

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Saluran Pernafasan (Paru)

##### 2.1.1 Fisiologi

Sistem pernafasan atau sistem respirasi berfungsi untuk menyediakan oksigen ( $O_2$ ) dan mengeluarkan gas karbondioksida ( $CO_2$ ) dari tubuh. Fungsi penyediaan  $O_2$  dan pengeluaran  $CO_2$  merupakan fungsi yang vital bagi kehidupan. Oksigen adalah sumber tenaga bagi tubuh yang harus dipasok secara terus-menerus sedangkan karbon dioksida adalah bahan toksik yang harus segera dikeluarkan dari dalam tubuh (Alsagaff dan Mukty, 2002).

Saluran pernafasan menghantarkan udara dari atmosfer kebagian paru tempat pertukaran gas berlangsung. Dua pertiga dari udara yang masuk akan mencapai alveoli. Pertukaran  $O_2$  dan  $CO_2$  antara udara dalam paru dan darah dalam kapiler paru paru berlangsung melalui dinding alveolus yang sangat tipis. Pertukaran  $O_2$  dan  $CO_2$  tersebut berlangsung melalui proses difusi (Mc Phee *et al.*, 2006)

##### 2.1.2 Mekanisme Pertahanan

Paru memiliki mekanisme pertahanan untuk mencegah bakteri agar tidak masuk ke dalam paru. Mekanisme pembersihan tersebut adalah (PDPI, 2003) :

1. Mekanisme pembersihan di saluran napas penghantar, meliputi :

- Reepitaliasasi saluran napas
- Aliran lendir pada permukaan epitel
- Bakteri alamiah atau "epithelial cell binding site analog"

- Faktor humoral local (IgG dan IgA)
- Komponen mikroba setempat
- Sistem transpor mukosilier
- Reflek bersin dan batuk

Saluran nafas atas (nasofaring dan orofaring) merupakan mekanisme pertahanan melalui barier anatomi dan mekanisme terhadap masuknya mikroorganisme yang patogen. Silia dan mucus mendorong mikroorganisme keluar dengan cara dibatukkan atau ditelan (PDPI, 2003).

Saat terjadi disfungsi silia seperti pada pemakaian pipa nasogastrik dan pipa nasotrakeal yang lama dapat mengganggu aliran sekret yang telah terkontaminasi dengan bakteri patogen. Dalam keadaan ini dapat terjadi infeksi nasokomial atau *Hospital Acquired Pneumonia* (PDPI, 2003).

2. Mekanisme pembersihan di *Respiratory exchange airway*, meliputi :

- Cairan yang melapisi alveolar termasuk surfaktan
- Sistem kekebalan humoral lokal (IgG)
- Makrofag alveolar dan mediator inflamasi
- Penarikan netrofil

Sistem kekebalan humoral sangat berperan dalam mekanisme pertahanan paru (saluran nafas atas). IgA merupakan salah satu bagian dari sekret hidung (10% dari total protein sekret hidung). Penderita defisiensi IgA memiliki resiko untuk terjadi infeksi saluran nafas atas yang berulang. Bakteri yang sering mengadakan kolonisasi pada saluran nafas atas sering mengeluarkan enzim proteolitik dan merusak IgA. Bakteri gram negatif (*P.aeruginosa*, *E.colli*, *Serratia spp*, *Proteus ssp*, dan *K.pneumoniae*) mempunyai

kemampuan untuk merusak IgA. Defisiensi dan kerusakan setiap komponen pertahanan saluran napas atas menyebabkan kolonisasi bakteri patogen sebagai fasilitasi terjadinya infeksi saluran napas bawah.

### 3. Mekanisme pembersihan di saluran udara subglotik

Mekanisme pertahanan saluran napas subglotis terdiri dari anatomik, mekanik, humoral, dan komponen seluler. Mekanisme penutupan dan reflex batuk dari glottis merupakan pertahanan utama terhadap aspirat dari orofaring. Bila terjadi gangguan fungsi glottis maka hal ini berbahaya bagi saluran nafas bagian bawah yang dalam keadaan normal steril. Tindakan pemasangan pipa nasogastrik, alat trakeostomi, memudahkan masuknya bakteri patogen secara langsung ke saluran nafas bagian bawah. Gangguan fungsi mukosiliar dapat memudahkan masuknya bakteri patogen ke saluran nafas bagian bawah, bahkan infeksi akut oleh *M.pneumoniae*, *H.influenzae*, dan virus dapat merusak gerakan silia.

