

KARYA AKHIR

**IDENTIFIKASI FAKTOR RISIKO HOSPITAL ACQUIRED
PNEUMONIA DI PICU PADA ANAK**

*HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA RISK FACTORS
IDENTIFICATION IN CHILDREN ADMITTED AT PICU*

JUANITA AILEEN WIDODO

C 110215105



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

**IDENTIFIKASI FAKTOR RISIKO HOSPITAL ACQUIRED
PNEUMONIA DI PICU PADA ANAK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

JUANITA AILEEN WIDODO

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

KARYA AKHIR

IDENTIFIKASI FAKTOR RISIKO *HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA* DI PICU PADA ANAK

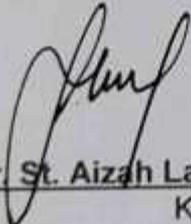
Disusun dan diajukan oleh :

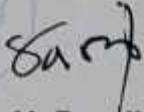
JUANITA AILEEN WIDODO

Nomor Pokok : C110215105

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Karya Akhir
pada tanggal 18 November 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

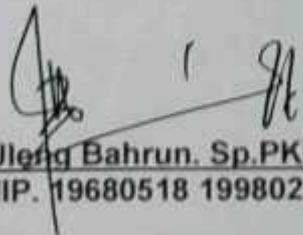
Menyetujui :
Komisi Penasihat,


Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes Sp.A(K)
Ketua


Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

a.n Dekan Fakultas Kedokteran
Wakil Dekan Bidang
Akademik Riset dan Inovasi


dr. Ulong Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001




Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AHKIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Juanita Aileen Widodo

Nomor mahasiswa : C 110215105

Program studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember 2020

Yang menyatakan,

A 6000 Rupiah revenue stamp (Meterai Tempel) with a handwritten signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila logo, the text 'METERAI TEMPEL', the serial number '5708CAEF092033552', and the value '6000 ENAM RIBURUPIAH'.

Juanita Aileen Widodo

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A (K)** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, SpA(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu **Prof.dr. Husein Albar, SpA(K), Dr. dr. Idham Jaya Ganda, SpA(K), dan dr. Amiruddin L, SpA(K).**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada

Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.

2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penuls menjalani pendidikan.
6. Kedua orang tua saya ayahanda **Joseph Sansi Klaran** dan ibunda **Laurentia Rita Then Mie Fong** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Saudara – saudara kandung saya **Florida Irving Widodo** serta anak-naknya **Cerryn, Giselle dan cheslyn** atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
8. Keluarga besar tercinta **Kel.OEY SUI FAT**, jiji **Chinthya Then**,Sek, jiji **Mince Then**,Sek, jiji **Welly Then**,Sek, jiji **Milen**,Sek, kiu **Bruno Then**,Sek,

dr.Xaverius Pertana, Sp.PD, Sek, dr.Yohanes Hudoyono Sp.Ok,Sek, dr.Fitri Pusaka Dewi Halim, Ibu Tan di malang, Ibu Yosephine Sari Pairunan, A.Kep, M.Kes, Sek, ku Shiu Liem,Sek, dr.Agustin Agnes, Sp.MK atas doa dan dukungan dalam menempuh pendidikan.

9. Rohaniwan **Rm. Mundus Sako**, dan **Rm. Paulus Seran**, yang selalu memberikan dukungan dan doanya sampai saat ini.
10. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan Juli 2015 : **dr. M. Farid Huzein, Sp.A, dr. Nurul Hidayani, Sp.A, dr. Putri Lestari Gabrilasari, Sp.A, dr. Faisal Ambar, dr. Andi Rasdiana, dr. Azhar Kurniawan** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
11. Kepada Alm Adik saya, **Ferdinand Irvan Widodo**, Alm.**dr.Julius Roma,Sp.A**, Alm.**dr.Herry D Nawing,Sp.A** terima kasih atas kenangan dan hari-hari yang sudah dilewati bersama.
12. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 27 November 2020

Juanita Aileen Widodo

ABSTRAK

Pendahuluan : *Hospital-acquired pneumonia* (HAP) adalah pneumonia yang berkembang ≥ 48 jam setelah dirawat di rumah sakit. HAP merupakan infeksi nosokomial yang berdampak signifikan pada morbiditas dan mortalitas pasien. Kolonisasi oropharyngeal dan lambung, serta aspirasi selanjutnya ke paru-paru pada pasien dengan gangguan mekanis, pertahanan seluler dan humoral yang mengarah pada kemungkinan perkembangan HAP. Banyak faktor risiko dapat mendukung atau berkontribusi pada perkembangan HAP.

Tujuan : mengetahui faktor-faktor risiko terhadap kejadian HAP pada anak..

Metode : Desain penelitian *case control*. Populasi penelitian 30 pasien mengalami HAP dan 61 pasien tidak mengalami HAP yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian ini membandingkan berbagai faktor risiko pada kelompok mengalami HAP dan tidak mengalami HAP.

Hasil : Berdasarkan analisis bivariat pada faktor risiko jenis kelamin, umur, status gizi, jenis antibiotik, pemakaian *naso gastric tube*, lama perawatan dan komorbid pada kelompok HAP didapatkan nilai $p > 0,05$ tidak ada perbedaan bermakna pada faktor risiko tersebut. Analisis pemakaian ventilator mekanik pada HAP didapatkan nilai $p = 0.007$ ($p < 0,05$), ada perbedaan bermakna risiko terjadinya HAP dengan nilai COR = 3,5 dengan 95% CI (1,39 – 8,83), pemakaian ventilator mekanik memiliki risiko 3,5 kali untuk menderita HAP.

Kesimpulan : Pemakaian ventilator merupakan faktor risiko terhadap kejadian HAP pada pasien yang dirawat di PICU.

Kata kunci : *Hospital-acquired pneumonia, Pediatric Intensive Care Unit, anak-anak, ventilator mekanik*

ABSTRACT

Background: Hospital-acquired pneumonia (HAP) is a type of pneumonia that develops 48 hours after hospital admission. HAP is a nosocomial infection that significantly affects the patients' morbidity and mortality. Oropharyngeal and gastric colonization, as well as subsequent aspiration to the lungs in patients with mechanical impairment, cellular and humoral deficiency, leads to the possible development of HAP. Several risk factors can contribute to the development of HAP. This study aimed to determine the risk factors for HAP incidence in children.

Methods: This case-control study involved 91 subjects which were divided into 2 groups, 30 subjects of the HAP group and 61 subjects of the non-HAP group the study population was all patients with HAP and no HAP who met the inclusion and exclusion criteria. This study compared various risk factors in the groups experiencing HAP and not experiencing HAP.

Results: Bivariate analysis on risk factors for gender, age, nutritional status, type of antibiotic, nasogastric tube insertion, length of treatment, and comorbidities in the HAP and non-HAP groups found $p > 0.05$, which means there was no significant difference. Meanwhile, analysis on mechanical ventilator usage obtained p -value = 0.007 ($p < 0.05$), which means that there was a significant difference with COR value = 3.5 with 95% CI (1.39 – 8.83). Therefore, a child on a mechanical ventilator is 3.5 times more likely to develop HAP than a child without a mechanical ventilator.

Conclusion: Mechanical ventilator usage is a risk factor for HAP incidence in patients admitted to the PICU.

Keywords: Hospital-acquired pneumonia, Pediatric Intensive Care Unit, Children, Mechanical ventilator

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB.I.PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Penelitian	1
I.2. Rumusan Masalah	13
I.3. Tujuan Penelitian	13
I.3.1 Tujuan Umum Penelitian	13
I.3.2 Tujuan Khusus Penelitian	13
I.4. Hipotesis Penelitian	14
I.5. Manfaat Penelitian	15
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	16
II.1. <i>Hospital Acquired Pneumonia</i> (HAP)	16
II.1.1. Definisi	16

II.1.2. Epidemiologi	16
II.1.3. Etiologi	18
II.1.4. Patogenesis	20
II.1.5 Manifestasi Klinis	26
II.1.6 Diagnosis	28
II.1.7 Pemeriksaan Penunjang	31
II.1.8 Penatalaksanaan	35
II.1.9 Prognosis	39
II.1.10. Faktor Risiko.....	41
II.1.10.1 Umur	41
II.1.10.2 Jenis Kelamin	43
II.1.10.3 Status Gizi	44
II.1.10.4 Lama Perawatan	47
II.1.10.5 Pemberian obat- obatan	47
II.1.10.6 Tindakan Medis	48
II.1.10.7 Komorbiditas	50
II.2. Kerangka Teori	51
BAB III. KERANGKA KONSEP	52
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	53
IV.1. Desain Penelitian.....	53
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	53
IV.3. Populasi penelitian	53
IV.4. Sampel dan cara pengambilan sampel	54

IV.5. Perkiraan Besar Sampel	54
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	55
IV.5.1.Kriteria Inklusi	55
IV.5.2.Kriteria Eksklusi	56
IV.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	56
IV.8. Cara Kerja	56
IV.8.1.Alokasi Subyek	56
IV.8.2.Prosedur Penelitian.....	57
IV.8.3.Alur Penelitian	58
IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	59
IV.8.1. Identifikasi Variabel.....	59
IV.8.2. Klasifikasi Variabel.....	59
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	60
IV.10.1. Definisi Operasional.....	60
IV.10.2. Kriteria Obyektif	62
IV.11. Pengolahan dan Analisis Data.....	63
IV.11.1. Analisis Univariat	63
IV.11.2. Analisis Bivariat.....	63
IV.11.3 Analisis Multivariat	64
BAB V. HASIL PENELITIAN	66
V.1. Jumlah sampel	66
V.2. Karakteristik sampel	66
V.3. Penjaringan Faktor Risiko HAP	70

BAB VI. PEMBAHASAN	76
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	86
VII.1. Kesimpulan	86
VII.2. Saran.....	86
DAFTAR PUSTAKA.....	87
LAMPIRAN	90

DAFTAR TABEL

nomor		halaman
Bab I		
1.	Score Modified Clinical Pulmonary Infection.....	30
Bab IV		
1.	Karakteristik Sampel Penelitian	67
2.	Karakteristik kelompok HAP dan kelompok Tidak HAP	69
3.	Hubungan jenis kelamin dengan kejadian HAP pada anak.....	70
4.	Hubungan kelompok umur dengan kejadian HAP pada anak.....	71
5.	Hubungan kejadian HAP pada anak berdasarkan kelompok status gizi	71
6.	Hubungan jenis pemberian antibiotik dengan kejadian HAP pada anak	72
7.	Hubungan pemakaian NGT dengan kejadian HAP pada anak.....	73
8.	Hubungan pemakaian ventilator dengan kejadian HAP pada anak	73
9.	Hubungan lama perawatan dengan kejadian HAP pada anak.....	74
10.	Hubungan kejadian HAP pada anak berdasarkan komorbid.....	75

DAFTAR GAMBAR

Nomor		halaman
1.	Patofisiologi HAP	24
2.	FotoThoraks infiltrasi.....	34
3.	Foto Thoraks konsolidasi	34
4.	Algoritme untuk Antibiotik	38
5	Pendekatan untuk Mengobati HAP	39
6.	Grafik Skematis Respon Imun	42

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
CAP	: Community Acquired Pneumonia
CDC	: <i>The Center for Disease Control and Prevention</i>
CPAP	: Continues Positif Airway Pressure
CPIS	: <i>Clinical Pulmonary Infection Score</i>
DC	: <i>Dendritic cell</i>
ESBL	: <i>Extended Spectrum Beta Laktamase</i>
HAP	: <i>Hospital Acquired Pneumonia</i>
HCAP	: Healthcare Associated Pneumonia
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IFN	: Interferon
Ig G	: Immunoglobulin G
IL	: Interleukin
MDR	: <i>multidrug resistant</i>
MRSA	: Methycilin Resisten Streptococcus Aureus
NK	: <i>natural killer cell</i>
PICU	: <i>Pediatric Intensive Care Unit</i>
RT-PCR	: <i>Real Time Transcriptase Polymerase Chain reaction</i>
SCFA	: <i>Short Chain Fatty Acids</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
SMF	: Staf Medis Fungsional
SSP	: Susunan saraf pusat
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
VAP	: <i>Ventilator Acquired Pneumonia</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Penelitian

Pneumonia adalah penyakit infeksi yang menyerang parenkim paru-paru. *Hospital-acquired pneumonia* (HAP) atau pneumonia nosokomial merupakan jenis pneumonia yang berkembang setidaknya setelah 48 jam dirawat di rumah sakit dan tidak ada pada saat masuk rumah sakit (NICE, 2014). Pneumonia terkait ventilator (VAP) adalah subtype dari HAP. VAP adalah kasus infeksi pneumonia yang berhubungan langsung dengan intubasi endotrakeal yang dihubungkan dengan ventilator mekanik untuk membantu proses pernapasan pasien, dan ditemukan positif bakteri lebih dari 48-72 jam setelah pemasangan ventilator. HAP dan VAP adalah penyakit serius yang seringkali sulit diobati dalam praktik klinis dan tetap menjadi penyebab penting morbiditas dan mortalitas. Pada kasus non ventilator HAP terjadi pada pasien yang dirawat inap dan tidak menggunakan ventilator, ataupun ditemukan positif bakteri pada pasien dengan ventilator tetapi dalam waktu selama kurang dari 48 jam setelah pemasangan (Jiang, 2016).

