

**PNEUMONIA SEBAGAI PREDIKTOR READMISI PADA PENDERITA
GAGAL JANTUNG**

***PNEUMONIA AS A PREDICTOR OF READMISSION IN PATIENT WITH
HEART FAILURE***

IZNAENY RAHMA



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**PNEUMONIA SEBAGAI PREDIKTOR READMISI PADA PENDERITA
GAGAL JANTUNG**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Disusun dan diajukan oleh

IZNAENY RAHMA

C165182001

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

TESIS
PNEUMONIA SEBAGAI PREDIKTOR READMISI PADA PENDERITA
GAGAL JANTUNG

IZNAENY RAHMA


NIM: C165182001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 18 April 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)

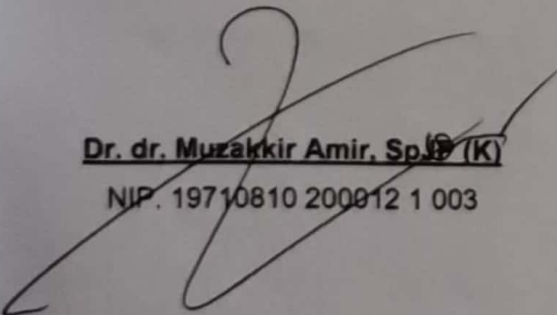
NIP. 19500329 197612 1 001

Ketua Program Studi,

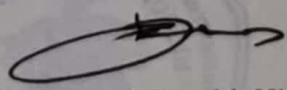

Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Dekan Fakultas Kedokteran,


Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, MKes, SpPD-KGH, SpGK

NIP. 19680530 199603 2 001

TESIS
PNEUMONIA SEBAGAI PREDIKTOR READMISI PADA PENDERITA
GAGAL JANTUNG

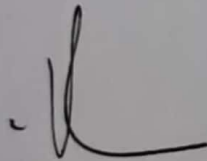
IZNAENY RAHMA

NIM: C165182001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 18 April 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

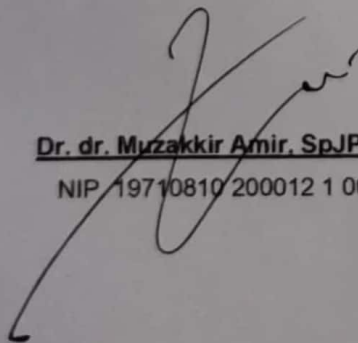
Pembimbing Utama,



Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)

NIP. 19500329 197612 1 001

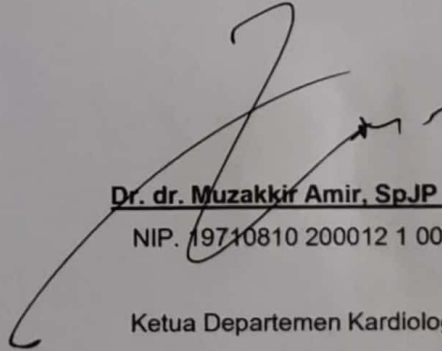
Ketua Program Studi,



Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

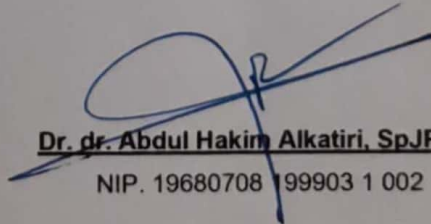
Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi
dan Kedokteran Vaskular,



Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)

NIP. 19680708 199903 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Pneumonia Sebagai Prediktor Readmisi Pada Penderita Gagal Jantung" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K) sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin

Makassar, 19 April 2023

Yang menyatakan



IZNAENY RAHMA

C165182001

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada
Tanggal 18 April 2023

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
No. 281/UN4.6.1/KEP/2023, Tanggal 24 Januari 2023

Ketua : Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K)

Anggota : Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K)
dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K)
Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K)
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM

Ucapan Terima Kasih

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Allah Azza Wa Jalla, atas segala berkat, karunia, dan lindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Spesialis pada Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya.

Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K) sebagai Pembimbing I dan Dr. dr. Muzakir Amir, Sp.JP (K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini, serta kepada dr. Akhtar Fajar Muzakir, SpJP (K) yang banyak memberikan masukan terhadap penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM. sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K) sebagai pembimbing di bidang pulmonologi yang memberikan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua Program Studi Dr. dr. Muzakir Amir, SpJP (K), Sekretaris Program Studi dr. Az Hafiz Nashar, SpJP(K), seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis dr. Yulius Patimang, SpA, SpJP (K), yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Kedua orang tua penulis dan Saudara penulis yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan
4. Teman sejawat peserta PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular khususnya teman meneliti kami, dr.Akina Maulidhany Tahir dan juga saudara seangkatan dan sahabat seperjuangan Critical Eleven dan Junior, atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.

5. Tim *Heart Failure Registry PJT RSWS*, dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP dan dr. Nabila beserta tim untuk kesediaannya meluangkan waktu berbagi data penelitian.
6. Paramedis dan staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular di seluruh rumah sakit jejaring atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan.
7. Saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
8. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
9. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Kardiologi dan Kedokteran Vaskular pada khususnya di masa yang akan datang.

Penulis

IZNAENY RAHMA

ABSTRAK

Iznaeny Rahma. Pneumonia Sebagai Prediktor Mortalitas Pada Penderita Gagal Jantung (dibimbing oleh Peter Kabo, Muzakkir Amir, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin, Irawaty Djaharuddin)

Identifikasi pasien gagal jantung saat di perawatan yang memiliki risiko tinggi readmisi penting untuk merencanakan penanganan atau intervensi yang dapat mencegah atau mengurangi readmisi tersebut. Penelitian ini menggunakan data sekunder dari Heart Failure Registry yaitu populasi pasien gagal jantung yang dirawat di instalasi Cardiovascular Care Unit (CVCU) / High Care Unit (HCU) Pusat Jantung Terpadu, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Pengambilan sampel dilakukan dalam rentang waktu 1 tahun 3 bulan dengan 207 sampel. Data karakteristik dasar subjek penelitian ditampilkan pada Tabel 5.1 dan Tabel 5.2. Usia rerata sampel penelitian adalah 53.0 ± 14.2 tahun, dengan usia minimum yaitu 18 tahun dan maksimum 84 tahun. Subjek pada studi ini didominasi oleh jenis kelamin laki-laki ($n = 133$ (64.3%). Pada penelitian ini total pasien yang mengalami readmisi 30 hari yaitu sebanyak 22 (10.6%) sedangkan yang tidak mengalami readmisi 30 hari sebanyak 185 (89.4%). Pasien gagal jantung yang disertai dengan komorbid pneumonia yaitu sebanyak 66 (31.9%) sedangkan yang tanpa pneumonia yaitu sebanyak 141 (68.1%). Pasien pneumonia yang mengalami readmisi yaitu 10 (15.2%) sedangkan pasien tanpa pneumonia yang mengalami readmisi yaitu 12 (8.5%). Hal ini menunjukkan bahwa insiden readmisi lebih banyak didapatkan pada pasien pneumonia dibandingkan tanpa pneumonia, meskipun secara statistik tidak signifikan dengan odd ratio (OR) 1.92, confidence interval (CI) 0.784 - 4.702, dan $p = 0.149$. Penelitian ini menyimpulkan pneumonia tidak dapat dijadikan prediktor readmisi 30 hari pada pasien yang dirawat inap dengan gagal jantung.