### 4. Mekanisme pembersihan di *respiratory*

Bronkiolus dan alveoli mempunyai mekanisme pertahanan sebagai berikut :

- Cairan yang melapisi alveoli :
  - a. Surfaktan

Suatu glikoprotein yang kaya lemak, terdiri dari beberapa komponen SP-A, SP-B, SP-C, SP-D yang berfungsi memperkuat fagositosis dan killing terhadap bakteri oleh makrofag
  - b. Aktifiti antibakteri (non spesifik) : FFA, lizosim, *iron binding protein*.
- IgG (IgG<sub>1</sub> dan IgG<sub>2</sub> subset yang berfungsi sebagai opsonin)

- Makrofag alveolar yang berperan sebagai mekanisme pertahanan pertama
- Berfungsi untuk menarik PMN leukosit ke alveolus (ada infeksi GNB, *P. aeruginosa*)
- Mediator Biologi

Kemampuan untuk menarik PMN ke saluran nafas termasuk C5a, produksi dari makrofag alveolar, sitokin, leukotrien.

## 2.2 Pneumonia

### 2.2.1 Definisi

Secara klinis pneumonia didefinisikan sebagai suatu peradangan paru yang disebabkan oleh mikroorganisme (bakteri, virus, jamur, parasit). Pneumonia yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* tidak termasuk. Sedangkan peradangan paru yang disebabkan *nonmikroorganisme* (bahan kimia, radiasi, aspirasi bahan toksik, obat-obatan dan lain-lain) disebut pneumonitis (PDPI, 2003).

### 2.2.2 Epidemiologi

Angka kejadian pneumonia yang didapat dari masyarakat sekitar 12 orang pertahun. Satu dari 1000 perlu dirawat di rumah sakit, dengan mortalitas pada pasien ini sekitar 10%. Di Amerika 1% dari seluruh penduduknya terserang penyakit pneumonia setiap tahunnya. Dan hampir 60% dari pasien-pasien yang kritis di ICU dapat menderita pneumonia. Di USA juga telah disebutkan bahwa pneumonia menempati urutan ke-6 penyebab kematian. Mortalitas diperkirakan berkisar 14% dari pasien-pasien yang dirawat di rumah sakit dan kurang dari 1% pasien yang menjalani rawat jalan (Tierney, *et al*, 2002).

Data pada RSUD Dr. Soetomo Surabaya, pada tahun 2006 penderita pneumonia dewasa yang menjalani rawat inap sebanyak 205 orang penderita. Sedangkan total penderita pneumonia di RSUD Dr. Soetomo sebanyak 937 orang dengan mortalitas yang terjadi sebesar 7,8% (Kresnawati, 2008).

### 2.2.3 Patogenitas

Proses patogenesis pneumonia terkait dengan 3 faktor yaitu keadaan (imunitas) inang, mikroorganisme yang menyerang pasien dan lingkungan yang berinteraksi satu sama lain. Interaksi ini akan menentukan klasifikasi dan bentuk manifestasi dari pneumonia, berat ringannya penyakit, diagnosis empirik, rencana terapi serta empiris serta prognosis dari pasien (Sudoyo *dkk.*, 2006).

Cara terjadinya penularan berkaitan dengan jenis kuman, misalnya melalui droplet sering disebabkan *Streptococcus pneumoniae*, melalui selang infuse oleh *Staphylococcus aureus* sedangkan infeksi pada pemakaian ventilator oleh *P.aeruginosa* dan *Enterobacter*. Pada masa kini terlihat perubahan pola mikroorganisme penyebab ISNBA akibat adanya perubahan keadaan pasien seperti gangguan kekebalan dan penyakit kronik, polusi lingkungan, dan penggunaan antibiotik yang tidak tepat yang menimbulkan perubahan karakteristik kuman, Ditemukan peningkatan patogenitas/jenis kuman akibat adanya berbagai mekanisme terutama oleh *S.aureus*, *B.catarrhalis*, *H.influenzae*, dan *Enterobacteriaceae*. Juga oleh berbagai bakteri enteric gram negatif (Sudoyo *dkk.*, 2006).

### 2.2.4 Klasifikasi

Berdasarkan klinis dan epidemiologi (PDPI, 2003) :

- a. Pneumonia komunitas (*community-acquired pneumonia*)

- b. Pneumonia nosokomial (*hospital-acquired pneumonia/nosocomial pneumonia*)
- c. Pneumonia aspirasi
- d. Pneumonia pada penderita *Immunocompromised* meliputi HIV/AIDS, gagal jantung, liver, ginjal, otak, keganasan, penderita dengan transplantasi organ, penderita dengan penggunaan kortikosteroid sistemik jangka panjang.

