

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Pneumonia

##### 1. Definisi

Pneumonia adalah peradangan /inflamasi parenkim paru, distal dari bronkiolus terminalis yang mencakup bronkiolus respiratorius dan alveoli, serta menimbulkan konsolidasi jaringan paru dan gangguan pertukaran gas setempat yang disebabkan oleh virus, bakteri, jamur dan parasit. Pneumonia yang dimaksud di sini tidak termasuk pneumonia yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Peradangan paru yang disebabkan oleh non mikroorganisme (bahan kimia, radiasi, aspirasi bahan toksik, obat-obatan dan lain-lain) disebut pneumonitis. (Pdpi, 2014). Pneumonia komunitas adalah peradangan akut pada parenkim paru yang didapat di masyarakat. (Torres et al., 2016) · *Hospital acquired pneumonia* (HAP) adalah pneumonia yang terjadi setelah 48 jam pasien dirawat di rumah sakit dan disingkirkan semua infeksi yang inkubasinya terjadi sebelum masuk rumah sakit. *Ventilator-associated pneumonia* (VAP) adalah pneumonia yang terjadi lebih dari 48 jam setelah pemasangan *intubasi endotrakeal*. (Kalil et al., 2016)

## 2. Epidemiologi

Insiden Community Acquired Pneumonia (CAP) sebenarnya tidak diketahui dengan pasti karena penyakitnya banyak tidak dilaporkan dan hanya 20% sampai 50% pasien yang membutuhkan rawat inap. Perkiraan insiden CAP 2 sampai 15 kasus per 1000 orang per tahun, dan meningkat pada usia lanjut. (Torest et al, 2016)

Prevalensi penderita pneumonia yang didapat oleh masyarakat (CAP) kejadian tahunan berkisar antara 1,6 sampai 10,6 per 1000 populasi orang dewasa di Eropa. Kejadian CAP meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia dan keparahan klinis yang berat, mulai dari penyakit self-limiting sampai syok septik dan ARDS. Istilah CAP yang parah (severe CAP/ sCAP) mengidentifikasi pasien yang membutuhkan perawatan ICU dan tingkat perawatan yang lebih tinggi, seperti ventilasi mekanis dan terapi vasopressor. Perawatan ICU yang tertunda meningkatkan kejadian gagal napas dan syok sepsis sebesar 2 sampai 2,6 kali lipat. Meskipun kemajuan terapi antimikroba dan terapi suportif, mortalitas pasien sCAP tetap tinggi, mulai dari 31% sampai 58%. Data ini meningkat dari waktu ke waktu. (Chalmers et al., 2014). Data Riskesdas 2013 Prevalensi penderita Pneumonia di Indonesia adalah 0,63% dari keseluruhan penduduk. Lima provinsi di Indonesia yang mempunyai insiden dan

prevalensi pneumonia tertinggi untuk semua umur adalah Nusa Tenggara Timur, Papua, Sulawesi Tengah, Sulawesi Barat, dan Sulawesi Selatan.(KESEHATAN and RI, 2013)

### **3. Etiologi**

Penyebab pneumonia adalah bakteri, virus, jamur dan parasit kecuali *Mycobacterium tuberculosis*. (Indonesia, 2014). Mikroorganisme patogen penyebab CAP secara umum diklasifikasikan menjadi tipikal dan atipikal. Bakteri tipikal paling sering adalah *Streptococcus pneumoniae* sedang bakteri atipikal adalah *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella species* dan virus. (Watkins and Lemonovich, 2011). Bakteri patogen yang banyak teridentifikasi pada pneumonia berat yang memerlukan perawatan ICU adalah : *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumoniae*, *Mycoplasma Pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* dan virus saluran napas. Angka kejadian pneumonia berat sekitar 20% disebabkan oleh polimikrobia.(Peto et al., 2014)

### **4. Patogenesis**

Pneumonia merupakan proses infeksi akibat invasi dan pertumbuhan berlebihan mikroorganisme patogen pada parenkim paru, penurunan mekanisme pertahanan saluran pernapasan dan

produksi eksudat intra-alveolar. Perkembangan pneumonia dan tingkat keparahan dipengaruhi oleh keseimbangan antara faktor patogen (misalnya virulensi dan ukuran inokulum) dan faktor tuan rumah (misalnya hilangnya refleks batuk memungkinkan aspirasi kuman dari saluran napas bagian atas ke paru).(Singh, 2012)

Peradangan itu memicu reaksi kekebalan di paru sebagai respons terhadap infeksi dan kebocoran plasma ke dalam alveoli dan hilangnya surfaktan, mengakibatkan kehilangan udara dan konsolidasi. Pasien bernapas lebih cepat dalam upaya menghirup lebih banyak oksigen dan mengeluarkan lebih banyak karbon dioksida. Kasus sCAP dengan hipoksia atau hiperkapnia umumnya membutuhkan intubasi dan ventilasi mekanis.(Chalmers et al., 2014)

Kegagalan mekanisme pertahanan saluran napas didukung dengan faktor predisposisi pada pasien meningkatkan risiko pneumonia. Di bawah ini kondisi yang mendukung terjadinya pneumonia:(Singh, 2012)

a. Perubahan flora normal orofaring

Imunoglobulin lokal khususnya imunoglobulin A, komplemen dan flora normal mencegah kolonisasi mikroorganisme virulen di orofaring. Diabetes, malnutrisi, alkoholisme dan penyakit sistemik kronis lainnya menyebabkan

penurunan fibronektin dan peningkatan kolonisasi bakteri gram negatif. Pemberian antibiotik berhubungan dengan penekanan flora normal oral dan memudahkan kolonisasi bakteri gram negatif yang resisten.

b. Penekanan reflek batuk dan reflek glotis

Peristiwa ini menyebabkan aspirasi isi lambung terutama pada pasien usia tua, pasien PPOK, pasien dengan pembedahan torakoabdominal dan penyakit neuromuskular.

c. Penurunan kesadaran.

Penurunan kesadaran meningkatkan aspirasi sekret orofaring. Pasien dengan koma, kejang, gangguan serebrovaskuler, alkoholisme dan obat-obat depresi susunan saraf pusat mudah terjadi aspirasi.

d. Gangguan mekanisme mukosilier

Efektivitas bersihan mukosilier tergantung pada gerakan silier dan bentuk fisik mukus. Kelenjar submukosa dan sel goblet di lapisan epitel memproduksi cairan di saluran napas. Lapisan atas cairan ini terdiri dari gel seperti mucin dan lapisan bawahnya terdiri dari cairan non gel. Gerakan silier membantu mukus di saluran napas bergerak ke arah mulut. Proteksi mukus yang melapisi epitel bersilia dari laring sampai bronkiolus terminalis

dipengaruhi oleh asap rokok, infeksi virus saluran napas atas, udara panas/dingin dan gas beracun, *syndroem cilia immotile*, obstruksi endobronkial dan usia tua. Situasi inilah yang menguntungkan mikro organisme masuk parenkim paru.

