

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Pneumonia Komunitas.**

Pneumonia secara umum adalah radang dari parenkim paru, dengan karakteristik adanya konsolidasi dari bagian yang terkena dan alveolar terisi oleh eksudat, sel radang dan fibrin. Pneumonia yang berkembang diluar rumah sakit atau dalam 48 jam sejak masuk rumah sakit disebut dengan pneumonia komunitas (PK) dan tidak memenuhi kriteria *Health-Care Associated Pneumonia* (HCAP).<sup>16</sup>

##### **2.1.1 Epidemiologi**

Pneumonia komunitas umumnya adalah penyakit sepanjang waktu dengan prevalensi 20-30% pada negara sedang berkembang dan 3-4% dinegara berkembang.<sup>17</sup> Dari data SEAMIC Health Statistic 2001 influenza dan pneumonia merupakan penyebab kematian nomor 6 di Indonesia, nomor 9 di Brunei, nomor 7 di Malaysia, nomor 3 di Singapura, nomor 6 di Thailand dan nomor 3 di Vietnam. Di RSUP H. Adam Malik Medan 53,8 % kasus infeksi dan 28,6 % diantaranya infeksi nontuberkulosis. Di RSUD Dr. Soetomo Surabaya didapatkan data sekitar 180 pneumonia komunitas dengan angka kematian antara 20 - 35 %. Pneumonia komunitas menduduki peringkat keempat dan sepuluh penyakit terbanyak yang dirawat per tahun.<sup>18</sup>

##### **2.1.2 Etiologi**

Pneumonia dapat disebabkan oleh berbagai macam mikroorganisme, yaitu bakteri, virus, jamur dan protozoa. Dari kepustakaan pneumonia komunitas yang diderita oleh masyarakat luar negeri banyak disebabkan bakteri Gram positif, sedangkan pneumonia di rumah sakit banyak disebabkan bakteri Gram negatif sedangkan pneumonia aspirasi banyak disebabkan oleh bakteri anaerob. Akhir-akhir ini laporan dari beberapa kota di Indonesia menunjukkan bahwa bakteri yang

ditemukan dari pemeriksaan dahak penderita pneumonia komunitas adalah bakteri Gram negatif. Berdasarkan laporan 5 tahun terakhir dari beberapa pusat paru di Indonesia (Medan, Jakarta, Surabaya, Malang, dan Makasar) dengan cara pengambilan bahan dan metode pemeriksaan mikrobiologi yang berbeda didapatkan hasil pemeriksaan sputum sebagai berikut : *Klebsiella pneumoniae* 45,18%, *Streptococcus pneumoniae* 14,04%, *Streptococcus viridans* 9,21%, *Staphylococcus aureus* 9%, *Pseudomonas aeruginosa* 8,56%, *Streptococcus hemolyticus* 7,89%, *Enterobacter* 5,26%, *Pseudomonas spp* 0,9%.<sup>18</sup>

### 2.1.3 Diagnosis

Diagnosis Pneumonia Komunitas biasanya dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Dari pemeriksaan fisis adanya tanda atau gejala yang berhubungan dengan infeksi saluran napas dan adanya gambaran konsolidasi yang baru pada foto dada.<sup>19</sup> Pada tanda-tanda fisis dijumpai demam, sesak napas, nyeri dada dan batuk produktif dengan sputum purulen serta tanda-tanda konsolidasi paru ( perkusi paru yang pekak, ronki nyaring, suara pernapasan bronkial).<sup>20,21</sup>

Pada pemeriksaan radiologis dapat menolong untuk menentukan keparahan penyakit dan membantu dalam memutuskan perawatan inisial. Konsolidasi lobus, kavitas dan efusi pleura menunjukkan penyebabnya adalah bakteri. Keterlibatan parenkim yang difus sering berhubungan dengan *Legionella* atau pneumonia oleh karena virus.<sup>20</sup> Distribusi infiltrat pada segmen atipikal lobus bawah atau inferior lobus atas biasanya kuman aspirasi.<sup>21</sup>