HAP dan VAP dapat disebabkan oleh berbagai macam patogen diperoleh baik dari dalam pasien atau dari lingkungan rumah sakit. Infeksi dapat bersifat polimikroba sebagai patogen penyebab atau karena tunggal. Bakteri yang paling umum dikaitkan dengan HAP adalah coccus gram positif *Staphylococcus aureus* dan basil gram negatif *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter* spp. (Enne, 2014)

HAP merupakan salah satu infeksi nosokomial yang paling umum, yang berdampak signifikan pada morbiditas dan mortalitas pasien, serta pada biaya perawatan kesehatan. Sekitar 15% dari semua infeksi yang didapat di rumah sakit, pneumonia nosokomial adalah komplikasi mematikan yang sering terjadi di rumah sakit. Angka kejadian HAP sekitar 3 hingga 10 kasus per 1000 kasus masuk rumah sakit, HAP juga dapat meningkatkan lama rawat inap pasien di rumah sakit lebih dari seminggu. Pada penelitian Gamal dkk, frekuensi HAP di PICU adalah 13 per 1000 pasien dengan terkait angka kematian 56% dengan dominasi patogen penyebab gram negatif yakni *K. pneumoniae* didiagnosis 40%, *Acinetobacter* 28% dan MRSA 24%. Sebuah penelitian surveilans selama 6 tahun dari tahun 2002 hingga 2007 yang melibatkan unit perawatan intensif di Amerika Latin, Asia, Afrika, dan Eropa, menggunakan *Center for Disease Control's* NNIS, mengungkapkan angka yang lebih tinggi dari HAP dan VAP dibandingkan ICU Amerika Serikat. Survei ini melaporkan frekuensi kematian yang lebih tinggi terkait dengan MRSA, *Enterobacter* spp, dan *P. aeruginosa*. Patra dkk. melaporkan bahwa VAP merupakan 76% pasien dengan HAP dan mewakili infeksi nosokomial paling sering di ICU (80%) dengan mortalitas keseluruhan pneumonia nosokomial mencapai 60% dan semua merupakan infeksi sekunder dari Gram negatif dengan *Pseudomonas* berkontribusi sekitar 57,1% dari kematian diikuti oleh *Klebsiella*, *Escherichia coli* dan *Acinetobacter*. Meningkatnya insiden infeksi yang disebabkan oleh patogen resisten antibiotik berkontribusi

pada keseriusan infeksi dengan tingkat kematian yang lebih tinggi (Gamal, 2012).

Pemahaman tentang patogenesis HAP merupakan langkah mendasar untuk memahami faktor risiko yang terlibat dalam pneumonia nosokomial. Kolonisasi orofaring oleh bakteri Gram negatif enterik meningkat dengan meningkatnya beratnya kondisi yang mendasarinya, dan terjadi pada sebagian besar pasien sakit kritis dalam beberapa hari setelah dirawat. Kolonisasi oropharyngeal dan lambung, serta aspirasi selanjutnya ke paru-paru pada pasien dengan gangguan mekanis, pertahanan seluler dan humoral yang mengarah pada kemungkinan perkembangan HAP. Apabila sejumlah bakteri dalam jumlah besar berhasil masuk ke dalam saluran napas bagian bawah yang steril, maka pertahanan host yang gagal membersihkan inokulum dapat menimbulkan proliferasi dan inflamasi sehingga terjadi pneumonia. Interaksi antara faktor pejamu (endogen) dan faktor risiko dari luar (eksogen) akan menyebabkan kolonisasi bakteri patogen di saluran napas bagian atas atau pencernaan. Mekanisme infeksi paru lainnya pada pasien ini termasuk melalui bakteri enterik atau produknya dari usus ke paru-paru dengan penyebaran hematogen dari lokasi infeksi yang jauh dan inokulasi langsung ke saluran udara pada pasien yang diintubasi di ICU. (Tarsia, 2005)

S aureus juga sering terdapat pada saluran udara bagian atas, terutama saluran hidung. Pasien yang lebih muda dirawat di rumah sakit dengan cedera otak traumatis terdapat peningkatan risiko pneumonia

karena *S aureus*. MRSA adalah coccus Gram positif yang sering terdapat pada nares pasien. Faktor risiko untuk pneumonia MRSA termasuk durasi ventilasi mekanik yang lebih lama, paparan antibiotik sebelumnya, penggunaan kortikosteroid sebelumnya, dan bronkoskopi sebelumnya. Mekanisme resistansi berkembang melalui pengikatan protein penisilin yang menyebabkan penurunan afinitas untuk antimikroba beta-laktam, sehingga menyisakan sedikit spektrum pilihan pengobatan untuk MRSA. HAP dikaitkan dengan *Hemophilus influenzae* dan basil Gram negatif yang menfermentasi laktosa, seperti *Enterobacteriaceae*. Pertumbuhan berlebih dari organisme ini dapat dikaitkan dengan terapi antibiotik sebelumnya, dan virulensi mereka dapat meningkat pada penyakit kritis. *Enterobacteriaceae* spp merupakan bakteri yang menunjukkan aktivitas beta-laktamase spektrum luas (ESBL). (Kieninger, 2009)

Onset infeksi HAP adalah variabel epidemiologis penting dan merupakan faktor risiko untuk patogen spesifik, serta berpengaruh pada prognosis pasien. *Early-onset* HAP merupakan infeksi yang terjadi pada 4 hari pertama perawatan dan biasanya memiliki prognosis yang lebih baik serta kebanyakan disebabkan oleh bakteri yang sensitif terhadap antibiotik. *Late-onset* HAP adalah infeksi yang terjadi pada hari ke-5 perawatan dan seterusnya, kebanyakan disebabkan oleh bakteri *multi-drug resistant* (MDR) yang meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas pasien (Kieninger, 2009).

Banyak faktor risiko dapat mendukung atau berkontribusi pada perkembangan HAP. Penelitian Gamal dkk, mengungkapkan bahwa 44%

pasien terinfeksi HAP pada usia kurang dari 12 bulan dan 76 persen dari mereka merupakan laki-laki sedangkan perempuan 24%. Temuan yang sama dicatat oleh penelitian yang dilakukan oleh Khaled Amro, di rumah sakit rujukan Jordan Selatan yakni 34,4% dari pasien dengan HAP berusia kurang dari satu tahun. Anak laki-laki mewakili 57% dari total jumlah pasien oleh Srinivasan et al. di pusat perawatan anak tersier. Studi lain dilakukan oleh Martinbiancho et al. juga mencatat insiden HAP yang lebih tinggi pada pria 63% (Gamal, 2012).

Perkembangan kekebalan terus terjadi sampai setidaknya usia 5 tahun yang ditunjukkan oleh peningkatan persentase sel T CD4 + dan CD8 + dan penurunan persentase sel CD4 + T naif. Lebih lanjut, pematangan sistem kekebalan ini dikaitkan dengan penurunan regulasi respon imun bawaan pro-inflamasi yang bergantung pada usia selama 5 tahun pertama kehidupan, sebuah pengamatan yang dikaitkan dengan penurunan persentase sel T regulator (Produksi CD4 + CD25 + FoxP3 +) dan IL-10 oleh leukosit darah tepi. Penemuan bahwa sel-T memori secara progresif meningkat dengan bertambahnya usia, bersamaan dengan penurunan persentase sel-T naif, menunjukkan bahwa perkembangan sistem kekebalan yang substansial terus berlanjut selama 5 tahun pertama kehidupan dan terjadi pada tingkat yang sama pada populasi perkotaan dan pedesaan (Teran R, 2011).

Sistem kekebalan bawaan memberikan garis pertahanan awal terhadap patogen yang menyerang. Sel-sel yang terlibat adalah neutrofil,

monosit, makrofag, dan sel dendritik, yang semuanya berinteraksi dengan sistem imun adaptif. Sel-sel ini berkembang dan matang selama kehidupan janin, tetapi pada waktu yang berbeda, dan fungsi semua komponen imunitas bawaan lemah pada bayi baru lahir dibandingkan dengan kehidupan selanjutnya (Simon, 2015).

Jenis kelamin memiliki dampak besar pada luaran dari berbagai penyakit menular yang mulai dari awal kehidupan. Secara keseluruhan, angka morbiditas dan mortalitas lebih tinggi pada pria daripada wanita. Selama masa bayi dan masa kanak-kanak, peningkatan kerentanan dan keparahan penyakit menular untuk laki-laki. Pada manusia, perempuan meningkatkan respons imun humoral dan seluler yang lebih kuat terhadap infeksi atau stimulasi antigenik daripada laki-laki. Tingkat kekebalan yang meningkat ini dapat bermanfaat dalam perlindungan terhadap pembersihan patogen (Muenchhoff, 2014).

Masa sebelum puncak hormon seks pada masa remaja, ada lonjakan steroid seks yang berselang selama masa bayi, sering disebut sebagai minipubertas. Selain peran dalam reproduksi dan diferensiasi seksual, hormon seks juga memengaruhi respons imun. Secara khusus, testosteron, progesteron, dan estradiol memodulasi fungsi limfosit, sel dendritik dan makrofag, dengan mengikat reseptor spesifik dan kemudian mengikat elemen respon hormon di daerah promotor. Sebagai contoh, testosteron telah terbukti memiliki efek immunosupresif keseluruhan mengurangi interferon (IFN) dan sekresi interleukin 4 dalam sel T sedangkan estrogen dapat meningkatkan respon imun seluler Th1 pada

dosis rendah dan meningkatkan respon Th2 dan imunitas humoral pada konsentrasi yang lebih tinggi (Muenchhoff, 2014).

Malnutrisi merupakan faktor risiko mendasar yang paling penting untuk kematian anak dan dianggap sebagai salah satu masalah kesehatan paling serius di negara berkembang. Meningkatnya insiden dan tingkat beratnya infeksi pada anak-anak kurang gizi sebagian besar disebabkan oleh penurunan fungsi kekebalan tubuh, produksi yang terbatas dan / atau kapasitas fungsional yang berkurang dari semua komponen seluler sistem kekebalan. Studi secara konsisten melaporkan risiko mortalitas dua hingga tiga kali lipat lebih besar dalam kasus pneumonia yang berhubungan dengan kekurangan gizi. Karena itu, pneumonia dan malnutrisi adalah dua pembunuh terbesar pada masa anak-anak (Elsayh, 2013).

Malnutrisi berat dikaitkan dengan peningkatan beratnya penyakit menular, dan kematian di antara anak-anak dengan malnutrisi berat hampir selalu disebabkan oleh infeksi. Malnutrisi mengakibatkan infeksi, infeksi mengakibatkan malnutrisi oleh anoreksia, malabsorpsi, dan peningkatan kebutuhan nutrisi. Baik imunitas bawaan dan adaptif terganggu oleh malnutrisi. Defek pada fungsi kekebalan bawaan termasuk gangguan fungsi penghalang epitel, aktivitas mikrobisidal granulosit berkurang, lebih sedikit sel dendritik yang bersirkulasi, dan berkurangnya protein komplemen. Defek pada fungsi kekebalan adaptif termasuk penurunan kadar IgA, atrofi organ limfoid, berkurangnya respons hipersensitivitas tipe tertunda, lebih sedikit sel B yang bersirkulasi,

pergeseran dari sitokin terkait Th1 ke sitokin terkait Th2, dan hiporesponsivitas limfosit. (Walson JL, 2018; Bourke CD, 2016).

Obesitas juga diidentifikasi sebagai faktor risiko independen infeksi nosokomial seperti pneumonia, Clostridium difficile colitis, bakteremia dan infeksi luka. Penyebab peningkatan risiko infeksi pada obesitas beragam. Meskipun kerentanan meningkat untuk penyakit penyerta seperti diabetes tipe 2, obesitas berhubungan dengan sintesis sitokin yang berubah, respons antigen yang berkurang, dan fungsi sel pembunuh alami, sel dendritik, dan makrofag yang berkurang. Gangguan integritas jaringan limfoid oleh akumulasi lemak dan perubahan sekresi adipositokin seperti leptin atau adiponektin telah disebutkan untuk menjelaskan disfungsi kekebalan pada pasien obesitas (Dobner J, 2018).