e. Disfungsi makrofag alveolar

Monosit dalam sirkulasi setelah bermigrasi berdeferensiasi menjadi makrofag jika terjadi inflamasi meningkatkan aktivitas dan fungsi makrofag alveolar. Respons ini dipacu oleh 1-25-Dihydroxyvitamin D3 dan Interleukin-10. Makrofag alveolar merupakan fagositik yang sangat efektif dan mampu membunuh sebagian besar kuman dengan sistem lisosomal makrofag alveolar. Kuman yang tidak terbunuh akan diisolasi dalam lisosom sekunder dan hidup dalam makrofag sampai sisa umur makrofag. Mekanisme bakterisidal lainnya adalah peran *toll like receptor* protein, pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan *nitric oxide* (NO). Merokok anemia kronis, malnutrisi, hipoksemia dan infeksi virus saluran napas menyebabkan gangguan makrofag alveolar sehingga mudah terjadi pneumonia.

f. Disfungsi imun

Respons imun mempunyai peran utama melawan mikroorganisme patogen yang masuk dan tinggal di saluran

napas. Respons imun spesifik tergantung dari pengenalan antigen spesifik oleh limfosit T dan limfosit B sedang respons imun non spesifik oleh sel dendritik, makrofag, neutrofil, eosinofil dan sel mast. Kelainan granulosit, limfosit, imunodefisiensi kongenital/dapatan, terapi immunosupresan merupakan faktor predisposisi pneumonia.

Saluran napas memiliki mekanisme pencegahan terjadinya pelekatan dan kolonisasi bakterial patogen. Sel epitel saluran napas mensintesis dan mensekresi sejumlah peptida (*defensin*, *cathelicidin*) yang memiliki sifat antimikroba spektrum luas. Saluran napas bawah menghambat pelekatan bakteri ke sel *host* dan merangsang terjadinya fagositosis bakteri melalui surfaktan paru A dan C. *Immunoglobulin A* (IgA) mencegah kolonisasi pada *Oropharynx*. Saluran napas atas juga dapat mencegah kerentanan terhadap patogen tertentu melalui *mikrobiota*. *Mikrobiota* bekerja melalui kompetisi mencari lokasi ikatan sumber nutrisi atau merubah ekspresi dari molekul pertahanan sel *host* yang spesifik. Interaksi antara virulensi, jumlah mikroorganisme yang terhirup dan respons imunitas menentukan terjadinya pneumonia. Pneumonia sering disebabkan karena: mikroorganisme yang mampu bertahan hidup di dalam udara dalam kurun waktu yang

lama, ditemukan dalam *droplet* nuklei yang berukuran kurang dari 5  $\mu\text{m}$ , dan mampu menginvasi respons imunitas alami.(Martin, 2005);(Samitas et al., 2007)

Mikroorganisme khususnya bakteri masuk ke saluran napas bawah melalui dua jalan yaitu inhalasi dimana organisme biasanya dalam jumlah kecil masuk ke percabangan trakeobronkial dan melalui aspirasi dimana sekresi dari orofaring masuk ke laring dan percabangan trakeobronkial. Setiap individu mungkin mengalami aspirasi sejumlah kecil sekresi orofaring khususnya selama tidur meskipun aspirasi biasanya terjadi pada individu tertentu yang tidak mampu melindungi jalan napas akibat dari gangguan penutupan glotis seperti cedera neurologis, sleep apnea, intubasi jalan napas, alkohol, dan anestesi. Sebagian besar bakteri dan virus (hingga 2  $\mu$ ) dapat mencapai alveoli kecuali terhambat oleh cairan lapisan alveolar mengandung surfaktan, IgG, komplemen, dan protein lainnya setelah melewati glotis. Surfaktan memiliki berbagai komponen yang berfungsi mengaktifkan makrofag alveolar dan neutrofil serta dapat berfungsi sebagai opsonin (SP-A dan SP-D) untuk berbagai jenis organisme. Organisme yang bertahan melawan pertahanan saluran napas atas dihambat oleh komponen seluler dari saluran napas bawah termasuk limfosit T dan limfosit B, makrofag, dan sel



dendritik. Mekanisme pertahanan paru juga terganggu oleh infeksi sistemik (sepsis), hiperglikemia pada diabetes, asidosis, hipoksemia, edema paru, gizi buruk, uremia, usia, dan cedera paru (*Acute respiratory distress syndrome-ARDS*). Endotoksin dan lipopolisakarida mengurangi bersihan bakteri dari paru. Infeksi virus menghambat fungsi neutrofil dan makrofag termasuk fagositosis, kemotaksis, dan metabolisme oksidatif. Bakteri juga dapat masuk ke parenkim paru melalui aliran darah. Rute aliran darah penting untuk penyebaran bakteri tertentu seperti *Staphylococcus*. Sumber primer infeksi bakteri harus didapatkan atau bakteri masuk langsung ke aliran darah seperti pada penyalahgunaan obat intravena. (Fishman et al., 2008) (Weinberger et al., 2017)

## 5. Diagnosis

Diagnosis pneumonia ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik, foto toraks, dan laboratorium. Diagnosis pasti pneumonia komunitas ditegakkan jika pada foto toraks terdapat infiltrat/ *air bronchogram* ditambah dengan beberapa gejala seperti dibawah ini: (Pdpi, 2014)

- a. Batuk
- b. Perubahan karakteristik sputum/ purulen
- c. Suhu tubuh  $\geq 38^{\circ}$  C (aksila)/ riwayat demam

- d. Nyeri dada
- e. Sesak
- f. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan tanda-tanda konsolidasi, suara napas bronkial dan ronki
- g. Leukosit  $\geq 10.000$  atau  $\leq 4500$ .

## 6. Stratifikasi risiko klinis pada CAP

Skor *Pneumonia severity index* (PSI) dengan komponen pada tabel satu adalah skor penilaian yang berasal dari analisis retrospektif dari kelompok pasien CAP sebesar 14.199 pasien pada tahun 1989 dan telah diuji secara prospektif pada 38.039 pasien CAP tahun 1991. Studi prospektif tersebut menunjukkan bahwa skor PSI dapat diterapkan secara aman dan efektif dalam praktek klinis sampai saat ini. (Al-Badawy et al., 2016), ( Kolditz et al., 2013), (Murray and Nadel, 2001), (Pdpi, 2003a). (Weinberger et al., 2008). Skor PSI menyatakan bahwa usia adalah faktor risiko paling signifikan. Faktor risiko lain yang juga dinilai bermakna pada skor PSI antara lain faktor demografi pasien, komorbiditas pasien, temuan pemeriksaan fisik, dan hasil laboratorium abnormal. (Al-Badawy et al., 2016), ( Kolditz et al., 2013), ( Murray and Nadel, 2001), ( Pdpi, 2003b) ( Shehata et al., 2017)