Pada pemeriksaan laboratorium, leukositosis umumnya menandai adanya infeksi bakteri. Leukosit normal atau rendah dapat disebabkan oleh infeksi virus/mikoplasma atau pada infeksi yang berat sehingga tidak terjadi respon leukosit, orang tua atau lemah.<sup>21</sup> Adanya Hipoglikemi ( Glukosa darah <70 mg/dl) berhubungan dengan peningkatan kematian 30 hari. Prokalsitonin yang meningkat pada banyak pasien menandakan infeksi bakteri dan beberapa studi menunjukkan bahwa prokalsitonin bisa digunakan pada pneumonia komunitas. Pemeriksaan

bakteriologis, bahan bisa berasal dari sputum, darah, aspirasi nasotrakeal/transtrakeal, aspirasi jarum, transtorakal, torakosintesis, bronkoskopi atau biopsi. Kultur darah tidak direkomendasikan pada pasien PK yang dirawat kecuali pada PK yang berat.<sup>21</sup> Untuk tujuan terapi empiris dilakukan pemeriksaan apus gram, Burri Gin, Quellung tes dan Z.Nielsen. Kultur kuman merupakan pemeriksaan utama pra terapi dan bermanfaat untuk evaluasi terapi selanjutnya.<sup>21</sup> Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS) merekomendasikan kultur sputum sebelum pemberian antibiotik pada pasien yang dirawat di rumah sakit.<sup>20</sup>

#### **2.1.4 Skor Klinis**

Pneumonia komunitas penyebab terbesar kesakitan dan kematian, penyebab utama kematian pada penyakit infeksi dan merupakan penyebab kematian ke-6 pada berbagai penyakit. Penelitian menunjukkan bahwa keterlambatan pengobatan atau keterlambatan perawatan ICU akan menyebabkan peningkatan kematian. Penilaian derajat keparahan pneumonia merupakan komponen penting dalam tatalaksana PK. Ada berbagai skor untuk menilai keparahan pneumonia komunitas, diantaranya PSI, CURB-65, CRB-65, modified ATS (m-ATS) dan sebagainya. Skor PSI diperkenalkan pada tahun 1997 yang melibatkan 50.000 penderita pneumonia. Skor ini terdiri atas beberapa variabel klinik yang membagi pasien menjadi 5 tingkatan berdasarkan risiko kematian dalam 30 hari (klas I= 0,1 – 0,4%; klas II= 0,6 -0,7%; klas III= 0,9 – 2,8%; klas IV= 4 – 10%; klas V: 27%). Skor PSI menunjukkan kemampuan prediksi yang baik dengan AUC: 0,74 -0,83 dan direkomendasikan pemakaiannya oleh *American Thoracic Society (ATS)* dan *Infectious Disease Society of America (IDSA)*. Akan tetapi, terlalu kompleks dan banyaknya variabel yang harus dinilai membuat sistem skor ini tidak praktis dan digunakan dalam klinik sehari-hari.<sup>16,22,23</sup>

Skor CURB-65 (Tabel 2.1) diperkenalkan oleh *British Thoracic Society* (BTS) pada tahun 2003 yang melibatkan 12.000 penderita pneumonia, terdiri atas 5 kategori yang dihubungkan dengan risiko kematian dalam 30 hari. Pasien dengan skor 0-1

memiliki risiko kematian rendah (skor 0= 0,7% dan skor 1= 3,2%) dan dapat dirawat dirumah, skor 2 risiko kematiannya meningkat (Skor 2= 13%) dapat dipertimbangkan dirawat di RS atau dirawat dirumah dengan pemantauan khusus, skor > 3 memiliki risiko kematian tinggi ( skor 3= 17%, 4= 41,5% dan 5= 57%) dan diterapi sebagai pneumonia berat. Kemampuan prediksi dari skor ini hampir sama dengan PSI yaitu dengan AUC: 0,73 -0,83. Keunggulan CURB-65 terletak pada variabel yang digunakan lebih praktis dan mudah diingat. ATS dalam *guideline* PK yang terbaru menyadari kompleksitas dari skor PSI dan akhirnya merekomendasikan penggunaan CURB-65.<sup>16,22</sup>