Aspirasi mikro memainkan peran sentral dalam patogenesis HAP di antara pasien sakit kritis terutama yang mengalami pemberian makan via selang nasogastrik dan pemakaian ventilasi mekanik. Orofaring pasien yang dirawat inap menjadi tempat bakteri Gram negatif aerob dalam beberapa hari. Oleh karena itu, HAP disebabkan terutama oleh basil Gram negatif. Dalam 12 jam setelah intubasi, biofilm terbentuk di sekitar tabung endotrakeal yang mengandung bakteri dalam jumlah besar yang dapat disebarkan ke dalam paru-paru yang diinduksi ventilator. Biofilm ini dapat terlepas selama pengisapan, atau reposisi pipa endotrakeal. Gangguan pembersihan mukosiliar dengan cedera mukosa dan disfungsi glotis yang terkait dengan intubasi berkepanjangan semakin memperburuk risiko VAP dengan re-intubasi (Gamal, 2012).

Penyakit SSP dapat menekan refleks batuk, merusak mekanisme menelan dan mempengaruhi pola pernapasan. Semua perubahan ini memfasilitasi akses mikroorganisme ke saluran udara yang lebih rendah. (Magno, 2009; Sopena, 2013)

Di antara pasien, yang dirawat karena infeksi, beberapa mungkin pasien dengan imunodefisiensi. Defisiensi imun diklasifikasikan sebagai primer, didapat dan iatrogenik. Penyakit imunodefisiensi primer terdiri dari sekelompok kelainan yang heterogen secara genetik, terutama kelainan pada masa kanak-kanak yang mempengaruhi komponen berbeda dari sistem kekebalan bawaan dan adaptif yang menyebabkan komplikasi serius. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) pertama kali dilaporkan dari Amerika Serikat di antara pria homoseksual, yang disebabkan oleh human immunodeficiency virus (HIV), yang menyebabkan deplesi sel T CD4 + progresif. Keganasan, terutama keganasan hematopoietik dan limfoid, menyebabkan disfungsi imun dengan menyebabkan defisiensi sel efektor imun atau disfungsi aktivitas seperti sintesis antibodi. Penyebab paling umum dari imunodefisiensi adalah iatrogenik dan hasil dari penggunaan terapi lama dan baru yang memodulasi sistem kekebalan secara luas. Infeksi adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien yang defisiensi imun (Meidani M, 2014).

Infeksi terkait perawatan kesehatan adalah infeksi yang didapat pasien saat menerima perawatan kesehatan. Istilah Infeksi terkait perawatan kesehatan awalnya merujuk pada infeksi yang terkait dengan

masuk ke rumah sakit pada perawatan akut (sebelumnya disebut infeksi nosokomial). Infeksi terkait perawatan kesehatan adalah infeksi yang pertama kali muncul 48 jam atau lebih setelah dirawat di rumah sakit atau dalam 30 hari setelah menerima perawatan kesehatan. Terjadi infeksi pada pasien akibat kontaminasi silang antara pasien dan petugas kesehatan dan pasien rentan terhadap infeksi umum karena respons imun yang berkurang. Mikroorganisme pernapasan, misalnya virus influenza, Bordetella pertussis, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, dan Mycoplasma pneumoniae, coronavirus terkait sindrom pernapasan akut yang berat, Streptococcus Grup A, adenovirus dan rhinovirus, dan tubercular bacilli mudah tersebar melalui droplet (partikel 5 µm dalam ukuran) dalam perawatan kesehatan tertutup dan sering menyebabkan endemik dan epidemic (Haque M, 2018).

Waktu kritis rata-rata untuk perkembangan VAP setelah intubasi endotrakeal dan ventilasi mekanik adalah 2-3 hari. Pasien biasanya mengalami demam, perubahan suara bronkial, jumlah sel darah putih yang berkurang, perubahan konsistensi dahak, dan adanya organisme penyebab sering diidentifikasi. Pada hari awal ventilasi mekanis merupakan waktu yang paling kritis untuk perkembangan VAP, dengan durasi rata-rata 3,3 hari antara intubasi dan perkembangan VAP. Penelitian lain di India melaporkan bahwa basil Gram-negatif non-fermentatif adalah organisme yang dominan, diikuti oleh genus Pseudomonas dan Klebsiella. Dalam studi tersebut, S. aureus mengalami penurunan prevalensi dari 50% menjadi 34,9% antara 2011 dan 2013,

tetapi antara 2012 dan 2013 Enterococci yang resisten terhadap vankomisin meningkat dari 4,3% menjadi 8,3%, sementara resistensi metisilin di antara *S. aureus* menjadi lebih dari 50% pada 2013 (Sartelli, 2018; Alfaray, 2019).

Para peneliti sebelumnya menyatakan penggunaan steroid sebagai faktor risiko signifikan untuk HAP. Sebuah studi sebelumnya menunjukkan bahwa terapi antasida meningkatkan risiko untuk HAP sekitar 30%, dan mempunyai hubungan dengan penggunaan inhibitor pompa proton (PPI). Sebuah studi kohort oleh Nicolas Sanchez dkk. mengidentifikasi beberapa prediktor HAP dengan penggunaan sedatif, dan penggunaan antibiotik amoxicillin-clavulanate. Antibiotik dapat memfasilitasi kejadian kolonisasi, terutama antibiotik yang aktif terhadap *Streptococcus* di orofaring dan bakteri anaerob di saluran pencernaan. Sebagai contoh, pemberian antibiotik golongan penisilin mempengaruhi flora normal di orofaring dan saluran pencernaan. Sebagaimana diketahui *Streptococcus* merupakan flora normal di orofaring yang melepaskan bacterocins yang menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif. Pemberian penisilin dosis tinggi akan menurunkan sejumlah bakteri gram positif dan meningkatkan kolonisasi bakteri gram negatif di orofaring (Magno, 2009).

Berdasarkan uraian di atas, penurunan imunitas dan perubahan flora normal menyebabkan mekanisme clearance menurun sehingga mudah invasi bakteri ke paru maka penulis menganggap **penting**

dilakukan penelitian untuk mengetahui faktor risiko terjadinya HAP pada anak sehingga menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien kritis.

Beberapa laporan yang diterbitkan baru-baru ini mengkonfirmasi bahwa HAP masih menjadi masalah medis utama di sebagian besar negara-negara Eropa, dan Amerika Serikat dengan kemajuan dalam kualitas perawatan pasien, ketersediaan antibiotik, fasilitas diagnostik dengan teknologi yang kompleks dan kesadaran dalam tindakan pengendalian infeksi. Diagnosis etiologis HAP dianggap sebagai suatu keadaan darurat karena dampaknya pada penyakit yang terkait morbiditas dan mortalitas, diagnostik dini dengan penanganan sangat cepat lebih bermanfaat bagi pasien daripada informasi lebih lengkap tetapi dengan penanganan tertunda (Gamal, 2012).

Untuk menurunkan morbiditas, mortalitas serta komplikasi yang bisa terjadi akibat HAP, maka pendekatan yang **perlu** dipikirkan adalah langkah-langkah untuk mengidentifikasi HAP secara dini. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mencari faktor risiko yang berpengaruh terhadap terjadinya HAP. Dengan mengetahui faktor risiko ini diharapkan diagnosa dapat ditegakkan dengan cepat sehingga penatalaksanaan yang lebih cepat, tepat dan komprehensif yang dapat diberikan kepada para pasien yang pada akhirnya komplikasi dapat dihindarkan dan angka mortalitas dapat diturunkan. Sepengetahuan penulis, penelitian mengenai identifikasi faktor risiko HAP pada anak **belum pernah** dilakukan di Makassar. Berdasarkan hal tersebut, maka penulis tertarik melakukan penelitian identifikasi faktor risiko terjadinya HAP pada anak.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Dari uraian mengenai latar belakang penelitian di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Faktor-faktor apakah yang berpengaruh terhadap kejadian HAP pada anak ?
2. Seberapa besar pengaruh faktor risiko terhadap kejadian HAP pada anak?

I.3. TUJUAN PENELITIAN

I.3.1. TUJUAN UMUM

Untuk mengetahui faktor-faktor risiko terhadap kejadian HAP pada anak.

I.3.2. TUJUAN KHUSUS

1. Menentukan frekuensi kejadian HAP pada anak.
2. Membandingkan kejadian HAP antara umur 5 tahun dan < 5 tahun.
3. Membandingkan kejadian HAP antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan.
4. Membandingkan kejadian HAP antara anak status gizi baik/kurang, buruk dan anak obesitas.
5. Membandingkan kejadian HAP antara anak dengan lama perawatan < 5 hari dan 5 hari.
6. Membandingkan kejadian HAP antara anak dengan ventilator dan tanpa ventilator.

7. Membandingkan kejadian HAP antara pemberian antibiotik penicillin dengan gentamicin dan cephalosporin dengan gentamicin.
8. Membandingkan kejadian HAP antara komorbid penyakit SSP dan bukan penyakit SSP
9. Membandingkan kejadian HAP antara anak dengan NGT dan tanpa NGT.
11. Menentukan besarnya pengaruh masing-masing faktor tersebut terhadap kejadian HAP pada anak.

I.4. HIPOTESIS

1. Kejadian HAP lebih tinggi pada anak umur < 5 tahun dibandingkan umur 5 tahun
2. Kejadian HAP lebih tinggi pada anak laki-laki dibandingkan dengan anak perempuan.
3. Kejadian HAP lebih tinggi pada anak dengan status gizi buruk dan obesitas dibandingkan anak dengan baik/kurang.
4. Kejadian HAP lebih tinggi pada anak dengan lama perawatan 5 hari dibandingkan dengan < 5 hari.
5. Kejadian HAP lebih tinggi pada anak dengan pemakaian ventilator dibandingkan tidak ventilator.
6. Kejadian HAP lebih tinggi pada pemberian penisilin dan gentamicin di banding cephalosporin dan gentamicin.
7. Kejadian HAP lebih tinggi pada pasien dengan komorbid penyakit SSP di banding bukan penyakit SSP.

8. Kejadian HAP lebih tinggi pada anak dengan tindakan NGT dibandingkan tidak NGT.

I.5. MANFAAT PENELITIAN

I.5.1 Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Memberikan informasi ilmiah tentang faktor risiko terjadinya HAP pada anak.
2. Memberikan informasi ilmiah tentang frekuensi kejadian HAP pada anak.
3. Memberikan peluang untuk melakukan penelitian lebih lanjut identifikasi faktor risiko lain misalnya faktor genetik pada anak dengan HAP.

I.5.2 Manfaat untuk Aplikasi

1. Dengan adanya faktor risiko yang telah diidentifikasi terhadap kejadian HAP, maka setiap pasien yang akan dilakukan tindakan yang berisiko harus ada suatu penatalaksanaan dalam mencegah terjadinya HAP.
2. Sebagai acuan tatalaksana yang lebih komprehensif pada anak yang dicurigai HAP sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.
3. Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan dalam hal penentuan setiap tindakan yang berisiko terjadi HAP untuk mengurangi mortalitas di kemudian hari dan patient safety.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Hospital acquired pneumonia (HAP)

II.1.1. Definisi

Hospital acquired pneumonia (HAP) adalah pneumonia yang terjadi setelah pasien 48 jam dirawat di rumah sakit dan disingkirkan semua infeksi paru-paru yang terjadi sebelum masuk rumah sakit. HAP merupakan infeksi yang penting dan memiliki komplikasi yang berpotensi dapat dicegah pada pasien yang sakit kritis. HAP merupakan infeksi nosokomial atau berpotensi pada pasien dengan ventilasi mekanik yang ada di rumah sakit waktu intubasi dan berkembang lebih dari 48 jam setelah intubasi (Ortega, 2015).

Pneumonia terkait ventilator (VAP) adalah subtype dari HAP. VAP merupakan infeksi paru-paru yang didiagnosis pada pasien yang memakai ventilasi mekanik setidaknya selama 48 jam. HAP dan VAP adalah penyakit serius yang seringkali sulit untuk diobati dalam praktek klinis dan tetap menjadi penyebab penting morbiditas dan mortalitas (Jiang, 2016)

II.1.2. Epidemiologi

Diperkirakan HAP memiliki angka prevalensi 5 hingga 10 per 1.000 pasien yang masuk rumah sakit. Untuk pasien di unit perawatan intensif (ICU) sendiri, kejadian HAP meningkat secara signifikan di kedua benua Eropa dan Amerika Serikat. Pneumonia adalah penyebab paling umum infeksi yang didapat di rumah sakit terutama ICU. Meskipun hampir 90%

dari episode HAP terjadi selama pemakaian ventilasi mekanik pada pasien ICU, tetapi seringkali sulit untuk diidentifikasi kejadian pasti VAP karena kemungkinan tumpang tindih dengan infeksi saluran pernapasan bawah yang lain, seperti infeksi trakeobronkitis pada pasien dengan ventilasi mekanik. Data diterbitkan oleh Surveilans Infeksi Nosokomial Nasional bahwa dalam ICU pediatrik, VAP merupakan penyebab kedua yang sering menyebabkan infeksi nosokomial. Dengan demikian, VAP merupakan 20% dari infeksi nosokomial di ICU pediatrik, dengan angka 6 per 1000 hari ventilator (Jiang, 2016).