**Tabel 2. 1 Sistem Skor *Pneumonia Severity Index***

<b>Sistem Skor Risiko pada <i>Pneumonia Komunitas</i></b>	
<b>Karakteristik Pasien</b>	penilaian
<b>faktor demografik</b>	
Laki-laki	Usia
Perempuan	Usia-10
Perawatan di rumah perawatan/Panti	Usia +10
<b>Penyakit Penyerta</b>	
Keganasan	30
Gangguan hati	20
Gangguan jantung kongestif	10
Gangguan serebrovaskular	10
Gangguan ginjal	10
<b>Pemeriksaan Fisik</b>	
Gangguan kesadaran	20
Frekwensi nafas 30x/menit atau lebih	20
Tekanan sistolik < 90 mmHg	20
Temperatur <35°C or ≥40°C	15
Frekwensi nadi 125x/menit atau lebih	10
<b>Pemeriksaan Penunjang</b>	
pH<7,35	30
BUN > 10,7 mmol/L	20
Sodium<130mEq/L	20
Glukosa darah > 13,9 mmol/L	10
Hematokrit <30%	10
PO <sub>2</sub> <60 mm Hg or O <sub>2</sub> saturasi < 90%	10
Efusi pleura	10

Dikutip dari (Indonesia, 2014)

Pasien yang memiliki skor PSI 70 atau kurang dimasukkan dalam kelas risiko I atau II dan memiliki risiko kematian dalam 30 hari kurang dari 1% sehingga dinilai layak untuk pengobatan rawat jalan. Pasien dengan skor PSI 71 hingga 90 dimasukkan dalam kelas risiko III yang memiliki risiko kematian dalam 30 hari sampai 2,8% dan disarankan untuk rawat inap. Pasien dengan skor PSI 91 sampai

130 termasuk dalam kelas risiko IV yang memiliki risiko kematian 30 hari tinggi 8,2% sampai 9,3% dan pasien dengan skor PSI lebih dari 130 dikategorikan dalam kelas risiko V yang memiliki risiko kematian 30 hari 27,0% sampai 31,1% dan direkomendasikan untuk perawatan intensif. (Murray and Nadel, 2001), ( Pdpi, 2003b), ( Seaton, 2000)

*British Thoracic Society* (BTS) membuat sistem penilaian serupa untuk menilai tingkat keparahan CAP dengan memberikan 1 poin untuk masing-masing temuan klinis berupa kehilangan atau penurunan kesadaran, urea lebih tinggi dari 7 mmol / L, frekwensi napas 30x / menit atau lebih, penurunan tekanan darah sistolik <90 mm Hg atau diastolik rendah  $\leq 60$  mm Hg, dan usia 65 tahun atau lebih yang disingkat sebagai skor CURB 65 (confusion, Ureum (BUN), Respirasi rate, Blood pressure, Umur 65). Angka kematian 30 hari untuk pasien dengan total skor 0 atau 1 sebagai kelompok 1, skor 2 sebagai kelompok 2, dan total skor 3 hingga 5 sebagai kelompok 3 adalah masing-masing 1,5%, 9,2%, dan 22%. Perawatan rawat jalan direkomendasikan untuk kelompok 1, rawat inap singkat atau perawatan rawat jalan dengan pengawasan direkomendasikan untuk kelompok 2, dan rawat inap dianjurkan untuk kelompok 3 dengan pertimbangan perawatan ICU pada kelompok 3 pada pasien dengan

total skor 4 atau 5.(Chen et al., 2010), ( Kolditz et al., 2013), ( Murray and Nadel, 2001), ( Pdpi, 2003b), (Shehata et al., 2017)

*Infectious Diseases Society of America (IDSA)* dan *American Thoracic Society (ATS)* telah menerbitkan kriteria masuk ICU untuk pasien dengan CAP. Tabel tiga dibawah merekomendasikan perawatan ICU pada pasien CAP yang memenuhi tiga kriteria minor atau satu kriteria utama. Pedoman manajemen IDSA dan ATS bertujuan untuk menurunkan angka mortalitas.(“IDSA\_ATS Issues Guidelines for Pneumonia Treatment,” n.d.), ( Murray and Nadel, 2001), ( Pdpi, 2003b), (Piffer et al., 2007)

**Tabel 2. 2 Kriteria perawatan intensif pada CAP dari *American Thoracic Society***

---

**Kriteria *American Thoracic Society* untuk perawatan intensif bagi Pasien dengan Pneumonia komunitas**

---

**KRITERIA MINOR**

frekwensi pernapasan  $\geq 30$  x / menit

Rasio PaO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub> <250

Radiografi dengan infiltrat multilobar

Penurunan kesadaran

Uremia (kadar BUN > 20 mg / dL)

Leukopenia (jumlah sel darah putih <4000 sel / dL)

Trombositopenia (jumlah trombosit <100.000 sel / dL)

Hipotermia (suhu inti <36 ° C)

Hipotensi yang membutuhkan resusitasi cairan agresif

**KRITERIA UTAMA**

Ventilasi mekanis invasive

Syok septik dengan kebutuhan akan vasopresor

---

Keterangan: PAO<sub>2</sub>: tekanan parsial oksigen pada arteri, FIO<sub>2</sub>: fraksi oksigen

Dikutip dari (Indonesia, 2014)

## 7. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan pneumonia komunitas dibagi menjadi pasien rawat jalan, rawat inap di ruang biasa, dan rawat inap di ruang intensif. Pemberian antibiotik dievaluasi secara klinis dalam 72 jam pertama dan apabila didapatkan perbaikan klinis terapi dapat dilanjutkan namun jika terdapat perburukan maka antibiotik harus segera diganti sesuai hasil biakan atau pedoman empiris. Petunjuk terapi empiris untuk pneumonia komunitas menurut Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) dapat dilihat pada tabel satu. (Indonesia, 2014)

**Tabel 2. 3 Petunjuk terapi empiris menurut PDPI**

Rawat jalan
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasien tanpa riwayat pemakaian antibiotik 3 bulan sebelumnya:           <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Golongan <math>\beta</math> laktam atau <math>\beta</math> laktam <b>ditambah</b> anti <math>\beta</math> laktamase <b>atau</b></li> <li>◆ Makrolid baru (klaritromisin, azitromisin)</li> </ul> </li> <li>• Pasien dengan komorbid atau riwayat penggunaan antibiotik 3 bulan sebelumnya:           <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Fluorokuinolon respirasi (levofloksasin, moksifloksasin) <b>atau</b></li> <li>◆ Golongan <math>\beta</math> laktam <b>ditambah</b> anti <math>\beta</math> laktamase <b>atau</b></li> <li>◆ B laktam <b>ditambah</b> makrolid</li> </ul> </li> </ul>
Rawat inap non ICU □ Flurokuinolon respirasi atau □ $\beta$ laktam <b>ditambah</b> makrolid
Rawat intensif tidak ada faktor risiko infeksi pseudomonas: $\beta$ lactam (sefotaksim, seftriakson, ampisilin) <b>ditambah</b> makrolid baru <b>atau</b> fluorokuinolon respirasi intravena
Pertimbangan khusus bila ada faktor risiko infeksi pseudomonas:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antipneumokokal, antipseudomonas, <math>\beta</math> laktam (piperacilin-tazobaktam, sefepime, imipenem, meropenem) <b>ditambah</b> levofloksasin <b>atau</b> <math>\beta</math> laktam ditambah aminoglikosida dan azitromisin <b>atau</b></li> <li>• B laktam ditambah aminoglikosida dan antipneumokokal fluorokuinolon</li> <li>• Bila dicurigai MRSA <b>tambahkan</b> vankomisin atau linezolid</li> </ul>

Keterangan: MRSA= *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

Dikutip dari ((Indonesia, 2014))