Kata Kunci : Gagal jantung, readmisi, pneumonia

ABSTRACT

Iznaeny Rahma. Pneumonia As a Predictor of Mortality In Patient With Heart Failure (Supervised By Peter Kabo, Muzakkir Amir, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin, Irawaty Djaharuddin)

Identifying heart failure patients at high risk of readmission during treatment is important for planning interventions or strategies to prevent or reduce readmissions. This study utilized secondary data from the Heart Failure Registry, which included a population of heart failure patients treated at the Cardiovascular Care Unit (CVCU)/High Care Unit (HCU) of the Integrated Heart Center, Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital. Sampling was conducted over a period of 1 year and 3 months, with a total of 207 samples. The average age of the study sample was 53.0 ± 14.2 years, with a minimum age of 18 years and a maximum of 84 years. The subjects in this study were predominantly male ($n = 133$ (64.3%)). In this study, a total of 22 patients (10.6%) were readmitted within 30 days, while 185 patients (89.4%) did not experience readmission within 30 days. Among heart failure patients, 66 (31.9%) had comorbid pneumonia, whereas 141 (68.1%) did not have pneumonia. Among pneumonia patients, 10 (15.2%) experienced readmission, while among non-pneumonia patients, 12 (8.5%) experienced readmission. This indicates that the incidence of readmission is higher in pneumonia patients compared to those without pneumonia, although it is not statistically significant with an odds ratio (OR) of 1.92, confidence interval (CI) of 0.784 - 4.702, and p-value of 0.149. This study concludes that pneumonia cannot be considered as a predictor of 30-day readmission in hospitalized patients with heart failure.

Keywords: Heart failure, readmission, pneumonia

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Penelitian.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Hipotesis Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Gagal Jantung	6
2.2 Pneumonia	13
2.3 Gagal Jantung dan Pneumonia	19
2.3 Readmisi pada Gagal Jantung.....	22
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....	28
3.1 Kerangka Teori	28

3.2 Kerangka Konsep.....	29
BAB IV METODE PENELITIAN.....	30
4.1 Desain Penelitian	30
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
4.3 Populasi Penelitian	30
4.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	31
4.5 Jumlah Sampel.....	31
4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	31
4.7 Izin Penelitian dan Ethical Clearance	32
4.8 Alur penelitian	32
4.9 Cara kerja	33
4.10 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	34
4.11 Pengolahan data dan analisis data	42
BAB V HASIL PENELITIAN.....	44
5.1 Karakteristik Dasar Sampel Penelitian.....	44
5.2 Hasil Analisis Parameter Pneumonia terhadap Readmisi 30 Hari pada Pasien Gagal Jantung	49
BAB VI PEMBAHASAN.....	53
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	60
DAFTAR PUSTAKA	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Algoritma diagnosis gagal jantung	12
Gambar 2.2 Patomekanisme yang diduga berperan pada terjadinya komplikasi kardiovaskuler pada pneumonia.....	22
Gambar 2.3 Tiga fase tingkatan risiko terjadinya readmisi	25
Gambar 3.1 Kerangka teori	28
Gambar 3.2 Kerangka konsep	29
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	33
Gambar 5.1 <i>Flowchart</i> Sampel Penelitian	44
Gambar 5.2. Perbandingan readmisi 30 hari pada kelompok pneumonia dan tanpa pneumonia	51
Gambar 5.3 Perbandingan readmisi 30 hari pada kelompok pneumonia berdasarkan severitas pneumonia (CURB-65).....	51

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Berbagai etiologi gagal jantung	7
Tabel 2.2 Gejala dan tanda gagal jantung	12
Tabel 5.1 Karakteristik dasar subjek penelitian. Profil klinis dan pemeriksaan laboratorium	45
Tabel 5.2 Karakteristik dasar subjek penelitian. Faktor komorbid dan terapi medikamentosa.....	47
Tabel 5.3 Analisis hubungan pneumonia dengan readmisi 30 hari	50
Tabel 5.4 Etiologi readmisi 30 hari berdasarkan kelompok pneumonia dan tanpa pneumonia	50

DAFTAR SINGKATAN

AF: *Atrial Fibrillation*

ACC : *American College of Cardiology*

ACEi: *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*

ARB: *Angiotensin II Receptor Blocker*

ARVC: *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*

AVP: *Arginine Vasopressin*

BNP : *B type-Natriuretic Peptide*

BSA : *Body Surface Area*

CAP: *Community Acquired Pneumonia*

CHF : *Congestive Heart Failure*

CI : *Confidence Interval*

CKD: *Chronic kidney disease*

CO: *Cardiac Output*

CVCU: *Cardiovascular Care Unit*

DCM : *Dilated Cardiomyopathy*

DM: *Diabetes Mellitus*

EKG: *Elektrokardiografi*

EF : *Ejection Fraction*

eGFR : *estimated Glomerular Filtration Rate*

GCS: *Glasgow Coma Scale*

HCM: *Hypertrophic cardiomyopathy*

HCU: *High Care Unit*

HFpEF : *Heart Failure Preserved Ejection Fraction*

HF_rEF : *Heart Failure Reduced Ejection Fraction*

IMT : *Indeks Massa Tubuh*

LV : *Left Ventricle*

LVH: *left ventricular hypertrophy*

MACE : *Major Adverse Cardiac Events*

MR: *Mitral regurgitasi*

MS: *Mitral stenosis*

MRI : *Magnetic Resonance Imaging*

NT-proBNP : *N-terminal-pro B-type natriuretic peptide*

NYHA : *New York Heart Association*

OR : *Odd Ratio*

PAH : *Pulmonary Arterial Hypertension*

PARADIGM-HF: *Prospective Comparison of Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*

PARAGON-HF: *Prospective Comparison of ARNI (Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor)*

PSI: *Pneumonia Severity Index*

RAAS: *Renin-Angiotensin-Aldosterone System*

RALES: *Randomized Aldactone Evaluation Study*

RHD: *Rheumatic heart disease*

RSUP : *Rumah Sakit Umum Pendidikan*

RSWS: *Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo*

TAPSE : *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*

TOPCAT: *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*

TR : *Tricuspid Regurgitation*

VHD: *Valvular heart disease*

WHO : *World Health Organization*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan utama di dunia dengan prevalensi yang terus meningkat dan terjadi pada lebih dari 37.7 juta penduduk di dunia. Resiko kematian gagal jantung kongesti (*Congestive Heart Failure* (CHF)) berkisar antara 5–10% pertahun pada CHF ringan dan meningkat pada angka 30-40% pada CHF berat. (Mozaffarian *et al.*, 2016) Angka kejadian gagal jantung di negara-negara berkembang juga semakin meningkat. Di Indonesia, insiden penderita gagal jantung diperkirakan lebih dari lima ratus ribu jiwa. (RISKESDAS, 2013)

Gagal jantung juga meningkatkan peningkatan risiko dua kali lipat lebih tinggi terjadinya pneumonia dibandingkan individu kontrol. Pada gagal jantung, peningkatan cairan di dalam alveolar dapat mengganggu pembersihan bakteri sehingga mengganggu mekanisme pertahanan tubuh lokal yang menyebabkan pneumonia. Di sisi lainnya, pneumonia dapat memperburuk gagal jantung dan menyebabkan pasien membutuhkan perawatan di rumah sakit. (Bartlett *et al.*, 2019)

Identifikasi pasien gagal jantung saat di perawatan yang memiliki risiko tinggi readmisi penting untuk merencanakan penanganan atau intervensi yang dapat mencegah atau mengurangi readmisi tersebut. Suatu studi retrospektif

single centre dengan 6,228 pasien gagal jantung yang dirawat di rumah sakit melaporkan bahwa penyakit atau gangguan non-kardiovaskuler memiliki pengaruh terhadap readmisi. (Kutyifa *et al.*, 2018) Pada studi tersebut insiden readmisi (oleh semua sebab) dalam 30 hari yaitu 24% dan salah satu faktor dengan peningkatan tren terjadinya readmisi yaitu gangguan respirasi.