HAP merupakan salah satu infeksi nosokomial yang paling umum, dengan dampak signifikan pada morbiditas dan mortalitas pasien, serta pada biaya perawatan kesehatan. Sekitar 15% dari semua infeksi yang didapat di rumah sakit, pneumonia nosokomial adalah komplikasi mematikan yang sering terjadi di rumah sakit. Angka kejadian HAP yakni 3 hingga 10 kasus per 1000 kasus masuk rumah sakit, HAP juga dapat meningkatkan lama rawat inap pasien di rumah sakit lebih dari seminggu. Pada penelitian Gamal dkk, frekuensi pneumonia yang didapat di rumah sakit di PICU adalah 13 per 1000 pasien dengan angka kematian 56% yang didominasi patogen Gram negatif yakni *K. pneumoniae* sekitar 40%, *Acinetobacter* 28% dan MRSA 24%. Sebuah penelitian surveilans 6 tahun dari tahun 2002 hingga 2007 yang melibatkan unit perawatan intensif di Amerika Latin, Asia, Afrika, dan Eropa, menggunakan *Center for Disease Control's* NNIS, mengungkapkan angka yang lebih tinggi dari HAP dan

VAP dibandingkan ICU Amerika Serikat. Survei ini juga melaporkan frekuensi kematian yang lebih tinggi terkait dengan MRSA, Enterobacter, sp dan P. aeruginosa. Patra dkk. melaporkan bahwa VAP merupakan 76% pasien dengan HAP dan mewakili infeksi nosokomial paling sering di unit perawatan intensif (80%) dengan mortalitas keseluruhan pneumonia nosokomial mencapai 60% dan semua merupakan infeksi sekunder dari Gram negatif dengan Pseudomonas berkontribusi 57,1% dari kematian diikuti oleh Klebsiella, Escherichia coli dan Acinetobacter. Meningkatnya insiden infeksi yang disebabkan oleh patogen resisten antibiotik berkontribusi pada keseriusan infeksi dengan tingkat kematian yang lebih tinggi (Gamal, 2012).

II.1.3. Etiologi

HAP dan VAP dapat disebabkan oleh berbagai macam patogen yang dapat baik dari dalam pasien atau dari lingkungan rumah sakit. Infeksi dapat bersifat polimikroba atau tunggal dalam penyebab patogen(Enne, 2014).

Bakteri yang paling umum dikaitkan dengan HAP adalah coccus Gram-positif Staphylococcus aureus dan basil Gram-negatif Pseudomonas aeruginosa dan Acinetobacter spp. VAP dibagi menjadi onset awal (terjadi dalam 4-5 hari setelahnya intubasi) dan onset penyakit yang terlambat. VAP onset awal biasanya disebabkan oleh patogen (S. aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae) dan flora mikroba anaerob dari rongga mulut. Sebaliknya, VAP onset lambat sering

terjadi dianggap berhubungan dengan patogen yang resistan terhadap beberapa obat (MDR) terutama *S. aureus* (MRSA) yang resisten methicillin dan extended spectrum beta-lactamase (ESBL) yang diproduksi bakteri Gram negatif dan memiliki tingkat infeksi polimikroba yang lebih tinggi. Namun pandangan ini mungkin ditantang, karena data terbaru tidak menunjukkan perbedaan dalam prevalensi patogen potensial MDR antara pasien VAP onset dini dan onset lambat. Bakteri patogen yang bertanggung jawab untuk HAP dan VAP serupa antara pasien pria dan wanita. Patogen anaerob yang terisolasi adalah *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella* dan *Porphyromonas* spp sebagai penyebab HAP (Enne, 2014).

Data dari penelitian terbaru menganalisis isolasi dari kasus HAP / VAP menunjukkan bakteri Gram negatif lebih umum daripada bakteri Gram positif pada HAP dan VAP. Isolasi bakteri yang paling umum diidentifikasi adalah *S. aureus* dan *P. aeruginosa* diikuti oleh *Acinetobacter* spp. (isolat VAP utama di negara Asia), *Klebsiella* dan *Enterobacter* spp. Selain *Enterococcus faecium*, lima patogen ini biasanya disebut dengan akronim ESKAPE dan menyebabkan hampir 80% dari semua kasus. *Streptococcus maltophilia*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* dan patogen dari CAP seperti *H. influenzae* atau pneumokokus terlibat dalam sebagian kecil kasus. Enterococci, *Corynebacterium* dan *Moraxella* spp. adalah patogen yang jarang terlibat. Hasil serupa juga dilaporkan dari SENTRY Program Antimicrobial Surveillance diterbitkan

pada 2010, dengan *S. aureus* menjadi patogen dominan yang diisolasi dari pasien HAP di Amerika Serikat (36%) dan Eropa (23%) diikuti oleh anggota patogen ESKAPE lainnya (Enne, 2014).

Peran patogen non-bakteri dalam patogenesis HAP masih belum jelas. Patogen virus seperti virus herpes simplex dan cytomegalovirus sering terdeteksi pada orang yang tidak mendapat imunosupresi. Pasien ICU dapat menyebabkan pneumonia reaktivasi virus pada pasien yang diintubasi, sementara mimivirus ditemukan terkait dengan peningkatan durasi ventilasi mekanis dan perawatan ICU. Kolonisasi saluran pernapasan bagian bawah pada pasien yang diintubasi oleh *Candida* spp. Pneumonia yang disebabkan oleh *Candida* sangat luar biasa langka. Kolonisasi *Candida* dianggap mempromosikan pneumonia bakteri dan berhubungan dengan yang luaran lebih buruk dan peningkatan mortalitas. *Aspergillus* spp. dapat terlibat dalam sekitar 3% dari VAP onset lambat dan prevalensi invasif aspergillosis paru sekitar 15% dari pasien yang sakit kritis. Peran virus dan jamur sebagai etiologi agen dalam VAP masih dalam perdebatan dan penelitian lebih lanjut diperlukan (Enne, 2014).

II.1.4. Patogenesis

Infeksi nosokomial di ruang rawat intensif Unit perawatan intensif pediatrik (PICU) berbeda dari unit perawatan intensif dewasa (ICU). Terdapat lebih sedikit pasien anak dibandingkan pasien dewasa yang memiliki penyakit kronis ataupun degeneratif. Berkumpulnya pasien dengan penyakit berat di dalam satu ruangan yang relatif kecil dan jumlah

tenaga medis yang terbatas merupakan beberapa hal yang memudahkan terjadinya transmisi bakteri dari orang ke orang pada unit ini. Keberadaan pasien dengan penyakit yang kronis dan akut sehingga memerlukan waktu perawatan lebih panjang juga merupakan salah satu diantara beberapa penyebab infeksi nosokomial di unit rawat ini.

Pneumonia nosokomial pada prinsipnya sama dengan CAP. Pneumonia terjadi apabila mikroba masuk ke saluran napas bagian bawah. Patogenesis HAP merupakan langkah mendasar untuk memahami faktor risiko yang terlibat dalam pneumonia nosokomial. Kolonisasi orofaring oleh bakteri Gram negatif enterik meningkat dengan meningkatnya beratnya kondisi yang mendasarinya, dan terjadi pada sebagian besar pasien sakit kritis dalam beberapa hari setelah dirawat. Kolonisasi oropharyngeal dan lambung, dan aspirasi selanjutnya ke paru-paru pada pasien dengan gangguan mekanis, pertahanan seluler dan humoral mengarah pada kemungkinan perkembangan HAP. Apabila sejumlah bakteri dalam jumlah besar berhasil masuk ke dalam saluran napas bagian bawah yang steril, maka pertahanan pejamu yang gagal membersihkan inokulum dapat menimbulkan proliferasi dan inflamasi sehingga terjadi pneumonia. Interaksi antara faktor pejamu (endogen) dan faktor risiko dari luar (eksogen) akan menyebabkan kolonisasi bakteri patogen di saluran napas bagian atas atau pencernaan makanan. Mekanisme infeksi paru lainnya pada pasien ini termasuk lewatnya bakteri enterik atau produknya dari usus ke paru-paru, penyebaran hematogen

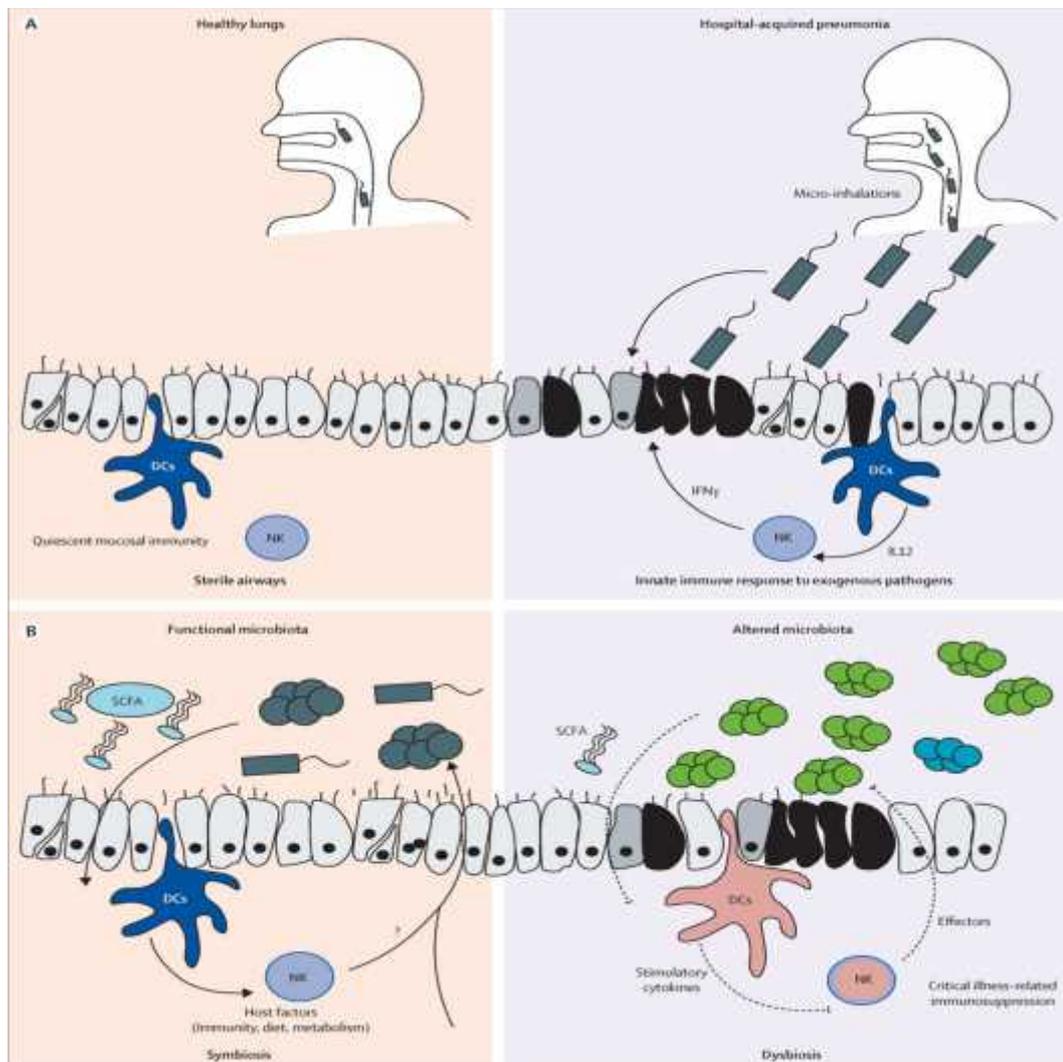
dari lokasi infeksi yang jauh dan inokulasi langsung ke saluran udara pasien diintubasi di ICU. (Tarsia, 2005)

Fisiologi pernapasan mengalami perubahan yang berat pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Kondisi medis yang berat dan intervensi (seperti ventilasi mekanik) hanya dalam beberapa jam dapat memicu gangguan silia yang mengganggu pergerakan lendir menuju trakea, dan tekanan positif yang diterapkan oleh ventilator mempromosikan pola histologis spesifik pneumonia yang dikonfirmasi dalam studi manusia post-mortem.

Pada pasien dengan penyakit kritis, setiap gambaran paru-paru mengalami perubahan mikrobioma: beban mikroba, keragaman mikroba, komposisi komunitas, dan respons host yang terkalibrasi terhadap komposisi mikrobiom. Penyebab dan konsekuensi dari perubahan cepat mikrobioma paru pada pasien dengan penyakit kritis semakin banyak digambarkan (Roquilly, 2019).