Pasien dengan pneumonia komunitas harus diterapi selama minimal 5 hari, harus bebas demam 48-72 hari, dan tidak didapatkan tanda klinis tidak stabil seperti dijelaskan pada tabel lima sebelum penghentian terapi. Terapi lebih lama diperlukan apabila terapi awal tidak berhasil melawan patogen atau terdapat komplikasi infeksi ekstra paru seperti meningitis atau endokarditis. (Mandell et al., 2007)

**Tabel 2. 4 Kriteria klinis stabil**

---

Suhu < 37,80C  
 Frekuensi nadi < 100x/ menit  
 Frekuensi napas < 24x/ menit  
 Tekanan darah sistolik > 90 mmHg  
 Saturasi oksigen arteri > 90% atau PO<sub>2</sub> > 60 mmHg  
 Mampu mempertahankan intake oral  
 Status mental normal

---

Dikutip dari (Mandell et al., 2007)

Pemberian terapi pasien pneumonia Pemberian terapi pasien pneumonia nosokomial mempertimbangkan faktor risiko patogen MDR seperti dijelaskan pada tabel empat dan adanya risiko kematian berupa kebutuhan bantuan ventilasi akibat pneumonia dan syok sepsis. Rekomendasi terapi antibiotik empiris untuk HAP dijelaskan pada tabel 3 (Kalil et al., 2016)

Tabel 2. 5 Faktor risiko patogen multidrug resistant (MDR)

---

 Faktor risiko MDR VAP
 

---

Penggunaan antibiotik dalam 90 hari terakhir  
 Syok sepsis pada waktu terjadinya VAP  
 ARDS sebelum terjadinya VAP  
 Terjadinya VAP setelah  $\geq 5$  hari perawatan  
*Acute renal replacement therapy* sebelum onset VAP  
 Faktor risiko MDR HAP  
 Penggunaan antibiotik dalam 90 hari terakhir  
 Faktor risiko MRSA VAP/HAP  
 Penggunaan antibiotik dalam 90 hari terakhir  
 Faktor risiko MDR *Pseudomonas*  
 Penggunaan antibiotik dalam 90 hari terakhir

---

Dikutip dari (Kalil et al., 2016)

## B. Biomarker Pada Pneumonia

Skor risiko pasien pneumonia dievaluasi saat pasien pertama kali datang di rumah sakit dan evaluasi akan dilakukan berulang pada pasien rawat inap untuk mengenali tanda-tanda perburukan kondisi pasien. Risiko perburukan klinis atau kematian sering terjadi dalam 24-jam pertama hingga 72 jam dan menurun setelah beberapa hari berikutnya. Pasien yang transfer ICU tertunda dapat terjadi perubahan kriteria minor yang semula 2 dapat menjadi 4 berkaitan dengan peningkatan mortalitas yang signifikan. Sekitar 50 % pasien CAP yang dirawat dapat terjadi sepsis dengan disfungsi organ, sehingga evaluasi ulang klinis pasien CAP harus dilakukan sampai terbukti perbaikan klinis. (Al-Badawy et al., 2016), (Chen et al., 2010), (Kolditz et al., 2013), (Shehata et al., 2017).

Penelitian observasional dengan skor CURB dan PSI lemah dalam memprediksi pasien berisiko tinggi. Kemampuan memprediksi mortalitas



yang akurat tidak selalu berkaitan dengan kemampuan memprediksi perburukan kondisi pasien pneumonia atau memprediksi kebutuhan perawatan intensif. Keterbatasan skor risiko dalam memprediksi perburukan pasien pneumonia memberikan pemikiran akan pentingnya suatu marker pneumonia yang dapat menyempurnakan skor risiko tersebut. Biomarker adalah salah satu pilihan yang dapat ditambahkan untuk meningkatkan kemampuan memprediksi kondisi pasien pneumonia. Biomarker dipilih karena memberikan banyak keuntungan dan kemampuan untuk mengidentifikasi secara selektif. Beberapa biomarker bahkan dapat memprediksi dan membantu pengambilan keputusan pada manajemen pneumonia. (Seligman et al., 2012)

Biomarker telah diakui sebagai penanda peradangan berat pada pneumonia seperti *procalcitonin* (PCT), *C-reactive protein* (CRP), dan *pro-adrenomedullin* (pro-ADM), dan sudah dievaluasi sebagai alat untuk memprediksi infeksi dan prognosis pasien pneumonia berat. Peningkatan kadar pro-ADM, *copeptin*, peptida natriuretik, kortisol, *proatrial natriuretic peptida*, dan marker koagulasi menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap kematian pasien pneumonia. (Kolditz et al., 2013), (Seligman et al., 2012)

Biomarker telah ditemukan untuk memperbaiki stratifikasi risiko dan keputusan manajemen CAP. Procalcitonin (PCT) memberikan

informasi tambahan untuk mengidentifikasi pasien berisiko rendah, dapat sebagai parameter untuk menilai respons pengobatan bila diukur secara berurutan selama pengobatan dan sebagai alat untuk memandu lama pengobatan antibiotik. Baru-baru ini, biomarker baru seperti midregional proadrenomedullin (MR-proADM) dan proarginin vasopresin (copeptin) untuk memprediksi kematian 28 hari atau komplikasi dalam 30 hari pada pasien CAP. (Kolditz et al., 2012)

Biomarker adalah alat yang yang berguna untuk diagnosis, prognostik, perawatan lanjutan, dan merencanakan modifikasi antibiotik. Biomarker memiliki spesifitas yang lebih tinggi dibanding dengan marker inflamasi umum ataupun skor risiko. Ringkasan biomarker yang telah diuji dan pemicunya dijelaskan di tabel delapan.(Kutz et al., 2014), (Seligman et al., 2012)

**Tabel 2. 6 Biomarker dan pemicunya.**

Biomarker	Pemicu
<i>Procalcitonin</i>	inflamasi dan trauma karena infeksi
<i>C-reactive protein</i>	inflamasi dan trauma karena infeksi
<i>Copeptin</i>	hipotensi, hipoksia, hiperosmolaritas, asidosis, infeksi
Pro-ANP	perenggangan dinding atrium, peninggian <i>cardiac output</i> , stimulasi simpatik
<i>Adrenomedullin</i>	gangguan kardiovaskular, sepsis
<i>Cortisol</i>	septik shok, trauma berat, luka bakar, operasi besar, <i>hipoglikemia</i> , perubahan tekanan darah
D-dimer	koagulasi intravaskular, sepsis berat, kejadian trombotik, penyakit <i>hati</i> , operasi, trauma

Dikutip dari.(Seligman et al, 2012)

### C. Copeptin

Copeptin adalah asam glikopeptida 39-amino, dan fungsi fisiologisnya belum diketahui. AVP dan neurofisinII terdiri dari bagian terminal pre-pro-vasopressin. Copeptin penting dalam membentuk struktur dari prekursor AVP, yaitu diperlukan untuk efisiensi pematangan proteolitiknya.(Seligman et al, 2012) Arginine-vasopressin (AVP) adalah hormon yang diproduksi di inti paraventricular hipotalamus dan disimpan di bagian posterior kelenjar di bawah otak. Beberapa keadaan, seperti hipotensi, hipoksia, hyperosmolaritas, asidosis dan infeksi, merangsang pelepasan AVP. AVP dilepaskan ke sistem peredaran darah melalui proses osmotik dan hemodinamik. AVP berguna sebagai antidiuretik dan mempunyai efek vasopressor, yang dapat mengembalikan tonus vaskular pada hipotensi vasodilatasi. (Seligman et al., 2008)