Studi *post hoc* analisis dari trial PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) dan PARAGON-HF (*Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor] with ARB [Angiotensin Receptor Blocker] Global Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) melaporkan bahwa pneumonia meningkatkan risiko hospitalisasi akibat gagal jantung. (Shen Li *et al.*, 2021) Insiden pneumonia pada PARADIGM-HF (8,399 pasien HFrEF) yaitu 6.3% (528 pasien) dengan insiden *rate* 29 per 1000 pasien/tahun sementara pada PARAGON-HF (4,796 pasien HFpEF) yaitu 10.6% (510 pasien) dengan insiden *rate* 39 per 1000 pasien/tahun.

Pada PARADIGM-HF didapatkan bahwa pasien dengan pneumonia memiliki peningkatan risiko hospitalisasi terkait gagal jantung paling tinggi pada 3 bulan pertama yaitu dengan *hazard ratio* (HR) 8.32 dalam 1 bulan pertama (95% CI 5.37-12.88, $p < 0.001$) dan HR 2.31 (95% CI 1.36-3.92, $p 0.002$) pada > 1 bulan - 3 bulan. Hal yang sama didapatkan pada PARAGON-HF yaitu risiko hospitalisasi terkait gagal jantung paling tinggi pada 1 bulan pertama yaitu dengan *hazard ratio* (HR) 7.39 dalam 1 bulan pertama (95% CI 4.48-12.20, $p < 0.001$).

Analisi dari kedua trial besar tersebut menunjukkan bahwa pasien dengan gagal jantung dan pneumonia memiliki peningkatan risiko terjadinya rawat inap terkait gagal jantung, terutama pada 3 bulan pertama.

1.2 Rumusan Masalah

“Apakah pneumonia dapat dijadikan prediktor readmisi 30 hari pasca perawatan pada pasien gagal jantung?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.2.1 Tujuan Umum

- Menentukan pneumonia sebagai prediktor readmisi 30 hari pasca perawatan pada pasien gagal jantung.

1.2.2 Tujuan Khusus

- Menentukan angka kejadian pneumonia pada pasien gagal jantung.
- Menentukan kejadian readmisi 30 hari pasca perawatan pada pasien gagal jantung yang disertai pneumonia.
- Menentukan perbandingan angka readmisi 30 hari pasca perawatan pada pasien gagal jantung yang disertai pneumonia dan tanpa pneumonia
- Menentukan penyebab readmisi 30 hari pasca perawatan pada pasien gagal jantung yang disertai pneumonia.

- Menentukan pneumonia sebagai prediktor readmisi 30 hari pasca perawatan pada pasien gagal jantung.

1.4 Hipotesis Penelitian

Pneumonia dapat dijadikan prediktor readmisi 30 hari pasca perawatan pada pasien gagal jantung.

1.5 Manfaat Penelitian

- Pengembangan ilmu pengetahuan

Penelitian mengenai kemampuan pneumonia dalam memprediksi readmisi dapat menjadi salah satu sumber referensi dalam memperluas pengetahuan mengenai utilisasi keadaan klinis tersebut dalam tatalaksana gagal jantung.

- Peningkatan pelayanan gagal jantung yang terintegrasi

Strategi dalam menurunkan angka readmisi terkait gagal jantung membutuhkan sebuah sistem yang terintegrasi, mulai dari saat pasien masuk rumah sakit pertama kali, saat akan pulang, hingga saat kontrol dalam skema rawat jalan. Penelitian ini diharapkan dapat menambah komponen skrining dalam menentukan pasien yang memiliki risiko tinggi readmisi sebelum pasien pulang, sehingga memfasilitasi integrasi layanan yang efektif dan tepat sasaran.

- Komponen dalam usaha penurunan angka readmisi

Sebagai salah satu langkah awal dalam menurunkan angka readmisi terkait gagal jantung, penelitian ini dapat memberikan hasil yang membantu dalam proses penentuan risiko readmisi pasien. Hal ini kemudian diharapkan dapat menambah efektivitas strategi dalam menurunkan angka readmisi terkait gagal jantung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gagal Jantung

Gagal jantung merupakan suatu sindrom klinis yang ditandai dengan gejala tipikal (seperti sesal napas, bengkak pada tungkai, dan mudah lelah) yang dapat disertai dengan tanda-tanda klinis (seperti peningkatan tekanan vena jugularis, ronki paru, dan edema perifer), yang disebabkan oleh abnormalitas struktural dan/atau fungsional pada jantung yang mengakibatkan peningkatan tekanan intrakardiak dan/atau *cardiac output* yang tidak adekuat pada saat istirahat dan/atau saat istirahat. (McDonagh *et al.*, 2021) Perlu ditekankan bahwa walaupun definisi klinis di atas didasari oleh adanya gejala klinis, namun kelainan struktural dan fungsional jantung tetap dapat terjadi tanpa menimbulkan gejala (asimtomatik).

2.1.1 Etiologi Gagal Jantung

Mengenai etiologi, European Society of Cardiology (ESC) 2016 membagi etiologi gagal jantung secara umum dapat dibagi menjadi tiga yaitu penyakit yang berhubungan dengan miokardium, kondisi “loading” yang abnormal, dan aritmia, seperti yang terdapat pada tabel 1. Tidak terdapat sistem klasifikasi tunggal mengenai etiologi gagal jantung, yang mana antar kategori dapat saling berkaitan. Banyak pasien yang memiliki beberapa patologi yang berbeda baik berhubungan dengan kardiovaskuler atau non-kardiovaskuler. (Ponikowski *et al.*, 2016)

Penyakit Miokard	Gangguan Proses Pengisian (<i>Loading Condition</i>)	Aritmia
<i>Penyakit Jantung Iskemik</i>	<i>Hipertensi</i>	<i>Takiaritmia</i>
<i>Paparan Agen Kardiotoksik</i>	<i>Gangguan Katup dan Struktur Jantung</i>	<i>Bradikardia</i>
<i>Kerusakan Terkait Inflamasi</i>	<i>Gangguan Perikard dan Endomiokard</i>	
<i>Kerusakan Terkait Infiltratif</i>	<i>Keadaan Curah Jantung Tinggi</i>	
<i>Kelainan Metabolik</i>	<i>Volume Overload</i>	
<i>Gangguan Genetik</i>		

Tabel 2.1. Berbagai Etiologi Gagal Jantung. (Ponikowski *et al.*, 2016)

2.1.2 Klasifikasi Gagal Jantung

Gagal jantung dapat diklasifikasikan berdasarkan berbagai konsep, yaitu berdasarkan ejeksi fraksi, perjalanan penyakitnya, sisi jantung yang terkena, serta patofisiologi hemodinamiknya. Pembagian berdasarkan ejeksi fraksi merupakan salah satu bentuk klasifikasi gagal jantung dari sisi fungsional jantung. Hal ini didapatkan dengan pengukuran ejeksi fraksi sebagai parameter fungsi sistolik jantung kiri.

Menurut European Society of Cardiology 2021, berdasarkan ejeksi fraksinya, gagal jantung dapat diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu:

- a. Gagal jantung dengan ejeksi fraksi yang menurun (*Reduced*), yaitu gagal jantung dengan nilai ejeksi fraksi kurang dari atau sama dengan 40 persen.
- b. Gagal jantung dengan penurunan ringan ejeksi fraksi (*mildly reduced*), yaitu gagal jantung dengan nilai ejeksi fraksi di antara 41 hingga 49 persen.
- c. Gagal jantung dengan ejeksi fraksi yang baik (*Preserved*), yaitu gagal jantung dengan nilai ejeksi fraksi lebih atau sama dengan 50 persen.