Berdasarkan bakteri penyebab (PDPI, 2003) :

- a. Pneumonia bacterial/tipikal

Dapat terjadi pada semua usia. Beberapa bakteri mempunyai tendensi menyerang seseorang yang peka, misalnya *Klebsiella* pada penderita alkoholik, *Staphylococcus* pada penderita pasca infeksi influenza.

- b. Pneumonia atipikal, disebabkan *Mycoplasma*, *Legionella*, dan *Chlamydia*
- c. Pneumonia virus
- d. Pneumonia jamur sering merupakan infeksi sekunder. Predileksi terutama pada penderita dengan daya tahan lemah (*Immunocompromised*)

Berdasarkan predileksi infeksi (PDPI, 2003) :

- a. Pneumonia lobaris

Sering pada pneumonia bacterial, jarang pada bayi dan orang tua.

Pneumonia yang terjadi pada satu lobus atau segmen kemungkinan

sekunder disebabkan oleh obstruksi bronkus misalnya pada aspirasi benda asing atau proses keganasan.

b. Bronkopneumonia

Ditandai dengan bercak-bercak infiltrat pada lapangan paru. Dapat disebabkan oleh bacteria maupun virus. Sering pada bayi dan orang tua. Jarang dihubungkan dengan obstruksi bronkus.

c. Pneumonia intersisial

## 2.3 Pneumonia Komuniti

### 2.3.1 Definisi

Pneumonia komuniti adalah pneumonia yang didapat di masyarakat (PDPI, 2003).

### 2.3.2 Etiologi

Menurut kepustakaan penyebab pneumonia komuniti banyak disebabkan oleh bakteri gram positif dan dapat pula bakteri atipik. Akhir-akhir ini laporan dari beberapa kota di Indonesia menunjukkan bahwa bakteri yang ditemukan dari pemeriksaan dahak penderita pneumonia komuniti adalah bakteri gram negatif (PDPI, 2003).

Berdasarkan laporan 5 tahun terakhir dari beberapa pusat paru di Indonesia (Medan, Jakarta, Surabaya, Malang, Makassar) dengan cara pengambilan bahan dan metode pemeriksaan mikrobiologi yang berbeda didapatkan hasil pemeriksaan sputum sebagai berikut (PDPI, 2003) :

- *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 sp.* 0,9%

### 2.3.3 Diagnosis

Diagnosis pneumonia komuniti didapatkan dari anamnesis, gejala klinis, pemeriksaan fisis, foto toraks dan laboratorium. Diagnosis pasti pneumonia komuniti ditegakkan jika pada foto toraks terdapat infiltrat baru atau infiltrat progresif ditambah dengan 2 atau lebih gejala di bawah ini (PDPI, 2003) :

- Batuk-batuk bertambah
- Perubahan karakteristik dahak/purulen
- Suhu tubuh  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (aksila) / riwayat demam
- Pemeriksaan fisis : ditemukan tanda-tanda konsolidasi, suara nafas bronchial dan ronki
- Leukosit  $\geq 10.000$  atau  $< 4500$

Berdasar kesepakatan PDPI, kriteria yang dipakai untuk indikasi rawat inap pneumonia komuniti adalah (PDPI, 2003) :

1. Skor PORT lebih dari 70
2. Bila skor PORT  $\leq 70$  maka penderita tetap perlu dirawat inap bila dijumpai salah satu dari kriteria dibawah ini,
  - Frekuensi napas  $> 30$ /menit
  - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  kurang dari 250 mmHg
  - Foto toraks paru menunjukkan kelainan bilateral
  - Foto toraks paru melibatkan  $> 2$  lobus
  - Tekanan sistolik  $< 90$  mmHg

- Tekanan diastolik < 60 mmHg

3. Pneumonia pada pengguna NAPZA

2.3.4 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan pneumonia komuniti dibagi menjadi (PDPI, 2003) :

a. Penderita rawat inap di ruang biasa

- Pengobatan suportif/simptomatik

Pemberian oksigen, pemasangan infuse untuk rehidrasi cairan dan koreksi kalori dan elektrolit, pemberian obat simptomatik antara lain antipiretik, mukolitik