Level AVP serum memiliki keterbatasan karena waktu paruh AVP pendek dan ketidakstabilan molekularnya. Tetapi, copeptin *ex vivo* sangat stabil selama beberapa hari di suhu kamar. Copeptin *ex vivo* tidak langsung dapat menjadi parameter untuk memperkirakan konsentrasi AVP plasma di pasien kritis, termasuk pasien dengan sepsis dan syok septik, untuk memperkirakan tingkat biomarker ini berada.(Seligman et al., 2008)

Copeptin dikosintesis dengan vasopresin, juga dikenal sebagai hormon antidiuretik, sehingga secara langsung mencerminkan tingkat vasopresin - tetapi copeptin lebih stabil dalam plasma dan serum. (Katan et al., 2008) Dibandingkan dengan kadar vasopresin, kadar copeptin pada pasien dengan syok septik sekitar 100 kali lebih tinggi. Perbedaan ini menunjukkan bahwa copeptin tidak secepat dibersihkan dari plasma dibandingkan dengan vasopresin. Dengan demikian, copeptin telah digambarkan sebagai *ex vivo* yang sangat stabil, baik dalam plasma maupun serum, yang menjadikannya alat yang lebih berguna untuk pengukuran dalam rutinitas klinis. (Müller et al., 2007).

**Tabel 2. 7 Berbagai penelitian mengenai peranan *copeptin* pada pneumonia**

Penelitian dan tahun	Sampel	Tujuan penelitian	Kesimpulan
Seligman et al, 2011	71 pasien VAP	membandingkan berbagai biomarker untuk memprediksi mortalitas	Proalcitonin, MR-proANP, dan <i>copeptin</i> dapat memprediksi kematian pada VAP sebagaimana skor SOFA.
Boeck et al, 2012	101 pasien pneumonia	meneliti kemampuan prediktif Skor SOFA dan <i>Copeptin</i> pada VAP	Nilai prediksi SOFA serial lebih signifikan dari pada skor SOFA tunggal dan <i>copeptin</i> . Serial skor SOFA secara akurat memprediksi hasil terapi pada VAP

Penelitian dan tahun	Sampel	Tujuan penelitian	Kesimpulan
Muller et al, 2007	545 pasien pneumonia dengan 50 kelompok kontrol/normal	Untuk menyelidiki kadar disirkulasi dan kemampuan prognosis <i>copeptin</i> untuk keparahan pasien pneumonia	Tingkat <i>Copeptin</i> meningkat sebanding dengan meningkatnya keparahan CAP. <i>Copeptin</i> berpotensi sebagai prediktor stratifikasi resiko pada pasien pneumonia.
Kruger et al, 2009	370 pasien CAP	menevaluasi pengaruh pemberian antibiotik pada tingkat <i>copeptin</i> pada CAP.	Kadar serum <i>Copeptin</i> lebih tinggi pada pasien tanpa-pemberian antibiotik dibandingkan dengan pasien dengan pemberian antibiotik. Kadar serum <i>Copeptin</i> meningkat sebanding dengan keparahan CAP pada pasien tanpa pemberian antibiotic
Seligman et al, 2008	71 pasien VAP	menyelidiki korelasi <i>copeptin</i> dengan keparahan septik pasien VAP dan untuk menganalisis kegunaan <i>copeptin</i> sebagai prediktor mortalitas pada pasien VAP.	Kadar <i>copeptin</i> meningkat sebanding dengan keparahan sepsis. <i>Copeptin</i> adalah prediktor independen mortalitas pada pasien VAP

Penelitian dan tahun	Sampel	Tujuan penelitian	Kesimpulan
Masia et al, 2007	173 pasien pneumonia	mengeksplorasi akurasi diagnostik <i>copeptin</i> dan MR-proANP untuk memprediksi mortalitas pada pasien dengan CAP	<i>Copeptin</i> dan MR-proANP dapat digunakan untuk memprediksi prognosis pasien dengan CAP

Dikutip dari (Dobsa L, 2013)

*Copeptin* dapat menunjukkan perlunya tindak lanjut pengobatan untuk berbagai jenis pneumonia. *Copeptin* mungkin menjadi prediktor independen kematian di CAP. *Copeptin* itu prediktor independen kematian VAP dan kematian meningkat pada sepsis. (Seligman et al., 2008)

Nilai normal *copeptin* pada orang yang sehat berkisar antara 1,70-11,25 pmol / L. *Copeptin* juga menunjukkan variasi antar individu yang minimal. Pada orang sehat, kekurangan air 28 jam menyebabkan peningkatan konsentrasi *copeptin* dua kali lipat, sementara infus garam hipotonik menginduksi penurunan 2-3 kali konsentrasi *copeptin*. (Dobsa and Cullen Edozien, 2013)

#### **D. Clinical Pathway**

*Clinical pathway* (alur klinis) adalah alat yang digunakan untuk memandu kesehatan berbasis bukti yang telah dilaksanakan secara

internasional sejak tahun 1980-an.(Kinsman et al., 2010a) *Clinical pathway* merupakan alat berbasis dokumen yang berisi hubungan antara bukti terbaik dan praktik klinis multidisiplin di tempat layanan kesehatan. *Clinical pathway* sering diterjemahkan sebagai panduan klinis atau protokol klinis atau praktik klinis. *Clinical pathway* berisi rekomendasi, proses (termasuk rujukan) dan prediksi waktu untuk pengelolaan pasien dengan kondisi tertentu atau menjalani intervensi khusus. *Clinical pathway* secara khusus disesuaikan dengan struktur dan sistem setempat sesuai kerangka waktu yang digunakan. *Clinical pathway* banyak dipromosikan dan digunakan, terutama di Kanada, Australia, dan Inggris. (Rotter et al., 2013) Saat ini jalur perawatan banyak digunakan di rumah sakit untuk mengelola proses pengambilan keputusan dan perawatan di seluruh spesialisasi medis dengan tujuan untuk meningkatkan kualitas perawatan, meningkatkan kepuasan pasien, mengurangi risiko dan meningkatkan efisiensi. Alur perawatan baru dikembangkan untuk meningkatkan organisasi proses perawatan dan untuk lebih mengintegrasikan perawatan. Jalur perawatan yang cepat adalah jenis jalur khusus yang bertujuan memberi pasien pengobatan terbaik yang tersedia dengan menggabungkan berbasis bukti gambaran klinis dan optimisasi organisasi, dengan demikian memperpendek masa tinggal (LOS). (Oosterholt et al., 2017)

*Clinical pathway* adalah alur yang menunjukkan secara rinci tahap-tahap penting dari pelayanan kesehatan termasuk hasil yang diharapkan dengan berbasis pada bukti-bukti ilmiah, mempunyai dampak luas terhadap jalur klinis, sumber daya rumah sakit dan hasil pada pasien. Tujuan utama implementasi *clinical pathway* adalah untuk memilih pola praktek terbaik dari berbagai macam variasi pola praktek, menetapkan standar yang diharapkan mengenai lama perawatan dan penggunaan prosedur klinik. Selain itu, implementasi *clinical pathway* dapat digunakan untuk menilai hubungan antara berbagai tahap dan kondisi yang berbeda dalam suatu proses serta menyusun strategi untuk menghasilkan pelayanan yang lebih cepat dengan tahap yang lebih sedikit. (Rotter et al., 2013).(Kinsman et al., 2010b)

Pandangan bahwa rumah sakit tidak memprioritaskan peningkatan kualitas yang seimbang dan konsisten dengan:

1. penundaan lama pada pasien kelas reguler (orang miskin).
2. evaluasi dampak nasional dari audit klinis.
3. evaluasi kualitas pelayanan.
4. evaluasi pasien yang relatif lemah terus menerus
5. evaluasi kemajuan yang lambat.