Berdasarkan onset atau perjalanan penyakitnya, gagal jantung dapat diklasifikasikan menjadi:

- a. Gagal jantung akut yaitu munculnya gejala dan atau tanda gagal jantung yang terjadi secara cepat atau bertahap yang menyebabkan pasien masuk ke perawatan rumah sakit atau ke ruang gawat darurat. Gagal jantung akut dapat menjadi manifestasi pertama gagal jantung (*new onset*) atau yang lebih sering yaitu terjadi akibat dekompensasi akut gagal jantung kronik. Presentasi klinis gagal jantung akut dapat berupa dekompensasi akut gagal jantung, edema paru akut, gagal jantung kanan (*isolated*), atau syok kardiogenik. (McDonagh *et al.*, 2021)
- b. Gagal jantung kronik, didefinisikan sebagai terjadinya penurunan kemampuan pompa jantung secara progresif dan semakin lama semakin

berat, umumnya dalam rentang waktu lebih dari 1 bulan. (Timby *et al.*, 2018)

Berdasarkan tingkat keparahan gejala simtomatik yang dialami oleh penderita, gagal jantung umumnya diklasifikasikan sesuai dengan acuan dari *New York Heart Association* (NYHA) (McDonagh *et al.*, 2021), yaitu :

- a. Kelas I : Tidak ada keluhan pada aktivitas sehari-hari.
- b. Kelas II : Bila melakukan aktivitas berat menimbulkan sesak, berdebar-debar, lelah, nyeri dada. Nampak sehat bila istirahat.
- c. Kelas III : Aktivitas fisik sangat terbatas, bila melakukan aktivitas ringan menimbulkan sesak, Berdebar-debar, lelah, nyeri dada. Nampak sehat bila istirahat.
- d. Kelas IV : Gejala insufisiensi jantung terlihat saat istirahat dan memberat ketika melakukan aktivitas ringan.

Berdasarkan stadium progresi dari gagal jantung, *American Heart Association* (2021) membuat klasifikasi gagal jantung menjadi empat stadium, yaitu:

- a. Stadium A : keadaan dengan paparan faktor risiko kejadian gagal jantung
- b. Stadium B : keberadaan disfungsi dari ventrikel yang tidak disertai gejala (asimtomatik)
- c. Stadium C : keberadaan disfungsi dari ventrikel yang disertai dengan gejala klinis

d. Stadium D : gagal jantung stadium akhir / lanjut

2.1.3 Patofisiologi Gagal Jantung

Berbagai faktor bisa berperan menimbulkan gagal jantung. Faktor-faktor ini lalu merangsang timbulnya mekanisme kompensasi yang jika berlebih dapat menimbulkan gejala-gejala gagal jantung. Gagal jantung paling sering mencerminkan adanya kelainan fungsi kontraktilitas ventrikel (gagal sistolik) atau gangguan relaksasi ventrikel (gagal diastolik). (Kemp and Conte, 2012)

Ketika terjadi kerusakan pada miokardium, tubuh melakukan proses-proses perubahan yang terjadi mulai dari molekul, selular, dan struktural sebagai respon cedera dan menyebabkan perubahan pada ukuran, bentuk, dan fungsi yang disebut remodelling ventricle (left ventricle atau LV remodeling). Terjadinya remodeling ventricle merupakan bagian dari mekanisme kompensasi tubuh untuk memelihara tekanan arteri dan perfusi organ vital jika terdapat beban hemodinamik berlebih atau gangguan kontraktilitas miokardium, melalui mekanisme sebagai berikut: (Mann and Bristow, 2005; Kemp and Conte, 2012)

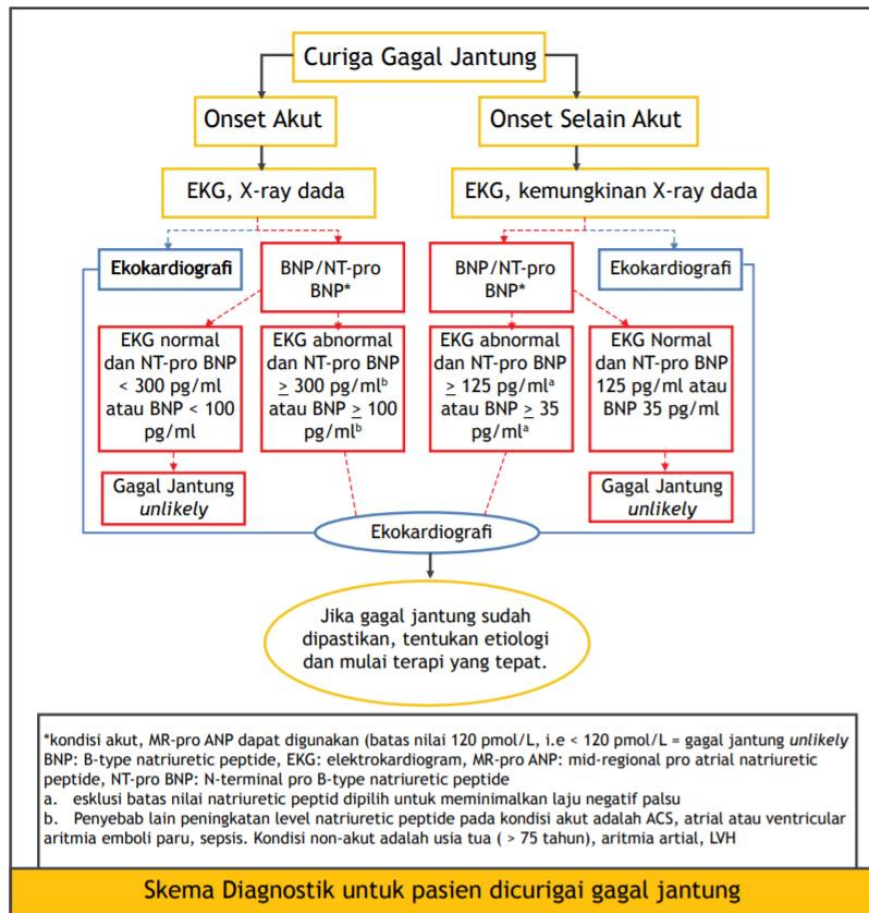
- Mekanisme Frank-Starling dengan meningkatkan dilasi preload (meningkatkan cross-bridge dalam sarkomer) sehingga memperkuat kontraktilitas.
- Hipertrofi ventrikel, dengan peningkatan massa otot dengan atau tanpa dilatasi ruangan jantung sehingga massa jaringan kontraktil meningkat

- Aktivitas neurohormonal (simpatis dan sistem renin-angiotensin-aldosteron) yang meningkatkan kontraktilitas miokardium, frekuensi denyut jantung, dan resistensi vaskular, dan pelepasan *atrial natriuretic peptide* (ANP)

Mekanisme adaptif tersebut dapat mempertahankan kemampuan jantung memompa darah pada tingkat yang relatif normal, tetapi hanya untuk sementara. Perubahan patologik lebih lanjut, seperti perubahan sitoskeletal, apoptosis, sintesis, dan remodelling matriks ekstraseluler (terutama kolagen) juga dapat timbul dan menyebabkan gangguan fungsional dan struktural. Jika mekanisme kompensasi tersebut gagal, maka terjadi disfungsi kardiovaskular yang berakhir dengan gagal jantung. (Mann and Bristow, 2005)

2.1.4 Diagnosis Gagal Jantung

Algoritma diagnosis gagal jantung dapat dilihat pada gambar 2.1. Penilaian klinis yang teliti diperlukan untuk mengetahui penyebab dari gagal jantung. Secara klinis, gagal jantung merupakan kumpulan gejala yang kompleks dimana seseorang memiliki tampilan berupa: gejala gagal jantung; tanda khas gagal jantung dan adanya bukti obyektif dari gangguan struktur atau fungsi jantung saat istirahat yang dapat dilihat pada tabel 2.1. Konfirmasi diagnosis gagal jantung dan / atau disfungsi jantung dengan pemeriksaan ekokardiografi. (PERKI, 2020)



Gambar 2.1. Algoritma diagnosis gagal jantung. (PERKI, 2020)

Gagal Jantung merupakan kumpulan gejala klinis pasien dengan tampilan:
Gejala khas gagal jantung: Sesak nafas saat istirahat atau aktivitas, kelelahan, edema tungkai
DAN
Tanda khas gagal jantung: takikardia, takipnu, ronki paru, efusi pleura, peningkatan tekanan vena jugularis, edema perifer, hepatomegali.
DAN
Tanda objektif gangguan struktur atau fungsional jantung saat istirahat, kardiomegali, suara jantung tiga, murmur jantung, abnormalitas dalam gambaran ekokardiografi, kenaikan konsentrasi peptida natriuretik.