**Tabel 2.1 Skor CURB-65<sup>16</sup>**

<b>Kriteria</b>	<b>Skor</b>
<i>Confussion</i>	1
<b>Blood urea &gt; 7 mmol/L at the time of admission</b>	1
<b>Respiratory Rate of <math>\geq</math> 30/minute</b>	1
<b>Systolic BP <math>\leq</math> 90mmHg or diastolic BP <math>\leq</math> 60mmHg</b>	1
<b>Age <math>\geq</math> 65 years</b>	1

Skor 0 – 1 : Ringan

Skor 2 : Sedang

Skor 3 – 5 : Berat

Baik skor PSI maupun CURB-65 sama-sama memiliki kelemahan yang sama, yaitu masih bergantung pada hasil pemeriksaan laboratorium. Keadaan ini melahirkan skor CRB-65 yang menghilangkan unsur ureum. Manfaat dari skor CRB-65 ini adalah dapat digunakan oleh dokter umum di tingkat layanan primer. Skor ini dikatakan memiliki performa yang sama dengan PSI dan CURB-65 dengan AUC: 0,69 – 0,78. Sayangnya, penggunaan skor ini belum teruji dengan jumlah sampel yang besar seperti pendahulunya sehingga validasinya masih perlu diuji.<sup>16,24</sup>

Selain skor PSI, CURB-65, CRB-65 dsb, ada beberapa biomarker yang digunakan untuk menilai keparahan penyakit pneumonia komunitas seperti procalcitonin, C-Reaktif Protein (CRP), proadrenomedullin. Peningkatan level Copeptin, natriuretic peptida, cortisol, proatrial natriuretic peptide, TNF- $\alpha$ , dan penanda koagulasi juga berhubungan bermakna dengan kematian pada pneumonia komunitas. Namun biomarker ini mahal dan tidak selalu tersedia dengan segera. Banyak penelitian yang dilakukan baru-baru ini untuk menentukan prognosis pada pasien PK yang dirawat di rumah sakit dan didapatkan bahwa albumin dapat menjadi prediktor yang kuat pada pasien pneumonia.<sup>1,8,9,25,26</sup>

## **2.2 Albumin**

Pada manusia, albumin merupakan protein plasma yang paling banyak, sekitar 55-60% dari total serum protein. Albumin terdiri dari 585 asam amino rantai tunggal polipeptida dengan berat molekul 66500 Da. Albumin diproduksi di hati dan kemudian disekresikan ke sirkulasi portal segera setelah diproduksi. Albumin tidak disimpan di hati. Pada orang usia muda yang sehat, rata-rata sintesis adalah 194mg/Kgbb/hari atau sekitar 12-25 gram albumin per hari. Rata-rata tingkat sintesis ini bervariasi sesuai dengan status nutrisi dan status penyakit. Hati bisa mensintesis albumin hanya sampai 2-2,7 kali dari normal.<sup>15,27</sup>

Albumin hanya akan disintesis pada lingkungan nutrisi yang cukup, lingkungan hormonal dan osmotik yang sesuai. Tekanan onkotik cairan intersisial hepatosit adalah yang paling penting dalam sintesis albumin. Total albumin perhari yang didegradasi pada orang dewasa umur 70 tahun adalah sekitar 14 gram atau 5% dari turn over protein tubuh per hari. Albumin didegradasi pada banyak organ tubuh, otot dan kulit sekitar 40% - 60% dari degradasi total albumin. Walaupun hati merupakan tempat metabolisme yang tertinggi namun degradasi albumin dihati sekitar 15%, diikuti oleh ginjal sekitar 10% dan juga 10% pada dinding gaster di traktus gastrointestinal.<sup>15,27</sup>

Fungsi fisiologis albumin adalah menjaga tekanan osmotik. Albumin berperan dalam menjaga *Colloid Osmotic Pressure* (COP) yang normal. Pada keadaan sehat, sekitar 80% peran albumin dalam menjaga COP normal pada nilai 25 mmHg, ini karena berat molekul albumin dan konsentrasinya yang tinggi dalam plasma. Selain itu albumin memiliki fungsi metabolik. Albumin berperan penting dalam transportasi obat dan komponen endogen albumin, juga berperan dalam inaktivasi molekul kecil. Disulfiram adalah ikatan yang diinaktivasi oleh albumin. Golongan penem merupakan antibiotik yang diikat permanen oleh albumin. Albumin juga mempengaruhi metabolisme endogen seperti lipid dan eicasonoid, karena ikatan albumin dengan substansi ini sangat kuat.<sup>15,27,28</sup>