Kekuatan ekologis kunci yang membentuk microbiomea paru-paru yakni imigrasi, eliminasi, dan laju reproduksi mikrobiota pernapasan, semuanya berubah pada pasien dengan penyakit kritis. Pada paru-paru sehat yakni rendahnya microbime, sedangkan imigrasi mikroba faring subklinis melalui mikroaspiration pada pasien dengan ventilasi mekanik, aspirasi mikroba faring terjadi. Selain itu, penelitian pada kultur telah mengungkapkan peningkatan bakteri pada saluran pencernaan yang lebih rendah di paru-paru pasien dengan sepsis dan sindrom gangguan

pernapasan akut, melalui translokasi hematogen atau limfatik sebagai mekanisme imigrasi ke paru-paru dan organ akhir lainnya dalam penyakit kritis. Peningkatan mikrobioma paru-paru dengan mikrobiota terkait faring telah terbukti berkorelasi dengan peningkatan konsentrasi sitokin inflamasi (misalnya, IL-1) alveolar, peningkatan limfosit alveolar (terutama yang memproduksi IL-17, sel CD4), dan profil metabolisme yang berbeda. Mekanisme eliminasi mikroba seperti batuk, pembersihan mukosiliar, dan pertahanan imun host sering terganggu pada pasien dengan penyakit kritis. Akhirnya, kondisi pertumbuhan untuk bakteri paru yang berhubungan dengan penyakit berubah pada paru-paru yang cedera dan mengalami peradangan, dengan peningkatan pasokan nutrisi, inaktivasi surfaktan dan bakterisida, serta host yang mempromosikan faktor pertumbuhan selektif (misalnya, katekolamin, interferon (IFN) - , dan sitokin inflamasi lainnya) (Roquilly, 2019).



Gambar 1. Patofisiologi HAP. (A) Konsep patofisiologis lama. Saluran udara distal yang sehat adalah steril (kiri). Merespon kontaminasi paru-paru oleh bakteri pencernaan, sel-sel kekebalan melepaskan sitokin yang mengendalikan bakteri tetapi menyebabkan cedera epitel. (B) Konsep patofisiologis yang diperbarui. Pada paru-paru yang sehat (kiri), metabolit turunan komensal menginduksi toleransi oleh imunitas mukosa. Selama HAP, disbiosis antara mikrobiome dan imunitas menyebabkan cedera epitel. DC=dendritic cells. NK=natural killer cells. IFN=interferon. IL=interleukin. SCFA=short chain fatty acids (Roquilly, 2019).

S aureus juga sering terdapat pada saluran udara bagian atas, terutama saluran hidung. Pasien yang lebih muda dirawat di rumah sakit dengan cedera otak traumatis dengan peningkatan risiko pneumonia karena *S aureus*. MRSA adalah coccus Gram positif yang sering terdapat pada nares pasien. Faktor risiko untuk pneumonia MRSA termasuk durasi ventilasi mekanik yang lebih lama, paparan antibiotik sebelumnya, penggunaan kortikosteroid sebelumnya, dan bronkoskopi sebelumnya. Mekanisme resistansi berkembang melalui pengikatan protein penisilin yang menyebabkan penurunan afinitas untuk antimikroba beta-laktam sehingga menyisakan sedikit spektrum pilihan pengobatan untuk MRSA. HAP dikaitkan dengan *Hemophilus influenzae* dan basil gram negatif yang memfermentasi laktosa, seperti *Enterobacteriaceae*. *Enterobacteriaceae* adalah basil Gram negatif yang memfermentasi laktosa. Kelompok organisme ini termasuk *Echerichia coli*, *Klebsiella spp* dan *Enterobacter spp*. Pertumbuhan berlebih dari organisme ini dapat dikaitkan dengan terapi antibiotik sebelumnya, dan virulensi mereka dapat meningkat pada penyakit kritis. *Enterobacteriaceae spp* semakin menunjukkan aktivitas beta-laktamase spektrum luas (ESBL). (Kieninger, 2009).

Tingkat resistensi antimikroba di antara etiologi agen penyebab HAP dan VAP cenderung serupa secara. Tingkat resistensi yang mengkhawatirkan ini sebagian besar disebabkan penyebaran luas secara horizontal sebagai penentu resistensi yang didapat, dari plasmid, transposon dan elemen genetik seluler lainnya yang menyebar di antara

bakteri Gram-negatif. Seperti penggunaan antimikroba spektrum luas yang meningkat, maka perluasan dalam prevalensi dari berbagai gen resistensi, khususnya spektrum beta-laktamase dan karbapenemase. (Enne, 2014).

II.1.5. Manifestasi Klinik

HAP harus dicurigai pada anak dengan gejala pernapasan baru selama dirawat di rumah sakit, hipoksemia, peningkatan kebutuhan oksigen atau ventilasi, peningkatan frekuensi atau perubahan karakteristik pernapasan (Wojsyk-Banaszak, 2013).

Gejala klinis khas pneumonia terdiri dari (Wojsyk-Banaszak, 2013):

- Batuk (batuk dilaporkan pada 76% anak-anak dengan pneumonia). Perlu dicatat bahwa produksi dahak pada anak prasekolah jarang, karena mereka cenderung menelannya.
- Demam (hadir pada 88-96% anak-anak dengan pneumonia yang dikonfirmasi secara radiologis)
- *Toxic appearance*
- Tanda-tanda gangguan pernapasan: *tachypnoe*, riwayat sesak napas atau kesulitan dalam pernapasan (retraksi dada, hidung melebar, mendengus, penggunaan otot-otot aksesori pernapasan). *Tachypnoe* adalah penanda pneumonia yang sangat sensitif. 50-80% anak-anak dengan *takipnoe* yang didefinisikan memiliki tanda-tanda pneumonia radiologis, dan tidak adanya *takipnoe* adalah penemuan tunggal terbaik untuk menyingkirkan penyakit. Pada anak-anak *takipnoe* memiliki sensitivitas 74% dan spesifisitas 67% untuk pneumonia yang

dikonfirmasi secara radiologis, tetapi nilai klinis ini lebih rendah dalam 3 hari pertama sakit. Pada bayi <12 bulan tingkat pernapasan 70 napas / menit memiliki sensitivitas 63% dan spesifisitas 89% untuk hipoksemia.

- Sakit dada.
- Nyeri perut (nyeri yang dirujuk dari pleura diafragma mungkin merupakan tanda pertama pneumonia pada anak kecil) dan / atau muntah
- Sakit kepala

Berdasarkan gejala klinis pneumonia dapat dibagi menjadi pneumonia berat yang memerlukan rawat inap dan sedang, ringan atau tidak berat. Tanda-tanda pneumonia berat berbeda dengan umur terdiri dari: suhu 38,5 °C, laju pernapasan > 70 napas / menit pada bayi dan > 50 napas / menit pada anak yang lebih besar, retraksi sedang hingga berat pada bayi dan kesulitan bernafas pada anak yang lebih besar, nasal flare, sianosis, intermitten apnea, mendengus, tidak makan pada bayi dan tanda-tanda dehidrasi pada anak yang lebih tua, waktu isi ulang kapiler 2 detik. Agitasi mungkin merupakan tanda hipoksemia.

Pemeriksaan fisik:

- Rhonki (hadir pada 33-90% anak-anak dengan pneumonia), suara nafas berkurang tempat yang terkena, napas bronkial terdengar spesifik untuk konsolidasi lobar, tidak ada bunyi napas dan redup untuk perkusi yang menunjukkan efusi. Bunyi rhonki dan napas bronkial memiliki kepekaan sensitivitas 75% dan spesifisitas 57% dalam diagnosis pneumonia.

- Adanya mengi merupakan tanda umum pada infeksi virus dan *Mycoplasma* (hingga 30%).
- Adanya sianosis, retraksi dinding dada, nasal flare dan suara *grunting* menunjukkan beratnya penyakit pneumonia.

II.1.6. Diagnosis

Metode penetapan diagnosis HAP masih kontroversial dan tidak ada metode sebagai standar emas. Ada banyak kemungkinan penjelasan untuk onset baru demam dan leukositosis. Menegakkan diagnosis pneumonia melalui studi radiologis tidak dapat diandalkan. Menurut *National Healthcare Safety Network of Centers for Disease Control (CDC)*, HAP dapat didiagnosis pada pasien dengan perubahan radiologis thoraks baru (infiltrat, konsolidasi, kavitasi, pneumatocele pada bayi di tahun pertama kehidupan) dan setidaknya tiga kriteria klinis (klinis pneumonia) atau dua kriteria klinis dan satu laboratorium. Untuk anak-anak dengan perubahan radiologis penyakit paru yang mendasarinya atau jantung harus dikonfirmasi setidaknya dalam dua foto thoraks serial. Kriteria klinis, yang harus dipenuhi meliputi (Wojsyk-Banaszak, 2013; Kieninger, 2009):

- Demam > 38⁰C tanpa sebab lain atau
- Leukopenia (<4.000 / mm³) atau leukositosis (> 12,000 / mm³) dan setidaknya satu (atau dua untuk klinis pneumonia yang didefinisikan secara pasti) sebagai berikut:
- Onset baru dahak purulen, peningkatan sekresi pernapasan, perubahan karakter dahak atau sekresi pernapasan, timbulnya gejala

pernapasan baru yang memburuk: batuk, takipnea, dispnea, temuan auskultasi: rhonki, suara bronkial, dan peningkatan kebutuhan oksigen, PaO₂/ FiO₂ < 240.

Pada anak-anak hingga usia 12 tahun kriteria klinis sedikit berbeda dan setidaknya tiga (dua pada bayi < 1 tahun) harus dipenuhi. Ini termasuk:

- Demam > 38⁰C atau hipotermia <36.5⁰C (atau ketidakstabilan suhu untuk bayi usia < 1 tahun) tanpa sebab lain
- Leukopenia (<4.000 / mm³) atau leukositosis (> 15,000 / mm³) dan > 10% bentuk immatur (bayi < 1 tahun)
- Onset baru dahak purulen,
- Peningkatan sekresi pernapasan,
- Perubahan karakter dahak atau sekresi pernapasan,
- Timbulnya gejala pernapasan baru yang memburuk: apnea, batuk, takipnea, dispnea,
- Nasal flare dengan retraksi dinding dada, mengi pada bayi berusia <1 tahun
- Temuan auskultasi: rhonki, suara bronkial,
- Bradikardia (<100 denyut / menit) atau takikardia (> 170 denyut per menit) pada bayi umur < 1 tahun
- Peningkatan kebutuhan ventilasi, hipoksemia (SaO₂ <94%), kondisi ini wajib untuk bayi usia < 1 tahun.

Skor Infeksi Paru Klinis (CPIS) dikembangkan untuk membantu mengukur temuan klinis dan meminimalkan inisiasi terapi antibiotik atau untuk mempengaruhi durasinya. Sistem penilaian ini mencakup klinis dan faktor radiologis yang meningkatkan kemungkinan adanya pneumonia. Titik nilai ditetapkan untuk setiap kriteria dan jumlah dihitung. Secara tradisional, ambang batas skor lebih dari enam telah digunakan untuk mendiagnosis pneumonia.

Tabel 1. *Skor Modified Clinical Pulmonary Infetion*

Modified Clinical Pulmonary Infection Score			
Measurement	Points		
	0	1	2
Temperature (°C)	36.5–38.4	38.5–38.9	≤ 36.4 or ≥ 39
Peripheral white blood cell count	4000–11,000	<4000 or >11,000 (>50% bands: add 1 extra point)	
Tracheal secretions	None	Nonpurulent	Purulent
Chest radiograph	No infiltrate	Diffuse or patchy infiltrate	Localized infiltrate
Progression of infiltrate from prior radiographs	None		Progression (acute respiratory distress syndrome or congestive heart failure thought unlikely)
Culture of endotracheal tube suction	No growth/light growth	Heavy growth (Some bacteria on gram stain: add 1 extra point)	
Oxygenation (Pao ₂ /fraction of inspired oxygen [Fio ₂])	>240 or acute respiratory distress syndrome		≤ 240 and no acute respiratory distress syndrome

Adopsi dari Swoboda SM, Dixon T, Lipsett PA. *Can the clinical pulmonary infection score impact ICU antibiotic days? Surg Infect (Larchmt)* 2006;7:331–9.