Tabel 2.2. Gejala dan tanda gagal jantung. (PERKI, 2020)

2.2 Pneumonia

Pneumonia merupakan infeksi pernapasan akut yang disebabkan oleh bakteri, virus atau fungi. Penyebab paling sering yaitu infeksi bakteri *Streptococcus pneumoniae* [*S. pneumoniae (pneumococcus)*] yang menyebabkan tiga juta kematian global tahun 2016. (Bartlett *et al.*, 2019) Berdasarkan perkiraan *World Health Organization* (WHO), sebanyak 450 juta kasus pneumonia terjadi setiap tahunnya, dengan sekitar 4 juta orang meninggal akibat penyakit ini, terhitung sebanyak 7% dari total mortalitas pada 57 juta orang. Insidensi ini pada dewasa di atas 75 tahun. Di negara berkembang, insidensi kasus ini dapat lima kali lebih besar. Kasus terbanyak terjadi di negara berkembang. *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) Pneumonia dalam studi komunitas memperkirakan prevalensi rawat inap terkait pneumonia di antara orang dewasa yang berusia lebih dari 50 tahun menjadi 4-25 kali lebih tinggi daripada mereka yang berusia 18 hingga 49 tahun. (Amin *et al.*, 2017; Dandachi and Rodriguez-Barradas, 2018)

Pneumonia merupakan suatu peradangan parenchym paru-paru, mulai dari bagian alveoli sampai bronkus, bronkiolus, yang dapat menular, dan ditandai dengan adanya konsolidasi, sehingga mengganggu pertukaran oksigen dan karbon dioksida di paru-paru. Konsolidasi adalah proses patologis, dimana alveoli terisi dengan campuran eksudat inflamatori, bakteri dan sel darah putih. Faktor resiko terjadinya pneumonia secara umum adalah status gizi, umur, jenis kelamin, berat badan lahir, pemberian ASI, status imunisasi, ventilasi ruangan, merokok, dan riwayat penyakit saluran nafas. (Dandachi and Rodriguez-Barradas, 2018)

2.2.1 Klasifikasi Pneumonia

Secara klinis Pneumonia diklasifikasi sebagai Pneumonia Lobaris, Bronchopneumonia, dan Atypical Pneumonia. Tapi ini tidak berkorelasi sepenuhnya dengan penyebab bakteriologis, dan perbedaan disetiap kasus sering kurang jelas. (Walker R & Whittlesea C, 2012)

Pengklasifikasian yang lebih praktis untuk Pneumonia adalah menurut sifat aquisisinya, seperti yang sering digunakan yaitu *Community-acquired Pneumonia* (CAP), *Hospital- acquired Pneumonia* (HAP) atau Health care-associated Pneumonia (HCAP) dan *Ventilator-associated Pneumonia* (VAP).¹ *Community-acquired Pneumonia* (CAP), adalah Pneumonia pada masyarakat, yang terjadi melalui inhalasi atau aspirasi mikroba patogen ke paru-paru (lobus paru). Penyebabnya 85% disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophylus influenzae*, dan *Moraxella catarrhalis*. *Hospital- acquired Pneumonia* (HAP) adalah pneumonia yang muncul setelah 48 jam dirawat di rumah sakit atau fasilitas perawatan kesehatan lainnya, dengan tanpa pemberian intubasi trakeal. Pneumonia terjadi karena ketidakseimbangan pertahanan host dan kemampuan kolonisasi bakteri sehingga menginvasi saluran pernafasan bagian bawah. *Ventilator-associated Pneumonia* (VAP) adalah pneumonia yang berhubungan dengan ventilator. Pneumonia terjadi setelah 48-72 jam atau lebih setelah intubasi trachea. Ventilator mekanik adalah alat yang dimasukkan melalui mulut dan hidung atau lubang didepan leher dan masuk ke dalam paru. (Walker R & Whittlesea C, 2012).

2.2.2 Patogenesis Pneumonia

Ada beberapa cara mikroorganisme mencapai permukaan: 1) Inokulasi langsung; 2) Penyebaran melalui darah; 3) Inhalasi bahan aerosol, dan 4) Kolonisasi di permukaan mukosa. Dari keempat cara tersebut, cara yang terbanyak adalah dengan kolonisasi. Secara inhalasi terjadi pada virus, mikroorganisme atipikal, mikrobakteria atau jamur. Dalam proses patogenesis terjadinya pneumonia, paru-paru memiliki mekanisme pertahanan yang kompleks dan bertahap. Mekanisme pertahanan paru-paru termasuk mekanisme pembersihan di saluran napas yaitu re-epitelialisasi saluran napas, flora normal, faktor humoral lokal immunoglobulin G (IgG) dan immunoglobulin A (IgA), sistem transport mukosilier, refleks bersin, batuk dan aliran lendir. (PDPI, 2014)

Kebanyakan bakteri dengan ukuran 0,5-2,0 mikron melalui udara dapat mencapai bronkus terminal atau alveol dan selanjutnya terjadi proses infeksi. Bila terjadi kolonisasi pada saluran napas atas (hidung, orofaring) kemudian terjadi aspirasi ke saluran napas bawah dan terjadi inokulasi mikroorganisme, hal ini merupakan permulaan infeksi dari sebagian besar infeksi paru. Aspirasi dari sebagian kecil sekret orofaring terjadi pada orang normal waktu tidur (50%) juga pada keadaan penurunan kesadaran, peminum alkohol dan pemakai obat (*drug abuse*). Sekresi orofaring mengandung konsentrasi bakteri yang sangat tinggi 10^8 - 10^{10} /ml, sehingga aspirasi dari sebagian kecil sekret (0,001 - 1,1 ml) dapat memberikan titer inokulum bakteri yang tinggi dan terjadi pneumonia. (PDPI, 2014; Dahlan, 2009)

Basil yang masuk bersama sekret bronkus ke dalam alveoli menyebabkan reaksi radang berupa edema seluruh alveoli disusul dengan infiltrasi sel-sel PMN dan diapedesis eritrosit sehingga terjadi permulaan fagositosis sebelum terbentuk antibodi. Sel-sel PNM mendesak bakteri ke permukaan alveoli dan dengan bantuan leukosit yang lain melalui pseudopodosis sistoplasmik mengelilingi bakteri tersebut kemudian terjadi proses fagositosis. pada waktu terjadi perlawanan antara host dan bakteri maka akan nampak empat zona (Gambar 1) pada daerah pasitik parasitik terset yaitu : 1) Zona luar (edema): alveoli yang tersisi dengan bakteri dan cairan edema; 2) Zona permulaan konsolidasi (*red hepatization*): terdiri dari PMN dan beberapa eksudasi sel darah merah; 3) Zona konsolidasi yang luas (*grey hepatization*): daerah tempat terjadi fagositosis yang aktif dengan jumlah PMN yang banyak; 4) Zona resolusi E: daerah tempat terjadi resolusi dengan banyak bakteri yang mati, leukosit dan alveolar makrofag. (PDPI, 2014)

