ventilator-associated pneumonia: IASIS trial. *Chest.* 2017;151(6):1239–46. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.026
  14. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby JJ, et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):106–15. doi: 10.1164/rccm.201011-1894OC
  15. Ammar M, Abdalla W. Effect of extended infusion of meropenem and nebulized amikacin on Gram-negative multidrug-resistant ventilator-associated pneumonia. *Saudi J Anaesth.* 2018;12(1):89–94. doi: 10.4103/sja.SJA\_148\_17
  16. Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(10):1225–33. doi: 10.1164/rccm.201312-2161OC
  17. Abdellatif S, Trifi A, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Ben Lakhal S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: A prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):26. doi: 10.1186/s13613-0160127-7
  18. Zampieri FG, Nassar AP, Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2015;19(1):150. doi: 10.1186/s13054-015-0868-y
  19. Gursel G, Demirtas S. Value of APACHE II, SOFA and CPIS scores in predicting prognosis in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respiration.* 2006; 73(4):503–8. doi: 10.1159/000088708
  20. Russell CJ, Shiroishi MS, Siantz E, Wu BW, Patino CM. The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis: A systematic review. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):10–6. doi: 10.1186/s12890-016-0202-8
  21. Luyt CE, Hékimian G, Bréchet N, Chastre J. Aerosol therapy for pneumonia in the intensive care unit. *Clin Chest Med.* 2018;39(4):823–36. doi: 10.1016/j.ccm.2018.08.005