II.1.7. Pemeriksaan Penunjang

Evaluasi bakteriologi

Pewarnaan Gram dan kultur dahak yang dibatukkan, induksi sputum atau aspirasi sekret dari selang endotrakeal atau trakeostomi. Jika fasilitas memungkinkan dapat dilakukan pemeriksaan biakan kuman secara semikuantitatif atau kuantitatif dan dianggap bermakna jika ditemukan 10^6 colony-forming units/ml dari sputum, $10^5 - 10^6$ colony-forming units/ml dari aspirasi endotracheal tube, $10^4 - 10^5$ colony-forming units/ml dari bronchoalveolar lavage (BAL), 10^3 colony-forming units/ml dari sikatan bronkus dan paling sedikit 10^2 colony-forming units/ml dari vena kateter sentral. Dua set kultur darah aerobik dan anaerobik dari tempat yang berbeda (lengan kiri dan kanan) sebanyak 7 ml. Kultur darah dapat mengisolasi bakteri patogen pada > 20% pasien. Jika hasil kultur darah (+) maka sangat penting untuk menyingkirkan infeksi di tempat lain. Pada semua pasien pneumonia nosokomial harus dilakukan pemeriksaan kultur darah. Kriteria dahak yang memenuhi syarat untuk pemeriksaan apusan langsung dan biakan yaitu bila ditemukan sel PMN > 25 / lapangan pandang kecil (lpk) dan sel epitel < 10 / lpk. Bahan kultur dapat diambil melalui tindakan bronkoskopi dengan cara bilasan, sikatan bronkus dengan kateter ganda terlindung dan bronchoalveolar lavage (BAL). Tindakan lain adalah aspirasi transtorakal. Kultur diambil dari saluran napas bawah (kuantitatif) dan pemeriksaan mikroskopis Perbaikan klinis pada jam ke-48 – 72 (Kieninger, 2009; Wojsyk-Banaszak, 2013).

Pengujian serologis

Peningkatan titer antibodi empat kali lipat dalam uji fiksasi komplemen adalah standar emas diagnostik, sayangnya tidak berguna untuk panduan pengobatan. Di banyak laboratorium, *enzyme linked immunosorbent assays* (ELISA) telah menggantikan tes fiksasi komplemen yang lebih sedikit memakan waktu. Titer antibodi IgM anti *Mycoplasma* positif 9-11 hari dari timbulnya penyakit juga menunjukkan infeksi baru. Reaksi silang dengan adenovirus dan *Legionella pneumophila* telah dijelaskan. Nilai pengukuran *cold agglutinin* terbatas pada anak-anak sekolah yang memiliki nilai prediktif positif untuk *Mycoplasma* dari pemeriksaan cepat uji aglutinin adalah 70%. Pada infeksi *Chlamydomphila pneumoniae* kenaikan IgM diamati setelah 3 minggu dan IgG meningkat setelah 6-8 minggu (Wojsyk-Banaszak, 2013).

Real time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)

RT-PCR dapat digunakan untuk menjelaskan etiologi pneumonia. Keuntungan dari metode ini adalah ketersediaan hasil pada hari yang sama. Namun tidak memberikan informasi tentang sensitivitas bakteri juga tidak tersedia di luar pengaturan penelitian. PCR berbasis pneumolysin telah digunakan untuk mendeteksi *Streptococcus pneumoniae* dalam darah dan cairan pleura dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 95%. Mengukur beban bakteri dengan RT-PCR dapat membantu memprediksi hasil pneumonia ketika pasien dengan viral load > 1000 berada di risiko lebih tinggi untuk sepsis, insufisiensi pernapasan, dan kematian (Wojsyk-Banaszak, 2013).

Foto thoraks

Foto thoraks telah menjadi modalitas tunggal utama pada investigasi infeksi paru sejak penemuannya di akhir abad ke-19, meskipun ada kemajuan dalam modalitas pencitraan. WHO merekomendasikan foto thoraks untuk semua pasien secara klinis didiagnosis dengan pneumonia berat di pusat tersier (Hassen, 2019).

Ada spektrum penampilan radiologis yang konsisten dengan diagnosis klinis dan patologis pneumonia, mulai dari pneumonia rumit (mis. Pneumonia dengan empyema dan necrotising pneumonia), pneumonia sederhana atau tidak rumit (mis. Konsolidasi lobar) hingga perubahan interstitial ringan. Karakteristik pneumonia anak-anak pada foto thoraks umumnya mengasumsikan pendekatan pola berdasarkan karakteristik patologis dan radiologis (Torzillo, 2014).

Pneumonia lobar biasanya dianggap berhubungan dengan infeksi bakteri spesifik seperti *Haemophilus influenzae* tipe b (Hib), *S. pneumoniae* dan *Klebsiella pneumoniae*. Fitur pada foto thoraks adalah konsolidasi non-segmental, homogen didominasi melibatkan satu lobus dengan bronkogram udara (bronkus besar tetap paten dan diisi udara berbeda dengan paru-paru non-aerasi yang berdekatan). Pneumonia multilobar dapat terjadi dengan sejumlah bakteri yang berbeda dan dikaitkan dengan penyakit yang lebih berat (Torzillo, 2014).

Tampilan radiologis bronkopneumonia bervariasi tergantung pada tingkat beratnya penyakit. Penyakit ringan dapat bermanifestasi sebagai

penebalan peribronkial dan ruang udara yang tidak jelas, bidang konsolidasi tidak merata yang melibatkan beberapa lobus mencerminkan penyakit yang lebih parah. Saat konfluen, bronkopneumonia mungkin menyerupai pneumonia lobar. Pneumonia interstitial biasanya dikaitkan dengan infeksi virus seperti virus influenza dan virus syncytial respirasi (RSV) (Torzillo, 2014).



Gambar 2. Foto thoraks yang memperlihatkan infiltrat intersisial pada pneumonia (Torzillo, 2014)



Gambar 3. Foto thoraks yang memperlihatkan konsolidasi lobus kanan bawah pada pneumonia (Torzillo, 2014)

II.1.8. Penatalaksanaan

Dibandingkan dengan CAP, HAP dan VAP lebih cenderung menjadi infeksi yang disebabkan oleh bakteri dan patogen dengan *multidrug resistant* (MDR). Untuk pasien dengan HAP dan VAP, waktu timbulnya pneumonia penting untuk patogen spesifik dan luaran sebagai variabel epidemiologis dan faktor risiko. *Early* onset HAP dan VAP, terjadi dalam empat hari pertama rawat inap, umumnya memiliki prognosis yang lebih baik, dan lebih banyak patogen kemungkinan merupakan bakteri yang sensitif antibiotik. HAP dan VAP onset lambat (lima hari atau lebih dari rawat inap) lebih mungkin disebabkan oleh patogen MDR dan luarannya pada peningkatan mortalitas dan morbiditas pasien (Jiang, 2016).

Menurut pedoman ATS (ATS 2005), keputusan kunci dalam terapi empiris awal adalah apakah pasien memiliki faktor risiko untuk organisme MDR daripada waktu onset HAP / VA. Faktor risiko lain untuk patogen MDR termasuk (Jiang, 2016):

1. Terapi antimikroba dalam 90 hari sebelumnya;
2. Rawat inap saat lima hari atau lebih;
3. Frekuensi resistensi antibiotik yang tinggi di masyarakat atau di unit rumah sakit tertentu;
4. Penyakit dan / atau terapi immunosupresif;
5. Adanya faktor risiko untuk pneumonia terkait perawatan kesehatan (HCAP).

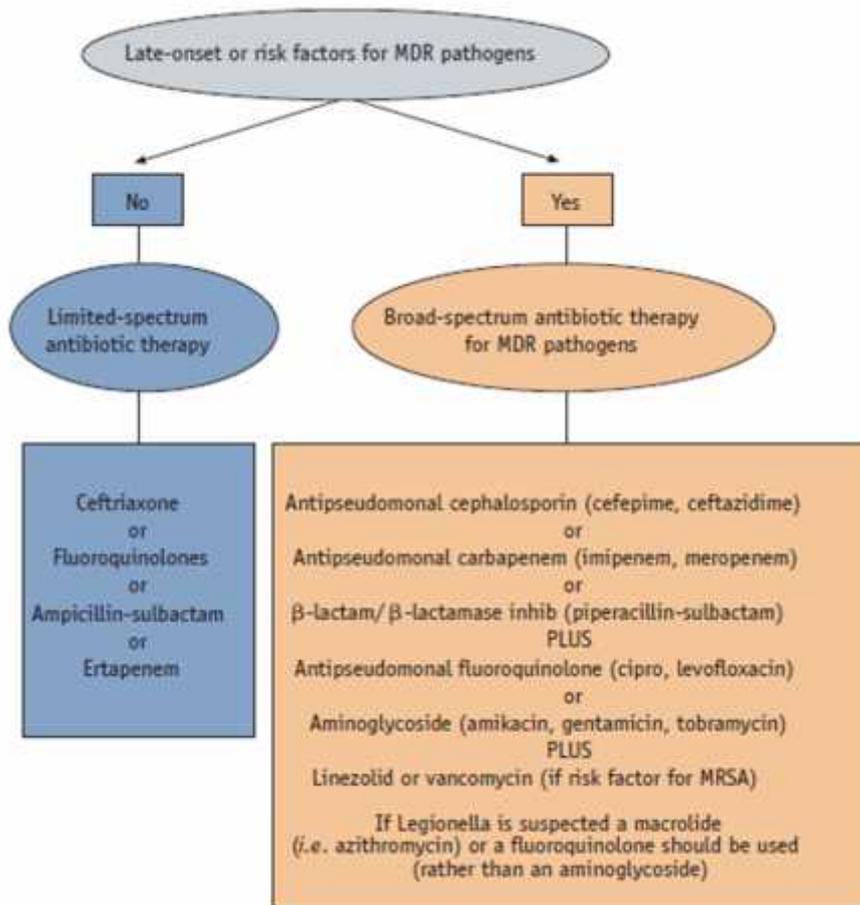
Terapi empiris didefinisikan sebagai penggunaan antibiotik sebelum konfirmasi diagnosis infeksi yang pasti, dan di mana pasien akan menghadapi risiko lebih besar dengan observasi daripada dengan pengobatan (Jiang, 2016).

Faktor independen paling penting yang mempengaruhi mortalitas pada HAP adalah terapi empiris awal yang tidak tepat dan aplikasi antibiotik yang tertunda. Karena itu, diagnosis bakteri HAP / VAP ditegakkan, bahkan ketika bakteri tidak ditemukan dalam sekret pernapasan, ada kebutuhan untuk segera untuk pemberian obat antimikroba spektrum luas. Pemilihan antibiotik empiris inisial harus mencakup kemungkinan bakteri umum, pasien harus dirawat dan diamati untuk tiga hari pertama, dan kemudian keputusan harus dibuat apakah akan melanjutkan atau mengubah ke opsi lain sesuai dengan respon terapeutik. Setelah patogen spesifik, pengobatan harus segera dilakukan diubah menjadi yang sensitif, ditargetkan obat-obatan antimikroba spektrum-sempit (Jiang, 2016).

Pasien PICU harus menerima perlindungan terhadap *Pseudomonas aeruginosa* (aminoglikosida dengan -laktam yang sesuai: piperasilin, ceftazidime atau cefepime) dan dalam bangsal rumah sakit tempat insidensi stafilokokus yang resisten metisilin atau penghasil ESBL basil gram negatif melebihi 5% yakni vankomisin dan karbapenem atau turunan ureidopenicillin ditambah *-laktamase inhibitor* masing-masing harus dimasukkan dalam regimen pengobatan empiris. Pada anak dengan

imunodefisiensi, antijamur harus diberikan. Sesegera organisme penyebab dan kepekaannya diketahui, terapi harus disesuaikan menggunakan agen dari spektrum tersempit yang tersedia. Antibiotik harus diberikan secara intravena dan beralih ke rute oral jika memungkinkan setelah pasien membaik (Wojsyk-Banaszak, 2013).