- Pengobatan antibiotik harus diberikan sesuai tabel 2.2.5.4 kurang dari 8 jam

b. Penderita rawat inap di Ruang Rawat Intensif

- Pengobatan suportif / simptomatik

Pemberian oksigen, pemasangan infuse untuk rehidrasi cairan dan koreksi kalori dan elektrolit, pemberian obat simptomatik antara lain antipiretik, mukolitik

- Pengobatan antibiotik sesuai tabel 2.2.5.4 kurang dari 8 jam
- Bila ada indikasi penderita dipasang ventilator mekanik

Bila dengan pengobatan secara empiris tidak ada perbaikan/memburuk maka pengobatan disesuaikan dengan bakteri penyebab dan uji sensitiviti (PDPI, 2003).

**Tabel 2.2.5.4 Terapi Empiris menurut PDPI**

Kategori	Terapi
Rawat Jalan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tanpa faktor modifikasi Golongan <math>\beta</math> laktam atau <math>\beta</math> laktam + anti <math>\beta</math> laktamase</li> <li>- Dengan faktor modifikasi</li> </ul>



	<p>Golongan <math>\beta</math> laktam + anti <math>\beta</math> laktamase atau fluoroquinolon respirasi (levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bila dicurigai pneumonia atipik, Makrolid baru (roksitromisin, klaritromisin, azitromisin)</li> </ul>
Rawat Inap	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tanpa faktor modifikasi Golongan <math>\beta</math> laktam + anti <math>\beta</math> laktamase iv atau sefalosporin G2 G3 iv atau fluoroquinolon respirasi iv</li> <li>- Dengan faktor modifikasi Sefalosporin G2, G3 iv atau Fluoroquinolon respirasi iv</li> <li>- Bila dicurigai disertai infeksi bakteri atipik ditambah makrolid baru</li> </ul>
Ruang rawat intensif	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tidak ada faktor resiko infeksi pseudomonas : Sefalosporin G3 iv non pseudomonas ditambah makrolid baru atau fluoroquinolon respirasi iv</li> <li>- Ada faktor resiko infeksi pseudomonas Sefalosporin anti pseudomonas iv atau karbapenem iv ditambah fluoroquinolon anti pseudomonas (siprofloksasin) iv atau aminoglikosida iv</li> </ul> <p>Bila curiga disertai infeksi bakteri atipik sefalosporin anti pseudomonas iv atau carbapenem iv ditambah aminoglikosida iv, ditambah lagi dengan makrolid baru atau fluoroquinolon respirasi iv</p>

### 2.3.5 Evaluasi Terapi

Pengobatan pneumonia terdiri atas pemberian antibiotik dan pengobatan suportif. Yang harus diperhatikan pertama kali pada pasien pneumonia adalah evaluasi terhadap fungsi pernafasan dan untuk menentukan adanya penyakit di sistemik, seperti dehidrasi atau sepsis yang berakibat kolaps pada sirkulasi. Terapi awal pneumonia bacterial diberikan secara empiris, dengan penggunaan antibiotik spektrum luas sebelum spesifik patogen penyebab diketahui (Dipiro, *et al.*, 2006).

## 2.4 Antibiotik

### 2.4.1 Mekanisme Kerja

Terdapat lima kelompok antibiotika berdasarkan mekanisme kerjanya (Praktika, 2009) :

1. Antibiotika yang menghambat sintesis dinding sel bakteri, mencakup golongan Penisilin, Sefalosporin, Basitrasin, Vankomisin, Sikloserin (Praktika, 2009). Penisilin G dan V sangat aktif terhadap kokus Gram positif, tetapi cepat dihidrolisis oleh penisilinase atau beta-laktamase sehingga tidak efektif untuk *S. aureus*. Sefalosporin generasi I seperti sefazolin dan sefadroksil efektif terhadap gram positif dan memiliki aktivitas sedang terhadap gram negatif. Sefalosporin generasi II seperti sefuroksim memiliki aktivitas antibiotik gram negatif yang lebih tinggi daripada generasi I. Sefalosporin generasi III seperti sefotaksim dan seftriakson kurang aktif terhadap kokus gram positif dibanding generasi I, tetapi lebih aktif terhadap *Enterobacteriaceae*. Vankomisin aktif terhadap bakteri gram positif (Kemenkes, 2011).
2. Antibiotik yang menghambat/mengganggu fungsi selaput/membrane sel bakteri, mencakup Polimiksin
3. Antibiotika yang menghambat sintesis protein sel bakteri, mencakup banyak jenis antibiotik, terutama dari golongan Makrolid, Aminoglikosid, Tetrasiklin, Kloramfenikol, Linkomisin (Praktika, 2009). Aminoglikosida menghambat bakteri gram negatif, sedangkan tetrasiklin dan kloramfenikol mempunyai spektrum luas dan dapat menghambat berbagai bakteri gram positif, gram negatif, bersifat aerob maupun anaerob (Kemenkes, 2011).
4. Antibiotik yang menghambat sintesis asam nukleat sel bakteri, mencakup golongan Quinolon, Rifampisin (Praktika, 2009). Quinolon golongan Fluorokuinolon dapat digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh Gonokokus, Shigella, *E. coli*, Salmonella, Haemophilus, *Moraxella*