Selain itu albumin juga berperan dalam keseimbangan asam basa. Adanya banyak residu pada molekul albumin dan jumlahnya yang banyak pada plasma dapat bertindak sebagai buffer plasma yang efektif. Pada PH fisiologis, albumin memiliki muatan negatif, ini yang bertanggung jawab pada setengah anion gap yang normal. Penurunan konsentrasi plasma protein menyebabkan alkalosis metabolik. Penurunan serum albumin 1 gram bisa menyebabkan peningkatan bikarbonat 3,4 mmol/L dan menurunkan anion gap 3 mmol/L. Fungsi albumin yang lain adalah sebagai antioksidan dan memiliki efek antikoagulan. Pada kondisi fisiologis, albumin

memiliki antioksidan potensial yang bermakna. Ini dalam pembersihan oksigen radikal bebas yang berpengaruh dalam patogenesis penyakit inflamasi. Serum albumin menghambat produksi oksidan radikal bebas oleh leukosit polimorfnuklear. Ini berhubungan dengan golongan sulfhydryl (SH) pada molekul albumin. Ini penting dalam pembersihan agen oxidizing seperti hypochlorous acid (HOCL) yang dibentuk oleh enzim myeloperoxidase yang dilepaskan oleh netropil yang teraktivasi. Pada pasien hipoalbuminemia akan terjadi penurunan pembersihan radikal oksigen. Albumin memiliki fungsi pada koagulasi, ini seperti aksi heparin kemungkinan karna persamaan struktur antara albumin dan heparin. Albumin memiliki aktivitas seperti heparin yaitu peningkatan netralisasi faktor Xa oleh antitrombin III. Pada sindroma nefrotik terjadi status hiperkoagulasi, ini bersamaan dengan hipoalbuminemia, juga berhubungan dengan kurangnya efek albumin pada degradasi trombosit.<sup>15,27,28</sup>

Hiperalbuminemia dapat terjadi pada kondisi overproduksi. Pada kondisi dehidrasi albumin dapat meningkat, globulin juga meningkat. Selain itu obat-obatan juga dapat meningkatkan albumin, seperti pada studi eksperimental dengan pemberian kortikosteroid, namun belum jelas apakah karena peningkatan produksi oleh kortikosteroid atau dehidrasi sekunder karena kehilangan air akibat poliuria induce kortikosteroid.<sup>15</sup>

Nilai normal albumin serum adalah 3,5–5gr/dl, dikatakan hipoalbuminemia adalah bila kadar albumin serum <3,5 gr/dl. Hipoalbuminemia terbagi menjadi 3 kelompok, yaitu<sup>29</sup>:

- Hipoalbuminemia ringan : 3 – 3,5 g/dl
- Hipoalbuminemia sedang : 2,5 – 2,9 gr/dl
- Hipoalbuminemia berat : < 2,5 gr/dl

Konsentrasi albumin yang rendah dalam plasma disebabkan oleh overdilusi, penurunan produksi albumin, peningkatan kehilangan albumin atau redistribusi pada tubuh. Penurunan produksi bisa terjadi pada malnutrisi, malabsorpsi, penyakit hati

kronis, atau respon fase akut seperti kondisi inflamasi misalnya pada infeksi, trauma, neoplasma. Sedangkan peningkatan kehilangan albumin bisa terjadi pada protein-losing glomerulopathy (sindroma nefrotik), perdarahan berat, protein-losing enteropathies, luka bakar berat, dan selama prosedur operasi. Hipoalbumin karena redistribusi terjadi selama fase sepsis, dimana albumin hilang ke kompartemen extravaskuler karena peningkatan permeabilitas kapiler, pada asites karena albumin hilang ke cavum abdominal.<sup>15</sup>