2.2.3 Diagnosis Pneumonia

Diagnosis dari pneumonia nosokomial adalah melalui anamnese, gejala-gejala dan tanda-tanda klinik (non spesifik), pemeriksaan fisik, pemeriksaan radiologis, pemeriksaan laboratorium dan khususnya pemeriksaan mikrobiologis. Bagaimanapun dua atau lebih manifestasi klinik (demam, leukositosis, sputum purulen), kekeruhan paru yang baru atau progresif pada radiologi dada mendekati 70% sensitif dan 75% spesifik untuk diagnosis VAP pada satu penelitian. (Maxine *et al.*, 2012)

Diagnosis pneumonia komuniti didasarkan kepada riwayat penyakit yang

lengkap, pemeriksaan fisik yang teliti dan pemeriksaan penunjang. Diagnosis pasti pneumonia komunitas ditegakkan jika pada foto toraks terdapat infiltrat baru atau infiltrat progresif ditambah dengan 2 atau lebih gejala di bawah ini: (Lim *et al.*, 2009) (Lutfiya *et al.*, 2012)

- a. Batuk-batuk bertambah
- b. Perubahan karakteristik dahak/purulen
- c. Suhu tubuh $> 38^{\circ}\text{C}$ (aksila) /riwayat demam
- d. Pemeriksaan fisis: ditemukan tanda-tanda konsolidasi, suara napas bronkial dan ronki
- e. Leukosit > 10.000 atau < 4500

Pemeriksaan penunjang dilakukan untuk menegakkan pneumonia ada beberapa yaitu :

1. Radiologi

Pemeriksaan menggunakan foto thoraks (PA/lateral) merupakan pemeriksaan penunjang utama (*gold standard*) untuk menegakkan diagnosis pneumonia. Gambaran radiologis dapat berupa infiltrat sampai konsolidasi dengan *air bronchogram*, penyebaran bronkogenik dan interstisial serta gambaran kavitas. (Dahlan, 2009)

2. Laboratorium

Peningkatan jumlah leukosit berkisar antara 10.000 - 40.000 / μl , Leukosit polimorfonuklear dengan banyak bentuk.

Meskipun dapat pula ditemukan leukopenia. Hitung jenis menunjukkan *shift to the left*, dan LED meningkat. (Lutfiya, 2010)

3. Mikrobiologi

Pemeriksaan mikrobiologi diantaranya biakan sputum dan kultur darah untuk mengetahui adanya *S. pneumonia* dengan pemeriksaan koagulasi antigen polisakarida pneumokokkus.

Lutfiya

4. Analisa Gas Darah

Ditemukan hipokseミア sedang atau berat. Pada beberapa kasus, tekanan parsial karbondioksida (PCO₂) menurun dan pada stadium lanjut menunjukkan asidosis respiratorik. (Lutfiya, 2010).

Diagnosis pneumonia komuniti kepada riwayat penyakit yang lengkap, pemeriksaan fisik yang teliti dan pemeriksaan penunjang. Diagnosis pasti pneumonia komuniti ditegakkan jika pada foto toraks terdapat infiltrat baru atau infiltrat progresif ditambah dengan 2 atau lebih gejala. (PDPI, 2014)

Penilaian derajat keparahan penyakit pneumonia komuniti dapat dilakukan dengan menggunakan sistem skor menurut pneumonia Severity Index (PSI) atau CURB-65. Sistem skor ini dapat mengidentifikasi apakah pasien dapat berobat jalan atau rawat inap, dirawat di ruangan biasa atau

intensif (Level I). PSI menggunakan 20 variabel, ada riwayat penyakit dasarnya serta umur mendapat nilai yang tinggi. cuRB-65 lebih mudah cara menghitungnya karena yang dinilai hanya 5 variabel tetapi tidak dapat langsung mengetahui penyakit dasarnya.

Skor CURB-65 adalah penilaian terhadap setiap faktor risiko yang diukur. Sistem skor pada CURB-65 lebih ideal digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan tingkat angka kematian tinggi. Setiap nilai faktor risiko dinilai satu. Faktor-faktor risiko tersebut adalah: c: *Confusion* yaitu tingkat kesadaran ditentukan berdasarkan uji mental; U: *Urea*; R: *Respiratory rate* atau frekuensi napas, B: Blood pressure atau tekanan darah 65: Umur > 65 tahun. Penilaian berat pneumonia dengan menggunakan sistem skor CURB-65 adalah sebagai berikut: skor 0-1 : risiko kematian rendah, pasien dapat berobat jalan. Skor 2 : risiko kematian sedang, dapat dipertimbangkan untuk dirawat. Skor > 3 : risiko kematian tinggi dan dirawat harus ditatalaksana sebagai pneumonia berat. Skor 4 atau 5 : harus dipertimbangkan perawatan intensif. (Lim *et al.*, 2009)

2.3 Gagal jantung dan Pneumonia

Pneumonia merupakan infeksi pernapasan akut yang disebabkan oleh bakteri, virus atau fungi. Penyebab paling sering yaitu infeksi bakteri *Streptococcus pneumoniae* [*S. pneumoniae* (*pneumococcus*)] yang menyebabkan tiga juta kematian global tahun 2016. Studi terbaru menunjukkan 30% pasien yang dirawat dengan *community-acquired pneumonia* (CAP) mengalami

komplikasi kardiovaskuler, termasuk gagal jantung yang baru terdiagnosis atau yang memberat, infark miokard, aritmia yang baru atau yang memberat, dan atau stroke. Risiko paling tinggi terjadinya *major adverse cardiovascular events (MACE)* yaitu 7-30 hari setelah infeksi pneumonia, namun dapat menetap sampai 10 tahun. Mekanisme pasti CAP menyebabkan MACE belum sepenuhnya dipahami namun kemungkinan terkait dengan vasokonstriksi akibat inflamasi, komorbiditas (obesitas, usia tua, dan lain-lain), severitas pneumonia, dan respon tubuh host terhadap infeksi saluran pernapasan. (Bartlett *et al.*, 2019)

Infeksi pneumonia dapat menyebabkan gagal jantung atau perburukan dari gagal jantung. Ketika terjadi infeksi, sistem imun host teraktivasi yang dipicu oleh bakteri pathogen atau kerusakan jaringan. Respon pertahanan tubuh alami sangat kuat untuk mengontrol dan mengurangi infeksi melalui peningkatan berbagai sitokin dan kemokin yang dibutuhkan untuk kemotaksis dan ekstrasvasi leukosit ke paru-paru. (Bartlett *et al.*, 2019)

Kadar prostanoïd, endothelin-1, nitrit oksida, dan sitokin pro-inflamasi menjadi aktif yang turut berkontribusi pada inflamasi dan aktivasi faktor koagulan. Sinyal pro-inflamasi pada gagal jantung diperantarai oleh berbagai sitokin yang dapat memicu fibrosis, hipertrofi kardiomyosit, apoptosis, dan akhirnya *cardiac remodelling*. Neutrofil, makrofag, dan platelet berperan pada progresi infeksi menjadi gagal jantung. Sitokin pro-inflamasi seperti interferon- γ , interleukin (IL)-1b, IL-6, IL-17, dan IL-18 dapat memicu fibrosis dan hipertrofi baik yang bersifat kompensatorik maupun yang terkait dengan *injury* dan memicu inflamasi lebih jauh. (Bartlett *et al.*, 2019)