*catarrhalis* serta *Enterobacteriaceae* dan *P. aeruginosa* (Kemenkes, 2011).

5. Antibiotik yang menghambat metabolisme sel bakteri, mencakup golongan Sulfonamide, Trimetoprim, Asam  $\beta$ -amino salisilat (PAS), Sulfon

#### 2.4.2 Resistensi Antibiotika

Intensitas penggunaan antibiotik yang relatif tinggi menimbulkan berbagai permasalahan dan merupakan ancaman global bagi kesehatan terutama resistensi bakteri terhadap antibiotik. Selain berdampak pada morbiditas dan mortalitas, juga memberi dampak negatif terhadap ekonomi dan sosial yang sangat tinggi. Pada awalnya resistensi terjadi di tingkat rumah sakit, tetapi semakin lama juga berkembang di lingkungan masyarakat, khususnya *Streptococcus pneumoniae* (SP), *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli*. Beberapa kuman resisten antibiotik sudah banyak ditemukan di seluruh dunia, yaitu *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA), *Vancomycin-Resistant Enterococci* (VRE), *Penicillin-Resistant Pneumococci*, *Klebsiella pneumoniae* yang menghasilkan *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL), *Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii* dan *Multiresistant Mycobacterium tuberculosis* (Guzman-Blanco et al. 2000; Stevenson et al. 2005). Kuman resisten antibiotik tersebut terjadi akibat penggunaan antibiotik yang tidak bijak dan penerapan kewaspadaan standar (*standard precaution*) yang tidak benar di fasilitas pelayanan kesehatan (Kemenkes, 2011).

Resisten didefinisikan sebagai tidak terhambatnya pertumbuhan bakteri dengan pemberian antibiotika secara sistemik dengan dosis normal yang seharusnya atau kadar hambat minimalnya. Sedangkan multiple drug resistance

didefinisikan sebagai resisten terhadap dua atau lebih obat maupun klasifikasi obat (Tripathi, 2003).

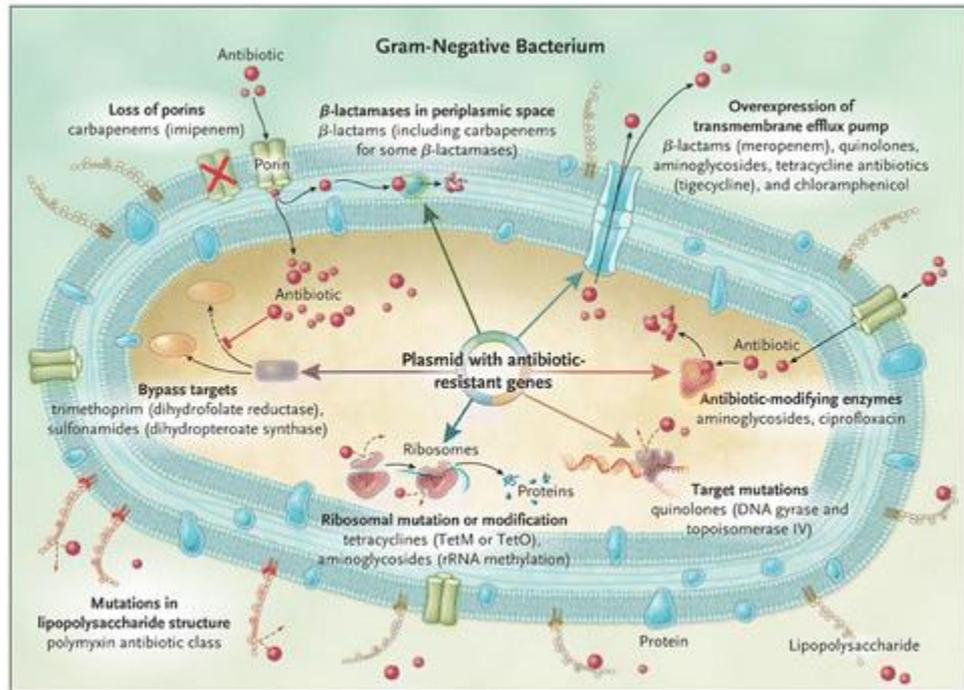
Resistensi terjadi ketika bakteri berubah dalam satu atau lain hal yang menyebabkan turun atau hilangnya efektivitas obat, senyawa kimia, atau bahan lainnya yang digunakan untuk mencegah atau mengobati infeksi. Kepekaan bakteri terhadap kuman ditentukan oleh kadar hambat minimal yang dapat menghentikan perkembangan bakteri (Bari, 2008).