Ini menunjukkan bahwa setidaknya beberapa rumah sakit lainnya mempunyai masalah yang tidak terlalu berbeda dengan mereka di Mid



Staffs. Maka perlu kebijakan yang menghilangkan prioritasi tetapi mengutamakan pelayanan yang terukur dan berkualitas sama.(McCormick, 2012)

Pengembangan *Clinical pathway* (Panella, 2003)

Pengembangan clinical pathway perlu menggabungkan alat EBM dengan rekayasa berulang dalam proses bisnis

1. Pemilihan area latihan. Pemilihan berdasar diagnosis dengan biaya tinggi, volume / frekuensi tinggi, mortalitas tinggi, LOS lama. variasi yang banyak.
  2. Buat tim kerja multidisiplin yang melibatkan dokter, dokter spesialis, perawat, terapis, pekerja sosial dan adminitrasi dalam menentukan area yang dipilih.
  3. Penentuan diagnosis.
  4. Penentuan pasien.
  5. Mereview literatur dan praktek.

## E. Penelitian Terdahulu

**Tabel 2. 8 Penelitian Terdahulu**

No	Judul	Peneliti	Metode penelitian	Hasil penelitian
1	ClinicalPathway andMonthlyFeedback ImproveAdherencetoAntibioticGu	MaherAlmatari, GregoryM.Peterson, AngusThompson, Duncan McKenzie,	Cohort Study	Intervensi dengan Clinical pathway pada pasien CAP dengan feedback laporan tiap bulan

No	Judul	Peneliti	Metode penelitian	Hasil penelitian
	ideline Recommendations for Community-Acquired Pneumonia	Tara Anderson, Syed Tabish R. Zaidi		meningkatkan kepatuhan penggunaan antibiotik empiris
2	Kepatuhan 5 momen hand hygiene pada petugas di laboratorium klinik cito yogyakarta (action research)	Pangisti Dwi Ananingsih	Action Research	Kesimpulan: Kepatuhan 5 momen hand hygiene petugas meningkat setelah dilakukannya sosialisasi poster, pelatihan, dan simulasi. Pihak manajemen diharapkan dapat memberikan perhatian yang lebih dalam peningkatan kepatuhan 5 momen hand hygiene petugas di Laboratorium Klinik Cito Yogyakarta.
3.	A clinical Pathway for Community-Acquired Pneumonia: an Observational Cohort Study.	Christopher R Frei <sup>1</sup> , Allison M Bell <sup>1</sup> , Kristi A Traugott <sup>1</sup> , Terry C Jaso <sup>1</sup> , Kelly R Daniels <sup>1</sup> , Eric M Mortensen, Marcos I Restrepo Christine U Oramasionwu Andres D	Cohort Study	Clinical Pathway penggunaan antibiotik pada pasien CAP berhubungan dengan perbaikan klinis pasien, LOS di rumah sakit dan efisiensi biaya perawatan.

No	Judul	Peneliti	Metode penelitian	Hasil penelitian
		Ruiz <sup>1</sup> , William R Mylchreest, Vanja Sikirica, Monika R Raut, Alan Fisher and Jeff R Schein		
4	A Molecular Biomarker to Diagnose Community-acquired Pneumonia on Intensive Care Unit Admission	Brendon P. Scicluna <sup>1</sup> , Peter M. C. Klein Klouwenberg, Lonneke A. van Vught <sup>1</sup> , Maryse A. Wiewel <sup>1</sup> , David S. Y. Ong, Aeilko H. Zwinderman, Marek Franitza, Mohammad R. Toliat <sup>6</sup> , Peter N`urnberg, Arie J. Hoogendijk <sup>1</sup> , Janneke Horn, Olaf L. Cremer, Marcus J. Schultz, Marc J. Bonten and Tom van der Poll <sup>1</sup>	Cohort study	Pasien CAP dan bukan CAP dapat dibedakan dengan respons genome. Ratio FAIM3:PLAC8 dapat digunakan sebagai biomarker untuk indikasi masuk ICU

## F. Kerangka Teori

Pneumonia berdasarkan tinjauan pustaka diatas dapat disimpulkan terjadi proses inflamasi karena infeksi mikroba pada epitel saluran napas, alveoli, pembuluh darah, dan aktivasi makrofag alveolar. Mikroorganisme pneumonia berupa bakteri gram positif, bakteri gram

negatif, jamur, virus, dan parasit. Mikroorganisme terbanyak pada pneumonia yaitu bakteri gram positif dan gram negatif. *Pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) yang diperankan oleh peptidoglikan, *lipoteichoic acids* (LTA), lipopolisakarida (LPS), eksotoksin, dan endotoksin akan dikenali oleh *pattern recognition receptor* (PRRs) pada sel imun antara lain makrofag, sel epitel, dan sel dendritik. *Toll like receptors-4* (TLR-4) mengenali endotoksin dan *lipopolysaccharide* sebagai bakteri gram negatif. *Toll like receptors-2* (TLR-2) mengenali eksotoksin sebagai bakteri gram positif.

*Pathogen associated molecular patterns* dikenali oleh PRRs yang mengenali mikroorganisme akan dieliminasi oleh makrofag. Makrofag melepaskan sitokin, kemokin, faktor adhesi, faktor pertumbuhan, dan radikal bebas yang dapat memicu kerusakan jaringan. Sistem imun spesifik mengenali patogen yang tidak dapat dieliminasi oleh sel fagosit. Sel dendritik berperan sebagai *antigen presenting cell* (APC) yang mengenali PAMPs melalui PRRs. Eksotoksin setelah difagosit oleh makrofag berperan sebagai APC. Antigen yang telah membawa polipeptida spesifik dari MHC II berikatan dengan CD4+ melalui T *cell* receptor (TCR). Sel T naïve (sel Th0) berdiferensiasi menjadi sel Th1 dan sel Th. Sel Th1 mensekresi IL-2, TNF- $\alpha$ , dan IFN- $\gamma$  yang mengaktifkan fungsi fagositosis makrofag alveolar dan sel T sitotoksik. Sel Th2

mensekresi IL-4, IL-5 membantu mengaktifkan sel limfosit B memproduksi antibodi. Ikatan LPS dengan TLR-4 akan mengaktivasi makrofag yang menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi.