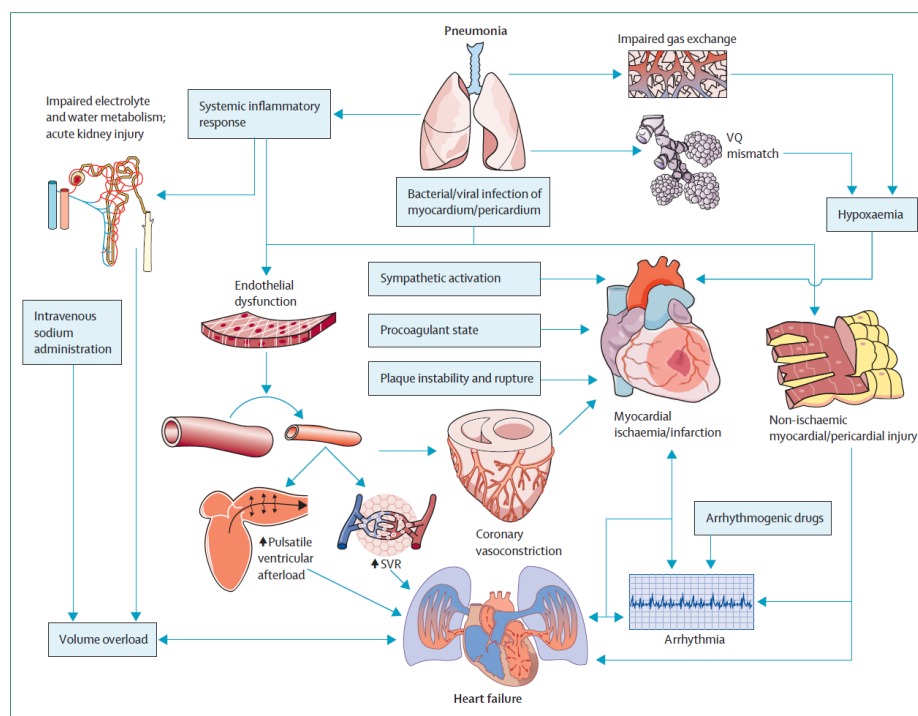
Studi jangka panjang memperlihatkan bahwa dapat terjadi inflamasi sub-klinis setelah pneumonia bahkan setelah pasien dinyatakan sembuh dan dipulangkan dari rumah sakit. Studi lain menunjukkan bahwa peningkatan IL-6 dan IL-10 saat pasien dipulangkan terkait dengan peningkatan risiko komplikasi kardiovaskuler pada follow up 1 tahun. Selain itu, mortalitas pada pasien pneumonia lebih tinggi yaitu 35.9% dibandingkan pasien tanpa pneumonia yaitu 7.8%. Inflamasi yang menetap atau berlebihan dapat menyebabkan kerusakan dan malfungsi jaringan termasuk nekrosis pada miosit, apalagi jika disertai dengan penurunan oksigen yang berkepanjangan. (Corrales-Medina *et al.*, 2013)

Pasien pneumonia dengan konsolidasi alveolar berada dalam keadaan *hypoxemic state* yang mempengaruhi homeostasis ventilasi/perfusi yang normal. Hipoksemia selanjutnya dapat mempengaruhi resistensi aliran darah pada pembuluh darah pulmonal. Hipoksemia juga menyebabkan ketidakseimbangan antara kebutuhan dan suplai oksigen melalui destabilisasi endotelium vaskuler, yang kemudian menyebabkan takikardia dan pelepasan katekolamin yang menyebabkan vasokonstriksi dan disfungsi endotel. (Corrales-Medina *et al.*, 2013)

Beberapa studi juga mengindikasikan peran sitokin pro-inflamasi terhadap disfungsi endotel. Sitokin tersebut dapat menyebabkan perubahan ekspresi molekul adesi pada permukaan sel yang mengganggu relaksasi vaskuler yang diperantarai oleh endotel. Secara khusus, TNF- α memicu aktivasi Rho kinase yang mengaktifkan apoptosis endotel. Disfungsi endotel menyebabkan peningkatan oksidasi lipoprotein, proliferasi otot polos, deposit atau lisis pada matriks ekstraseluler, akumulasi lipid, aktivasi platelet, pembentukan thrombus,

dan memicu inflamasi yang lebih jauh. (Bartlett *et al.*, 2019)

Terdapat beberapa patomekanisme yang diduga berperan pada terjadinya komplikasi kardiovaskuler, termasuk gagal jantung, pada pneumonia (gambar 2.2). Respon inflamasi sistemik dapat menyebabkan disfungsi endotel dan menyebabkan peningkatan pada resistensi vaskuler sistemik. Hal ini dapat disertai dengan disfungsi miokardium, disfungsi otonom, perubahan hemostatis yang ditandai dengan aktivasi jalur koagulasi ekstrinsik dan hambatan pada fibrinolysis, dan disfungsi pada renal. (Corrales-Medina *et al.*, 2013)



Gambar 2.2. Patomekanisme yang diduga berperan pada terjadinya komplikasi kardiovaskuler pada pneumonia. (Corrales-Medina *et al.*, 2013)

2.4. Readmisi Pada Penyakit Gagal Jantung

Gagal jantung adalah salah satu penyebab hospitalisasi pada kelompok

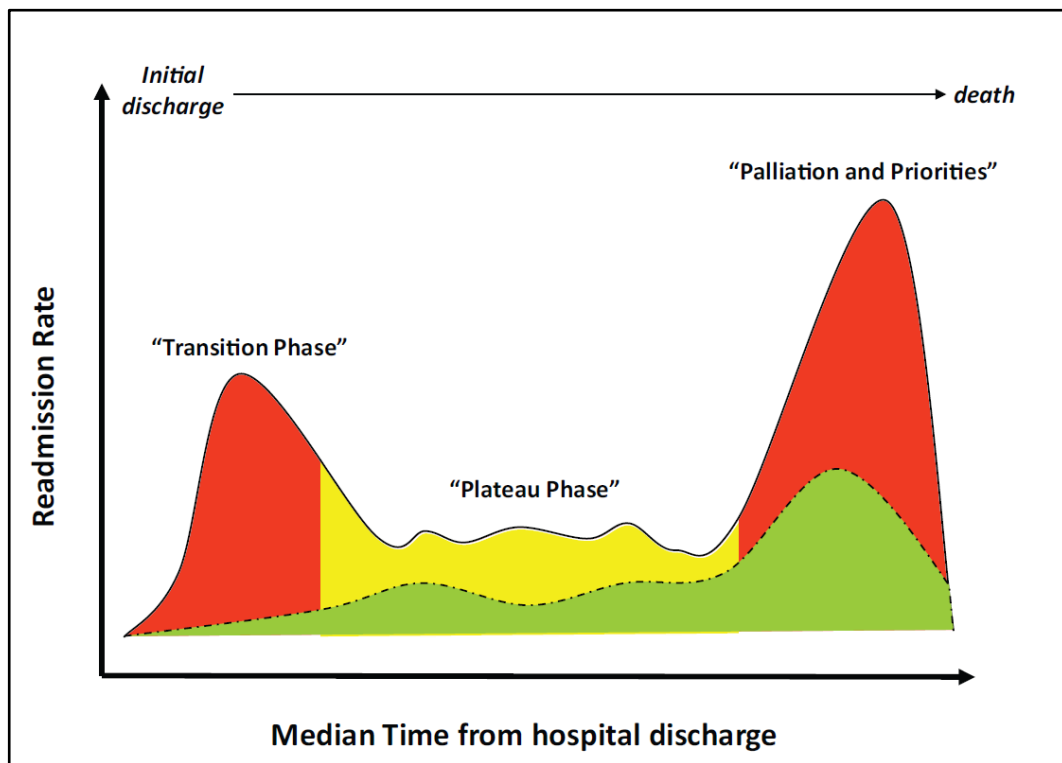
usia dewasa dengan usia di atas 65 tahun. Dalam sebuah studi di Amerika, lebih dari 1 juta pasien mengalami hospitalisasi terkait gagal jantung dalam jangka waktu 1 tahun. (Rosamond *et al.*, 2008) Readmisi didefinisikan sebagai episode ketika seorang pasien yang telah keluar dari rumah sakit dirawat kembali dalam interval tertentu. Readmisi paling sering diukur dalam kurun waktu 1 bulan (28 hari di Inggris dan 30 hari di Amerika Serikat) tetapi bisa lebih pendek atau lebih lama. Readmisi tersebut sering, tetapi tidak selalu terkait dengan etiologi atau penyebab hospitalisasi sebelumnya. Periode readmisi yang pendek seringkali dapat dikaitkan dengan penyebab hospitalisasi sebelumnya yang belum teratasi sempurna, sedangkan periode yang panjang meningkatkan kemungkinan penyebab readmisi diluar kasus penyakit penyebab saat hospitalisasi sebelumnya. (Kansagara *et al.*, 2011)