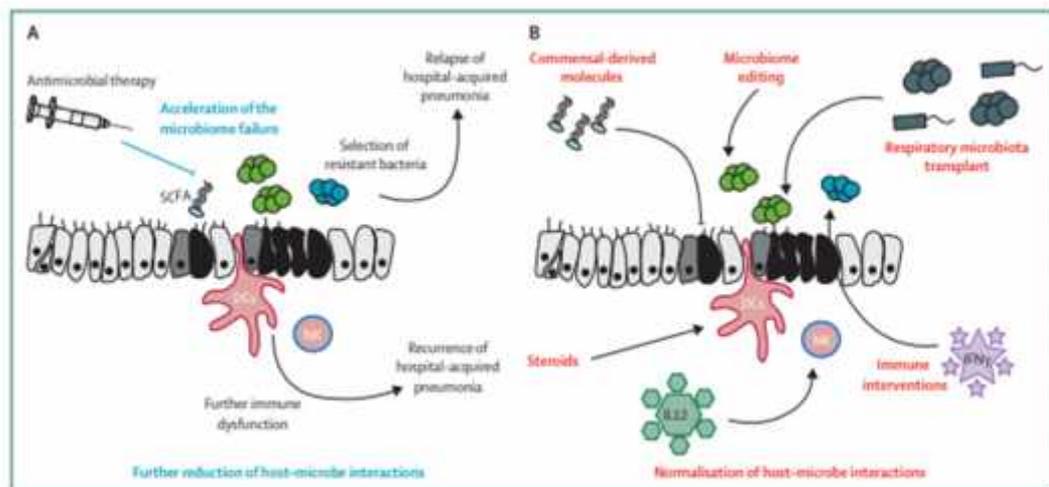
Untuk pasien dengan onset dini HAP dan tidak ada faktor risiko tambahan, terapi awal harus dibatasi dalam spektrum. Pilihan meliputi sefalosporin generasi ketiga, fluoroquinolon, penisilin dengan cakupan gram negatif tetapi tidak ada aktivitas *antipseudomonal* dan karbapenem dengan cakupan gram negatif tetapi tidak ada aktivitas antipseudomonal. Untuk pasien dengan pneumonia onset lambat, atau faktor risiko untuk resistensi multi-obat bakteri, terapi awal harus mencakup terapi kombinasi yang ditargetkan pada basil gram negatif non fermentasi laktosa. Terapi potensial termasuk *antipseudomonal* agen beta-laktam, seperti cefepime, piperacillin / tazobactam, atau meropenem; ditambah aminoglikosida atau fluoroquinolone antipseudomonal, seperti ciprofloxacin. Selain itu, pasien memerlukan perlindungan untuk kemungkinan pneumonia MRSA dengan vankomisin atau linezolid. Spektrum antibiotik kemudian dapat disesuaikan berdasarkan hasil kultur. Namun, data terbaru menunjukkan bahwa resistensi MRSA terhadap vancomycin dan linezolid, berdasarkan peningkatan konsentrasi penghambatan rata-rata untuk agen ini. Masalah yang akan berdampak signifikan pada pengobatan HAP di masa depan (Kieninger,2009).



Gambar 4. Algoritma untuk antibiotik empiris pendekatan untuk HAP dan VAP (Tarsia, 2005).

Durasi terapi optimal untuk VAP adalah pertanyaan lain yang tidak terselesaikan. Chastre dkk, melaporkan studi multicenter membandingkan 8 dan 15 hari terapi antibiotik pada 401 pasien dengan VAP. Kematian dan kekambuhan serupa di kedua kelompok. Pada pasien dengan VAP karena basil gram negatif rejimen pengobatan 8 hari dikaitkan dengan tingkat kekambuhan lebih tinggi (40,6% vs 25,4%). Namun, dalam VAP berulang, strain multiresistant jarang ditemui dengan perawatan yang lebih singkat. Akibatnya, tampak rejimen pengobatan 8 hari dapat diusulkan

dalam VAP yang disebabkan oleh patogen yang bukan nonfermenting basil gram negatif. Pengobatan yang begitu singkat mungkin bisa mengurangi timbulnya resisten patogen (Leroy, 2004).



Gambar 5. Pendekatan saat ini dan yang diusulkan untuk mengobati HAP. (A) Antibiotik terapi mengubah fungsi metabolisme dari microbiome, menyeleksi bakteri resisten, dan menyebabkan kekambuhan HAP. (B) Normalisasi intervensi mikrobioma dan kekebalan tubuh memiliki potensi untuk mengurangi peradangan dan membersihkan patogen yang mematikan. *DC=dendritic cells. NK=natural killer cells. IFN=interferon. IL=interleukin. SCFA=short chain fatty acids* (Roquilly, 2019).

II.1.9. Prognosis

HAP memiliki dampak yang signifikan baik secara medis maupun ekonomi. Secara khusus, pasien ICU dengan VAP mengalami perawatan lebih lama di rumah sakit, lebih mahal untuk dirawat, dan memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi daripada pasien lain. Dalam evaluasi mereka

dari 127 episode VAP di satu lembaga, Warren dkk mengutip kenaikan biaya per episode VAP. Mungkin yang lebih penting, VAP dalam penelitian ini dikaitkan dengan angka kematian keseluruhan 32%, dibandingkan 11% pada pasien yang tidak memiliki VAP. Statistik yang menakutkan ini memberikan urgensi pada upaya berkelanjutan untuk membantu rumah sakit dan penyedia layanan kesehatan mengurangi dampak HAP. Strategi yang berhasil fokus pada implementasi pedoman pengobatan berbasis bukti, bundel pencegahan VAP, dan inisiatif pendidikan staf. Otoritas rumah sakit dapat menurunkan tingkat angka kematian melalui penggunaan pedoman pengobatan untuk pneumonia nosokomial yang fokus pada terapi empiris awal yang menargetkan organisme dan sensitivitas yang dikenal lazim di institusi mereka (Kieninger, 2009).

Kolonisasi orofaringeal atau lambung dengan basil gram negatif diikuti oleh aspirasi yang terkontaminasi sekresi adalah hipotesis patogenik terkemuka dalam VAP. Peran pencegahan VAP juga penting untuk memastikan semua pasien menerima terapi yang dikenal efektif. Komponen utama dari mencakup arahan untuk posisi semirecumbent, pengisapan sekresi subglottic, kebersihan tangan perawat yang tepat, dan perawatan sirkuit ventilator. Pemahaman tentang patofisiologi dan mikrobiologi lokal penyakit merupakan faktor penting dalam pencegahan, diagnosis, dan perawatan. Terapi antibiotik yang cepat dan efektif diperlukan untuk memastikan perawatan yang memadai. Pedoman praktek berbasis bukti dan program pendidikan dapat membantu

mengurangi baik medis maupun ekonomi akibat dampak pneumonia nosokomial (Kieninger, 2009; Leroy, 2004).

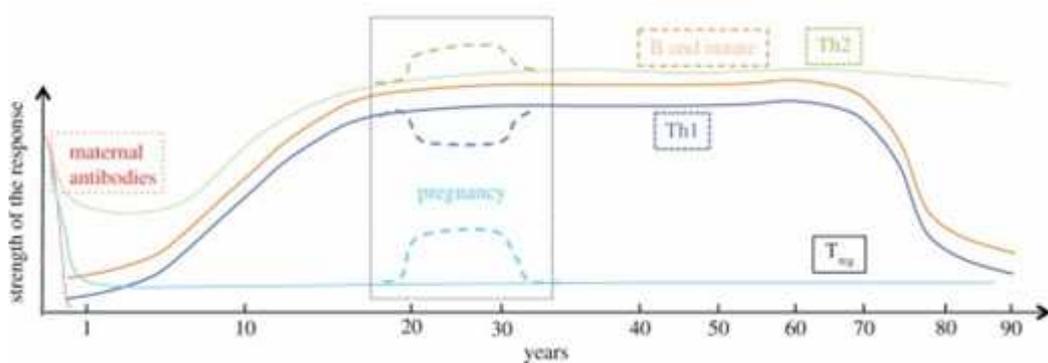
II.1.10. Faktor Resiko HAP

Ada beberapa faktor resiko yang berhubungan dengan kejadian HAP pada anak, antara lain:

II.1.10.1. Umur

Banyak faktor risiko dapat mendukung atau berkontribusi pada perkembangan HAP. Sistem kekebalan bawaan memberikan garis pertahanan awal terhadap patogen yang menyerang. Sel-sel yang terlibat adalah neutrofil, monosit, makrofag, dan sel dendritik, yang semuanya berinteraksi dengan sistem imun adaptif. Sel-sel ini berkembang dan matang selama kehidupan janin, tetapi pada waktu yang berbeda, dan fungsi semua komponen imunitas bawaan lemah pada bayi baru lahir dibandingkan dengan kehidupan selanjutnya (Simon, 2015).

Sistem kekebalan tubuh secara bertahap matang selama masa bayi. Perlindungan dini yang kritis terhadap banyak penyakit menular yang sebelumnya dialami oleh ibu diberikan oleh antibodi IgG pasif yang ditransfer dari ibu secara transplasenta dan dalam susu. Setelah itu menghilang, anak-anak menjadi lebih rentan terhadap infeksi, meskipun pada saat itu lebih baik dipersenjatai dengan sistem kekebalan bawaan dan adaptasi yang matang. Anak-anak mungkin masih mendapatkan infeksi virus, bakteri dan parasit yang harus dilawan dan dikendalikan oleh respon imun (Simon, 2015).



Gambar 6. Grafik skematis dari berbagai respons imun terhadap selama masa hidup individu (Simon, 2015).

Penelitian Gamal dkk, mengungkapkan bahwa 44% pasien memperoleh HAP kurang dari 12 bulan. Temuan yang sama dicatat oleh penelitian yang dilakukan oleh Khaled Amro, di rumah sakit rujukan Jordan Selatan di mana 34,4% dari pasien yang terdaftar dengan HAP berusia kurang dari satu tahun. Hal ini membuktikan bahwa HAP sering terjadi pada anak usia kurang dari 1 tahun.

Perkembangan kekebalan terus terjadi sampai setidaknya usia 5 tahun yang ditunjukkan oleh peningkatan persentase sel T CD4 + dan CD8 + dan penurunan persentase sel CD4 + T naif. Lebih lanjut, pematangan sistem kekebalan ini dikaitkan dengan penurunan regulasi respon imun bawaan pro-inflamasi yang bergantung pada usia selama 5 tahun pertama kehidupan, sebuah pengamatan yang dikaitkan dengan penurunan persentase sel T regulator (Produksi CD4 + CD25 + FoxP3 +) dan IL-10 oleh leukosit darah tepi. Penemuan bahwa sel-T memori secara progresif meningkat dengan bertambahnya usia, bersamaan dengan penurunan persentase sel-T naif, menunjukkan bahwa perkembangan

sistem kekebalan yang substansial terus berlanjut selama 5 tahun pertama kehidupan dan terjadi pada tingkat yang sama pada populasi perkotaan dan pedesaan (Teran R, 2011).

II.1.10.2. Jenis Kelamin

Jenis kelamin memiliki dampak besar pada hasil dari berbagai penyakit menular, mulai dari awal kehidupan. Secara keseluruhan, angka morbiditas dan mortalitas lebih tinggi pada pria daripada wanita sepanjang hidup. Selama masa bayi dan masa kanak-kanak, peningkatan kerentanan dan keparahan penyakit menular untuk laki-laki menyebabkan distribusi yang tidak merata ini ke tingkat yang besar. Pada manusia, perempuan dilaporkan meningkatkan respons imun humoral dan seluler yang lebih kuat terhadap infeksi atau stimulasi antigenik daripada laki-laki. Tingkat kekebalan yang meningkat ini dapat bermanfaat dalam perlindungan terhadap, dan pembersihan, proporsi patogen (Muenchhoff, 2014).

Jauh sebelum puncak hormon seks pada masa remaja, ada lonjakan steroid seks yang berselang selama masa bayi, sering disebut sebagai minipubertas. Selain peran mereka dalam reproduksi dan diferensiasi seksual, hormon seks juga memengaruhi respons imun. Secara khusus, testosteron, progesteron, dan estradiol memodulasi fungsi limfosit, sel dendritik dan makrofag, dengan mengikat reseptor spesifik dan kemudian mengikat elemen respon hormon di daerah promotor. Sebagai contoh, testosteron telah terbukti memiliki efek immunosupresif

keseluruhan mengurangi interferon (IFN) dan sekresi interleukin 4 dalam sel T sedangkan estrogen dapat meningkatkan respon imun seluler Th1 pada dosis rendah dan meningkatkan respon Th2 dan imunitas humoral pada konsentrasi yang lebih tinggi (Muenchhoff, 2014).

Penelitian Gamal dkk, mengungkapkan bahwa 76 % dari mereka merupakan laki-laki sedangkan perempuan mewakili 24%, yang mengangkat pertanyaan apakah laki-laki lebih rentan terhadap perkembangan penyakit dan lebih rentan terhadap penyakit kritis. Anak laki-laki mewakili 57% dari total jumlah pasien yang terdaftar oleh Srinivasan et al. di pusat perawatan anak tersier. Studi lain dilakukan oleh Martinbiancho et al. juga mencatat insiden HAP yang lebih tinggi di antara (pria 63%) (Gamal, 2012).

II.1.10.3. Status gizi gizi buruk dengan obesitas

Meningkatnya insiden dan tingkat beratnya infeksi pada anak-anak kurang gizi sebagian besar disebabkan oleh penurunan fungsi kekebalan tubuh, produksi yang terbatas dan / atau kapasitas fungsional yang berkurang dari semua komponen seluler sistem kekebalan. Pneumonia adalah salah satu penyebab kematian terpenting pada anak di bawah usia lima tahun di negara berkembang. Hingga dua pertiga anak kurang gizi yang dirawat di rumah sakit didiagnosis menderita pneumonia. Meskipun ketersediaan antibiotik, angka kematian dan morbiditas tetap tinggi. Pneumonia umum terjadi pada anak-anak yang kekurangan gizi dan

sering dikaitkan dengan hasil yang fatal, terutama pada anak-anak di bawah 24 bulan. Studi secara konsisten melaporkan risiko mortalitas dua hingga tiga kali lipat lebih besar dalam kasus pneumonia yang berhubungan dengan kekurangan gizi (Elsayh, 2013).