Paru pada awal inflamasi ditandai dengan kebocoran cairan dan protein, infiltrasi netrofil yang teraktivasi, dan hilangnya surfaktan sehingga terjadi hipoksia. Sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-8 yang diproduksi epitel saluran napasakan menstimulus sekresi dari AVP. Peningkatan AVP merupakan kompensasi dari aktivasi reseptor V1 yang tidak mencukupi sesudah terjadinya paparan inflamasi. *Arginine vasopressin* (AVP) juga memiliki peranan penting di dalam proses pengaturan *axis* HPA sebagai memediasi respons aksis terhadap stres berbagai kondisi penyakit.

*Copeptine* merupakan suatu peptida yang tersusun dari 39 asam amino. *Copeptine* merupakan bagian ujung C dari pro-AVP dan dilepaskan bersamaan dengan AVP selama berlangsungnya pemrosesan peptida prekursor. *Copeptin* dan AVP disekresikan dari neurohipofisis ketika terjadi stimulus hemodinamik atau *osmotic*. *Copeptin* dilepaskan ke dalam sirkulasi pada saat terjadi inflamasi. *Copeptin* mempunyai kelebihan yaitu: bersifat stabil baik di dalam serum maupun plasma, stabil pada suhu ruangan, dan dapat diukur dengan mudah secara *ex vivo* sebagai suatu *shadow fragmen* dari AVP di dalam sirkulasi. Hasil

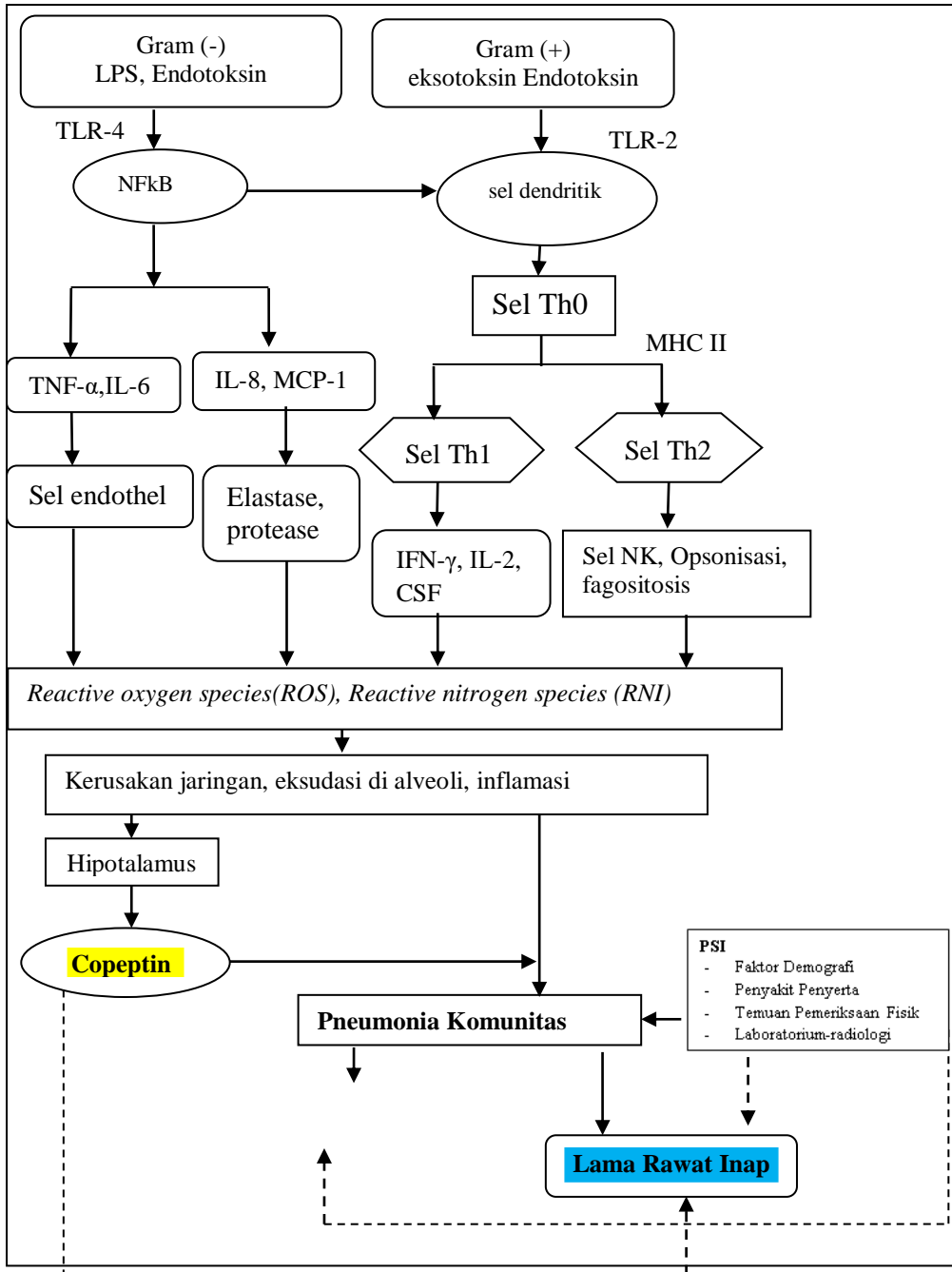
pemeriksaan *copeptin* dapat tersedia dalam kurun waktu satu jam. Pemeriksaan *copeptin* juga tidak dipengaruhi usia pasien. *Copeptin* pada pneumonia komunitas dipakai sebagai biomarker untuk prognosis. *Copeptin* akan meningkat bersamaan dengan meningkatnya inflamasi pada pneumonia komunitas dan sesuai dengan tingkat keparahan penyakit

Sistem skoring yang sering digunakan untuk menentukan tingkat keparahan pneumonia komunitas yaitu PSI menurut PORT. *Pneumonia severity index* akan meningkat sesuai dengan keparahan pneumonia komunitas. *Copeptin* akan meningkat bersamaan dengan keparahan pneumonia komunitas. Keparahan pasien pneumonia komunitas akan mempengaruhi lama rawat inap pasien dan pemberian terapi antibiotika intravena. Terapi antibiotik empirik yang tepat pada pasien pneumonia yang dirawat inap dapat menyebabkan perbaikan klinis. Kondisi pasien stabil menunjukkan perbaikan klinis. Kriteria klinis stabil menurut IDSA dan ATS tahun 2007 meliputi tanda vital (suhu, denyut nadi, frekuensi pernapasan, tekanan darah, status mental, dan oksigenasi ) dalam batas normal.