Walaupun perkembangan modalitas terapi gagal jantung terus meningkat, namun data menunjukkan bahwa angka hospitalisasi berulang terkait gagal jantung tetap tinggi, di mana lebih dari 50 persen dari pasien dengan gagal jantung mengalami readmisi dalam waktu 6 bulan pasca hospitalisasi. Readmisi juga dapat disebabkan oleh penurunan kesehatan pasien setelah keluar karena pengelolaan yang tidak memadai dari kondisi mereka atau kurangnya akses ke layanan atau obat yang tepat. Pada kasus gagal jantung, kondisi pasien dengan gangguan struktural dan fungsi merupakan penyebab utama rawat inap berulang.

Fenomena readmisi memberikan implikasi berupa beban biaya yang sangat tinggi. Di Amerika, tercatat bahwa biaya yang dikeluarkan setiap tahunnya mencapai 17,4 juta dollar Amerika akibat readmisi. (Gheorghiadu *et al.*, 2006)

Data di Indonesia sendiri meskipun tidak spesifik menyebutkan jumlah biaya yang dikeluarkan untuk gagal jantung, namun dari jumlah biaya yang dikeluarkan Badan Penyelenggara Jaminan Kesehatan (BPJS) untuk penyakit kardiovaskular mencapai 6,67 triliun rupiah per tahun. (Maharani, 2015)

Dalam sebuah analisa kohort yang dilakukan di Kanada terhadap pasien gagal jantung, disimpulkan bahwa terdapat 3 fase tingkatan risiko terjadinya readmisi, yaitu fase transisi, fase plateau, dan fase paliatif (Gambar 2.3). (Chun *et al.*, 2012; Desai and Stevenson, 2012) Dalam studi tersebut ditemukan bahwa 30% dari readmisi terkait penyakit kardiovaskular terjadi dalam 2 bulan pertama pasca hospitalisasi yang pertama, dan 50% terjadi dalam 2 bulan sebelum meninggal. Tingkat ini ditemukan lebih rendah pada fase plateau yang di mana tingkat readmisi hanya berkisar 15 - 20%.(Chun *et al.*, 2012) Temuan yang serupa juga dikemukakan dalam studi Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH), di mana tingkat readmisi ditemukan meningkat terutama pada fase akhir yang mendekati kematian. (Russo *et al.*, 2008) Selain itu, pada sebuah studi yang dilakukan oleh O'Connor, ditemukan bahwa tingkat readmisi pasien gagal jantung adalah mencapai 24% pada 30 hari pertama, dan meningkat hingga 46% pada rentang 60 hari pasca hospitalisasi.(O'Connor *et al.*, 2010)



Gambar 2.3 Tiga fase tingkatan risiko terjadinya readmisi setelah perawatan akibat gagal jantung. (Desai and Stevenson, 2012)

Readmisi gagal jantung dapat disebabkan oleh kardiovaskuler maupun non-kardiovaskuler. Studi observasional di Inggris dengan 698,983 pasien gagal jantung yang dirawat inap melaporkan bahwa readmisi 30 hari terjadi pada 20.5% pasien di mana readmisi terkait gagal jantung terjadi pada 5.7% pasien, readmisi kardiovaskuler lainnya 3.0% dan readmisi akibat non-kardiovaskuler yaitu 11.6%. Dilihat dari total readmisi tahun 2014-2018, maka readmisi terbanyak disebabkan oleh gagal jantung (26.8%) dan pneumonia (7.6%). (C Lawson *et al.*, 2021)

Berbagai studi melaporkan beberapa parameter yang dapat

mengidentifikasi pasien berisiko terjadinya readmisi seperti peningkatan tekanan pengisian jantung, peningkatan biomarker jantung, dan peningkatan aktivasi neurohormonal seperti kadar katekolamin dan metabolit sistem renin angiotensin aldosterone atau kadar sodium yang rendah. Adanya komorbiditas seperti atrial fibrilasi, penyakit jantung iskemik dan hipertensi meningkatkan risiko readmisi terkait kardiovaskuler sementara komorbid non-kardiak seperti penyakit ginjal, diabetes mellitus, anemia, dan penyakit di paru-paru meningkatkan risiko komplikasi terkait gagal jantung maupun non gagal jantung. Readmisi juga ditemukan lebih tinggi ketika terdapat faktor psikososial dan atau sosioekonomi yang mempengaruhi kepatuhan minum obat. (Gheorghide *et al.*, 2006; Ross *et al.*, 2008; Desai and Stevenson, 2012)

Identifikasi pasien gagal jantung saat di perawatan yang memiliki risiko tinggi readmisi penting untuk merencanakan penanganan atau intervensi yang dapat mencegah atau mengurangi readmisi tersebut. Suatu studi retrospektif *single centre* dengan 6,228 pasien gagal jantung yang dirawat di rumah sakit melaporkan bahwa penyakit atau gangguan non-kardiovaskuler memiliki pengaruh terhadap readmisi. (Kutyifa *et al.*, 2018) Pada studi tersebut insiden readmisi (oleh semua sebab) dalam 30 hari yaitu 24% dan salah satu faktor dengan peningkatan tren terjadinya readmisi yaitu gangguan respirasi.

Studi *post hoc* analisis dari trial PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) dan PARAGON-HF (*Prospective Comparison of*

ARNI [Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor] with ARB [Angiotensin Receptor Blocker] Global Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) melaporkan bahwa pneumonia meningkatkan risiko hospitalisasi akibat gagal jantung. (Shen Li *et al.*, 2021) Insiden pneumonia pada PARADIGM-HF (8,399 pasien HFrEF) yaitu 6.3% (528 pasien) dengan insiden *rate* 29 per 1000 pasien/tahun sementara pada PARAGON-HF (4,796 pasien HFpEF) yaitu 10.6% (510 pasien) dengan insiden *rate* 39 per 1000 pasien/tahun.

Pada PARADIGM-HF didapatkan bahwa pasien dengan pneumonia memiliki peningkatan risiko hospitalisasi terkait gagal jantung paling tinggi pada 3 bulan pertama yaitu dengan *hazard ratio* (HR) 8.32 dalam 1 bulan pertama (95% CI 5.37-12.88, $p < 0.001$) dan HR 2.31 (95% CI 1.36-3.92, $p 0.002$) pada > 1 bulan - 3 bulan. Hal yang sama didapatkan pada PARAGON-HF yaitu risiko hospitalisasi terkait gagal jantung paling tinggi pada 1 bulan pertama yaitu dengan *hazard ratio* (HR) 7.39 dalam 1 bulan pertama (95% CI 4.48-12.20, $p < 0.001$). Analisa dari kedua trial besar tersebut menunjukkan bahwa pasien dengan gagal jantung dan pneumonia memiliki peningkatan risiko terjadinya perawatan rawat inap terkait gagal jantung, terutama pada 3 bulan pertama.