Serum albumin merupakan pemeriksaan yang sering dilakukan pada pasien rawat inap dan dipercaya dapat memprediksi prognosis pada pasien penyakit kritis dengan penyakit infeksi.<sup>8</sup> Kadar serum albumin yang rendah berhubungan dengan kesakitan dan kematian pada berbagai penyakit. Mekanisme yang tepat, efek protektif albumin masih belum diketahui, namun penelitian pada binatang, serum albumin manusia menunjukkan efek protektif seperti memperbaiki hiporeaktivitas arteri pada endotoksemia sebagai antioksidan, menurunkan *ischemia-reperfusion injury* dan efek antiinflamasi.<sup>11-14</sup> Konsentrasi serum albumin telah digunakan sebagai indikator status nutrisi pada beberapa tahun terakhir. Hipoalbuminemia berhubungan dengan hasil yang jelek pada beberapa kondisi klinis yang berat termasuk PK. Mekanisme yang mendasarinya adalah bahwa reaksi inflamasi merupakan alasan utama terjadinya hipoalbuminemia. Penurunan kadar albumin selama infeksi akut secara langsung disebabkan oleh proses inflamasi, ini menggambarkan keparahan infeksi / inflamasi.<sup>1</sup>

Pada pneumonia komunitas, respon inflamasi yang ditimbulkan oleh mikroorganisme penyebab PK, akan melepaskan sitokin-sitokin proinflamasi dan antiinflamasi, seperti IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, Interfero gamma, dan TNF- $\alpha$ . Walaupun produksi sitokin ini penting untuk fungsi pertahanan, respon yang berlebihan menimbulkan efek yang merugikan. Beberapa tahun terakhir ini, disebutkan bahwa peningkatan respon inflamasi ini akibat infeksi berhubungan



dengan *outcome* penyakit.<sup>30,31</sup> Sitokin-sitokin ini menyebabkan disfungsi barier endotel yang mengakibatkan kebocoran kapiler.<sup>15,30,31,32</sup>

Kebocoran kapiler ini merupakan penyebab penting hipoalbuminemia. Setelah sintesis albumin dihati, molekul ini akan disekresikan ke intravaskuler dan selanjutnya meninggalkan sirkulasi, proses ini disebut Transcapillary Escape Rate (TER), ini terjadi sekitar 5% pada kondisi fisiologis (yaitu 5% albumin intravaskuler keluar). Pada keadaan inflamasi TER dapat meningkat beberapa kali lipat. Sitokin inflamasi yang diduga menjadi faktor patogen penting yang menyebabkan peningkatan kebocoran plasma adalah IL-2, IL-6 dan IFN gamma.<sup>15,30,31,33,34</sup>

Selain karena kebocoran kapiler, sintesis albumin juga menurun pada fase akut inflamasi. Berbagai sitokin seperti IL-1 dan IL-6 memiliki aksi menghambat sintesis albumin, dapat meningkatkan penghancuran dan keluarnya albumin dari kapiler. Hormon seperti hormon tiroid dan glukokortikoid memiliki efek merangsang sintesis albumin. Asidosis menghambat sintesis albumin dan berperan dalam terjadinya hipoalbuminemia.<sup>15,33,34</sup>

Hedlund dkk menemukan bahwa serum albumin menurun sampai hari ke 6 dan kemudian meningkat kembali pada hari ke 9 pada pasien PK.<sup>33</sup> Beberapa studi melaporkan hubungan antara nilai serum albumin dengan keparahan penyakit pada PK. Lee dkk melaporkan bahwa serum albumin dikombinasikan dengan PSI dan CURB-65 signifikan meningkatkan prognosis PK dan serum albumin berhubungan dengan kematian 28 hari pada pasien PK rawat inap.<sup>8</sup> Penelitian Viosus D dkk melaporkan bahwa kadar serum albumin dalam 24 jam saat masuk rumah sakit merupakan penanda prognostik yang baik pada PK, selain itu juga penambahan kadar albumin dalam menilai keparahan dan prognosis penyakit berdasarkan skor PSI dan CURB-65 signifikan meningkatkan performa prognostik PK, sehingga klinisi harus mempertimbangkan nilai albumin ketika mengevaluasi keparahan penyakit pada pasien PK. Serum albumin yang rendah saat awal masuk RS signifikan berhubungan