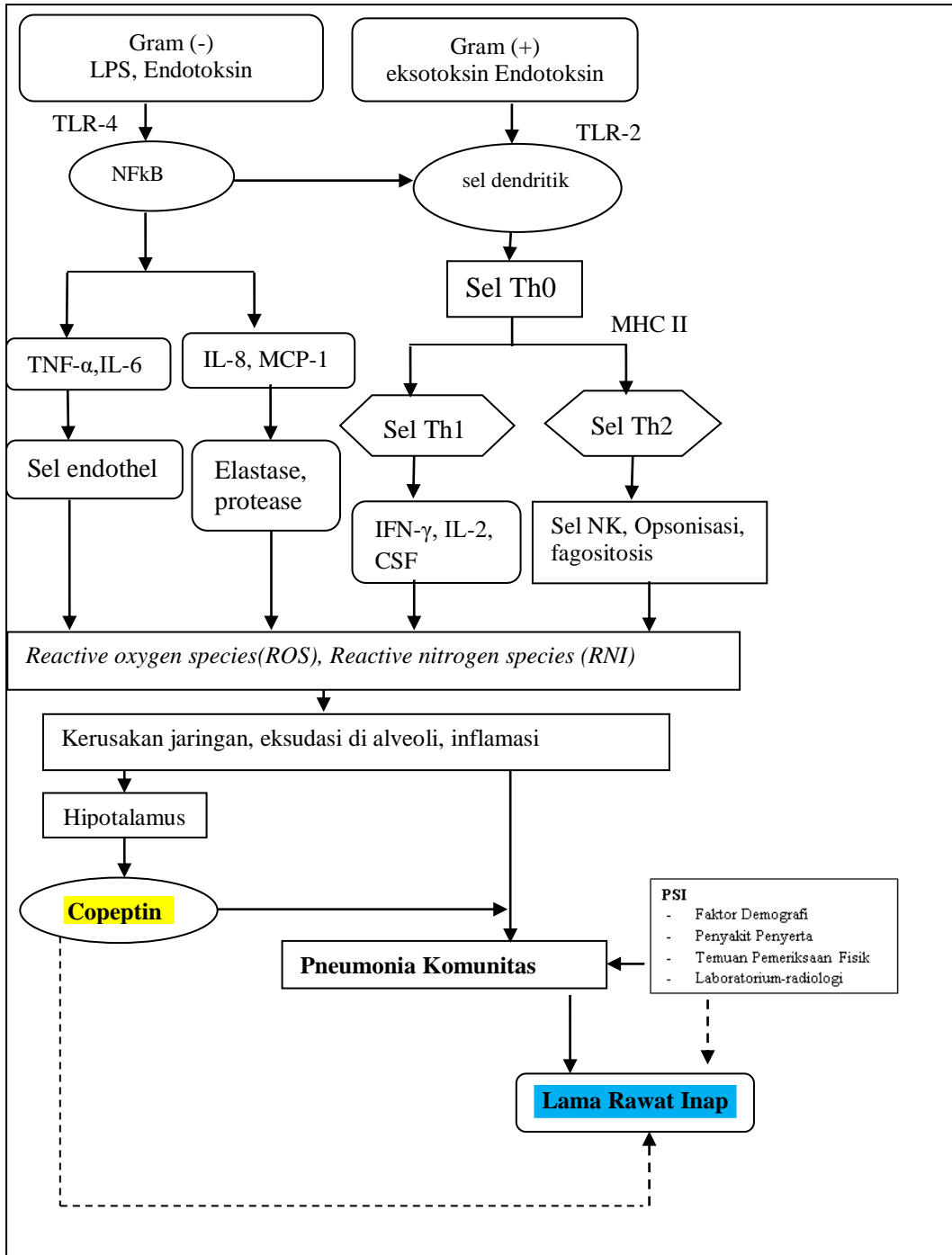
Rotter (2016) dan Kinsman (2010) menyatakan implementasi clinical pathway adalah untuk memilih pola praktek terbaik dari berbagai macam variasi pola praktek, menetapkan standar yang diharapkan

mengenai lama perawatan dan penggunaan prosedur klinik. Selain itu, implementasi *clinical pathway* dapat digunakan untuk menilai hubungan antara berbagai tahap dan kondisi yang berbeda dalam suatu proses serta menyusun strategi untuk menghasilkan pelayanan yang lebih cepat dengan tahap yang lebih sedikit. Sehingga evaluasi *clinical pathway* sangat penting untuk memperbaiki pelayanan.

Pneumonia adalah penyakit infeksi yang perjalanannya dapat diprediksi lama hari perawatan sehingga diperlukan penanda yang dapat dipakai untuk memperkirakan lama hari perawatan di rumah sakit.



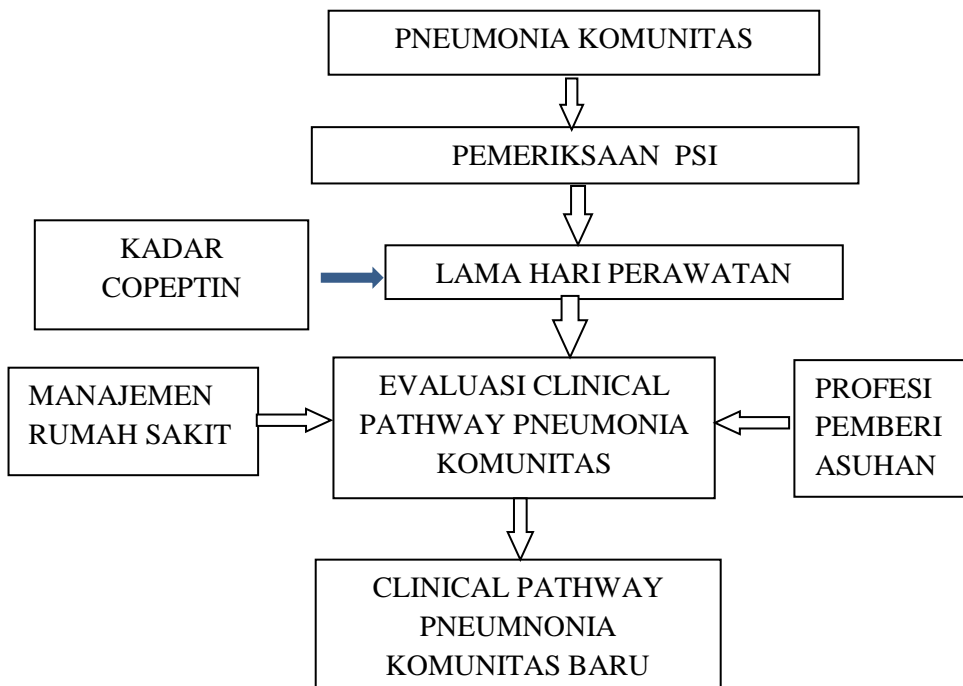




**Gambar 2. 1 Kerangka Teori**

## G. Kerangka Konsep

Upaya untuk mengevaluasi perawatan dan efisiensi pelayanan pasien pneumonia komunitas diperlukan evaluasi clinical pathway sehingga perawatan pasien pneumonia komunitas terarah, terukur dan sama dalam langkah pemberian pelayanan. Dengan pemeriksaan biomarker copeptine dapat dilakukan pada awal masuk rumah sakit dan perawatan dapat diperkirakan lama hari perawatan di rumah sakit.



**Gambar 2. 2 Kerangka Konsep**

## **H. Pertanyaan Penelitian**

1. Ada hubungan antara biomarker copeptin dengan lama rawat inap pasien pneumonia komunitas.
2. Implementasi biomarker copeptin pada clinical pathway pneumonia komunitas di RSUD Dr. Moewardi berjalan baik?