Mekanisme utama resistensi yang dilakukan bakteri yaitu inaktivasi obat, mempengaruhi overproduksi target antibiotik, akuisisi target baru yang tidak sensitif obat, menurunkan permeabilitas obat dan efluks aktif terhadap obat (Kasper *et.al.*, 2005).

Mekanisme terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik tergantung juga pada jenis bakteri, yaitu resistensi antibiotik oleh bakteri gram negatif dan bakteri gram positif. Mekanisme resistensi oleh gram negatif melalui penutupan celah atau pori (*loss of porins*) pada dinding sel bakteri, sehingga menurunkan jumlah obat yang melintasi membran sel, peningkatan produksi betalaktamase dalam periplasmik, sehingga merusak struktur betalaktam, peningkatan aktivitas pompa keluaran (*efflux pump*) pada transmembran, sehingga bakteri akan membawa obat keluar sebelum memberikan efek, modifikasi enzim-enzim sehingga antibiotik tidak dapat berinteraksi dengan tempat target, mutasi tempat target sehingga mencegah bergabungnya antibiotik yang menghambat sintesis protein bakteri, mekanisme langsung terhadap metabolic (metabolic bypass mechanism) yang merupakan enzim alternatif untuk melintasi efek penghambatan antibiotika dan mutasi dalam lipopolisakarida yang biasanya



terjadi pada antibiotik polimiksin sehingga tidak dapat berikatan dengan target (Fauziyah, 2010).



Gambar 2.1 Mekanisme Resistensi Antibiotik (Fauziyah, 2010)

## 2.5 Kesesuaian Penggunaan Antibiotik

Evaluasi kesesuaian penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia komunitas yang mendapatkan rawat inap meliputi kesesuaian indikasi, pasien, obat, dosis dan cara pemakaian.

### 2.5.1 Kesesuaian Indikasi

Kesesuaian indikasi yaitu dengan membandingkan pola penggunaan antibiotik dengan kriteria penggunaan yang telah disusun sebelumnya (Almasdy, 2013). Pada indikasi ditemukan sindrom klinis yang mengarah pada keterlibatan bakteri tertentu yang paling sering menjadi penyebab infeksi dengan dasar pemilihan jenis dan dosis antibiotik data epidemiologi dan pola resistensi bakteri yang tersedia di komunitas atau di rumah sakit setempat serta kondisi klinis pasien (Kemenkes, 2011).

### 2.5.2 Kesesuaian Pasien

Kesesuaian pasien yakni kesesuaian pemberian antibiotik tunggal ataupun kombinasi dengan kondisi pasien meliputi diagnosa penyakit.

### 2.5.3 Kesesuaian Obat

Kesesuaian obat adalah kesesuaian pemilihan antibiotik tunggal ataupun kombinasi dengan diagnosa yang ditetapkan berkaitan dengan pemilihan spektrum kerja dan jenis antibiotik berdasarkan pertimbangan kondisi pasien.

### 2.5.4 Kesesuaian Dosis

Dosis yang diberikan pada pasien yang menggunakan antibiotika sesuai dengan dosis terapi yang diberikan pada pasien terhadap dosis yang terapi yang ditetapkan dapat memberikan efek terapi.

### 2.5.5 Kesesuaian Cara Pemakaian

Kesesuaian cara pemakaian antibiotik dengan mempertimbangkan pemberian secara oral yang seharusnya menjadi pilihan pertama untuk terapi infeksi. Akan tetapi pada infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan menggunakan antibiotik parenteral (Cunha, BA., 2010).