Secara keseluruhan, 77% populasi penelitian Shahunja dkk. memiliki malnutrisi berat. Penelitian tersebut menjelaskan bahwa keadaan malnutrisi berat sangat berhubungan dengan kejadian pnemonia nosokomial dengan nilai $P=0,03$. Telah diamati bahwa kekurangan gizi memainkan peran penting dalam perkembangan infeksi nosokomial. Anak-anak dengan malnutrisi berat mengalami depresi yang dimediasi sel serta respons imun humoral, dan mereka lebih rentan terhadap infeksi. Selain itu, status gizi yang buruk ini juga dikaitkan dengan pneumonia nosokomial dan menyebabkan dukungan nutrisi dini untuk pasien yang sakit kritis. Pemberian makanan enteral dapat membantu mempertahankan penghalang epitel dan mencegah pneumonia yang disebabkan oleh translokasi atau migrasi bakteri melintasi penghalang epitel gastrointestinal. Beberapa peneliti telah mendalilkan bahwa pemberian makanan enteral dengan pH tinggi melalui tabung lambung oral dapat meningkatkan kolonisasi lambung, volume, tekanan, refluks, dan pneumonia. Mempertahankan pasien dalam posisi tegak tampaknya mengurangi frekuensi refluks lambung. Selain itu, perawatan harus dilakukan untuk mencegah kontaminasi pemberian makanan enteral, dan kewaspadaan diperlukan untuk pemberiannya (Shajunja, 2016).

Obesitas juga diidentifikasi sebagai faktor risiko independen infeksi nosokomial seperti pneumonia, *Clostridium difficile colitis*, bakteremia dan infeksi luka. Penyebab peningkatan risiko infeksi pada obesitas beragam. Meskipun kerentanan meningkat untuk penyakit penyerta seperti diabetes tipe 2, obesitas berhubungan dengan sintesis sitokin yang berubah, respons antigen yang berkurang, dan fungsi sel pembunuh alami, sel dendritik, dan makrofag yang berkurang. Gangguan integritas jaringan limfoid oleh akumulasi lemak dan perubahan sekresi adipositokin seperti leptin atau adiponektin telah disebutkan untuk menjelaskan disfungsi kekebalan pada pasien obesitas (Dobner J, 2018).

Stres dan inflamasi yang terus-menerus dalam jaringan adiposa dapat menyebabkan apoptosis adiposit dan pelepasan mediator kemotaktik, yang mengakibatkan infiltrasi leukosit inflamasi. Leukosit inflamasi dalam jaringan adiposa selanjutnya mengabadikan keadaan disfungsional yang disebabkan oleh hipertrofi adiposit dengan memproduksi resistin dan IL-1, sedangkan adiposit hipertrofik dan makrofag meningkatkan sekresi TNF-, IL-6, dan protein kemoatraktan monosit-1. Integritas arsitektur jaringan kekebalan sangat penting untuk pembentukan dan pematangan leukosit yang tepat karena sel-sel di dalam jaringan ini menyediakan interaksi kritis dengan leukosit yang berkembang untuk memastikan fungsionalitas. Menariknya, obesitas telah terbukti meningkatkan kandungan adiposa jaringan limfoid primer, sehingga mengubah lingkungan seluler dengan mengganggu integritas jaringan. Dengan demikian, adiposit di sumsum tulang telah terbukti menekan

hematopoiesis. Obesitas juga secara tidak proporsional mempengaruhi rasio garis keturunan progenitor yang dihasilkan di sumsum tulang (Andersen CJ, 2016).

II.1.10.4. Lama perawatan

Waktu kritis rata-rata untuk perkembangan VAP setelah intubasi endotrakeal dan ventilasi mekanik adalah 2-3 hari. Pasien biasanya mengalami demam, perubahan suara bronkial, jumlah sel darah putih berkurang, perubahan dahak, dan organisme penyebab sering diidentifikasi. 5 hari awal ventilasi mekanis adalah waktu yang paling kritis untuk perkembangan VAP, dengan durasi rata-rata 3,3 hari antara intubasi dan perkembangan VAP. Penelitian lain di India baru-baru ini melaporkan bahwa basil Gram-negatif non-fermentatif adalah organisme yang dominan, diikuti oleh genus *Pseudomonas* dan *Klebsiella*. Dalam studi ini, *S. aureus* mengurangi prevalensi dari 50% menjadi 34,9% antara 2011 dan 2013, tetapi antara 2012 dan 2013 *Enterococci* yang resisten terhadap vankomisin meningkat dari 4,3% menjadi 8,3%, sementara resistensi metisilin di antara *S. aureus* melebihi 50% pada 2013 (Sartelli, 2018; Alfaray, 2019).

II.1.10.5. Pemberian obat-obatan

Para peneliti sebelumnya menyatakan penggunaan Steroid sebagai faktor risiko signifikan untuk HAP. Sebuah studi sebelumnya menunjukkan bahwa terapi antasid meningkatkan risiko untuk HAP sekitar 30%, hubungan ini penting untuk penggunaan inhibitor pompa proton (PPI).

Sebuah studi kohort oleh Nicolas Sanchez dkk. mengidentifikasi beberapa prediktor HAP penggunaan sedatif, dan penggunaan antibiotik amoxicillin-clavulanate. Antibiotik dapat memfasilitasi kejadian kolonisasi, terutama antibiotik yang aktif terhadap Streptococcus di orofaring dan bakteri anaerob di saluran pencernaan. Sebagai contoh, pemberian antibiotik golongan penisilin mempengaruhi flora normal di orofaring dan saluran pencernaan. Sebagaimana diketahui Streptococcus merupakan flora normal di orofaring melepaskan bacterocins yang menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif. Pemberian penisilin dosis tinggi akan menurunkan sejumlah bakteri gram positif dan meningkatkan kolonisasi bakteri gram negatif di orofaring (Magno, 2009).

II.1.10.6. Tindakan medis

Aspirasi mikro memainkan peran sentral dalam patogenesis HAP di antara pasien sakit kritis terutama yang menderita pemberian makan via nasogastrik dan ventilasi mekanik. Orofaring pasien rawat inap menjadi tempat bakteri gram negatif aerob dalam beberapa hari masuk. Oleh karena itu, HAP disebabkan terutama oleh basil Gram-negatif. Dalam 12 jam setelah intubasi, biofilm terbentuk di sekitar tabung endotrakeal yang mengandung bakteri dalam jumlah besar yang dapat disebarkan paru-paru yang diinduksi ventilator. Biofilm ini dapat menjadi lepas selama pengisapan, atau reposisi tabung endotrakeal. Gangguan pembersihan mukosiliar dengan cedera mukosa dan disfungsi glotis yang terkait dengan intubasi berkepanjangan semakin memperburuk risiko VAP dengan re-intubasi (Gamal, 2012).

Pneumonia nosokomial pada populasi penelitian Shahunja dkk. mungkin dihasilkan dari aspirasi bakteri dari orofaring atau lambung ke dalam trakeobronkial. Kira-kira 45% dari individu sehat mengalami aspirasi selama tidur, dan aspirasi lebih sering pada pasien dengan penyakit yang memerlukan rawat inap. Pneumonia terkait ventilasi mekanik mungkin menjadi penyebab lain dari pneumonia nosokomial karena sangat umum pada populasi anak di ICU, tetapi tingkat perkembangan infeksi nosokomial pada pasien dengan ventilasi mekanis sangat dapat diabaikan karena penggunaan CPAP seperti *buble* CPAP, yang secara signifikan mengurangi kebutuhan ventilasi mekanik (Shahunja, 2016).

Pada penelitian tersebut juga dijelaskan terhadap penggunaan kanula intravena sebagai faktor risiko independen dengan nilai $P=0,016$ untuk mengembangkan infeksi nosokomial yakni pneumonia. Kanula intravena memberikan ruang pada kulit, memungkinkan masuknya organisme, serta tempat terlindung untuk pertumbuhan bakteri yang terlindung dari pertahanan kekebalan oleh biofilm trombosit, fibrin, dan lendir bakteri. Risiko lebih besar dengan meningkatnya durasi, saluran pusat dan multilumen, dan teknik pemasangan atau perawatan saluran yang buruk, yang dapat menyebabkan infeksi pada lokasi penusukan (Shahunja, 2016).

Peralatan yang terkontaminasi dan kebersihan yang buruk yang merupakan fenomena umum di sebagian besar rumah sakit dengan sumber daya yang terbatas. Tanda-tanda kontaminasi muncul dengan

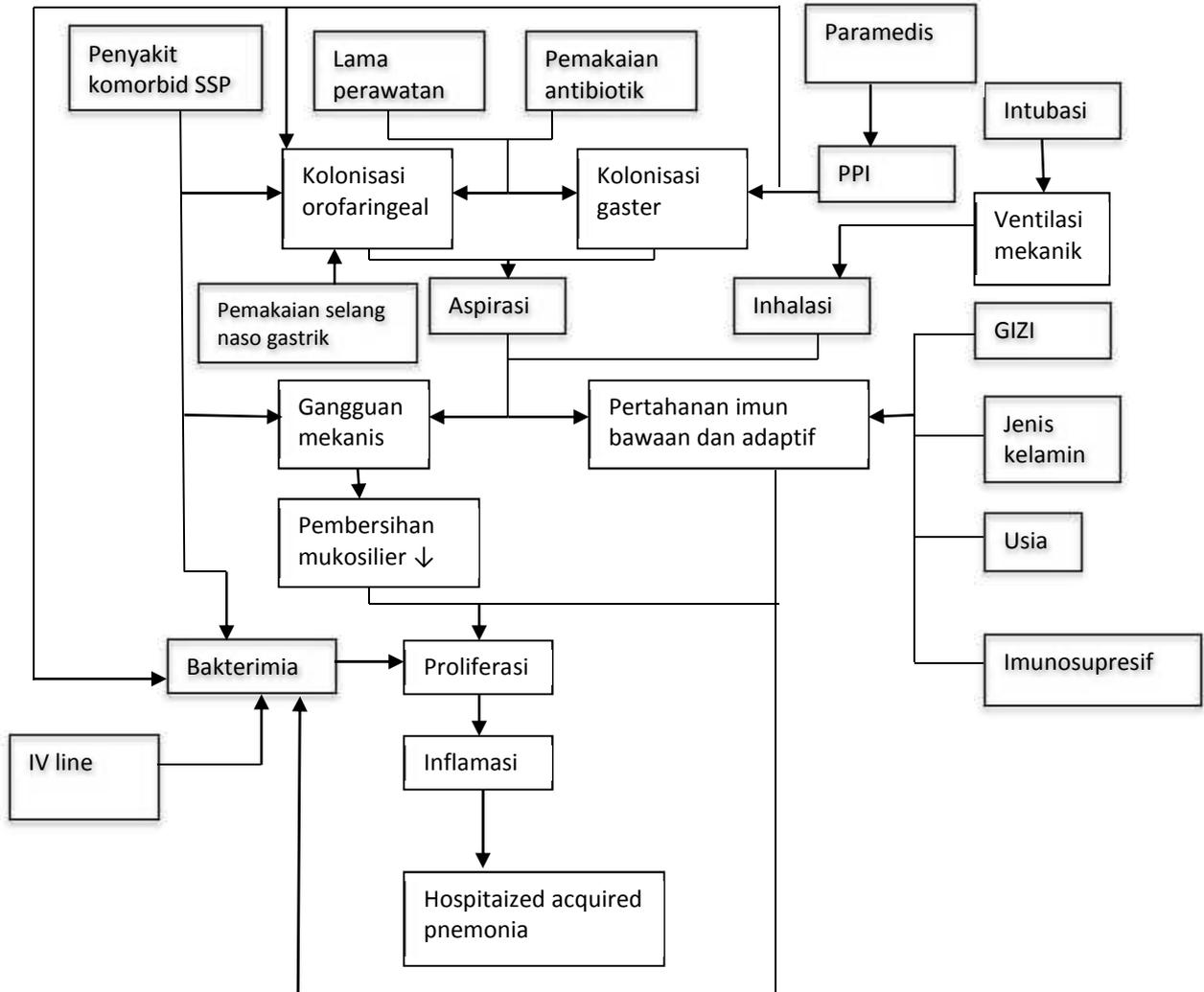
cepat setelah konsumsi nutrisi khusus dan kemungkinan disebabkan oleh gastrooesophagus reflux yang memicu peningkatan risiko kolonisasi orofaringeal. Kontaminasi semacam itu mungkin lebih memicu adhesi bakteri pada epitel, dan dengan demikian, berkembangnya pneumonia (Baba-Moussa, 2013).

II.1.10.7. Komorbiditas

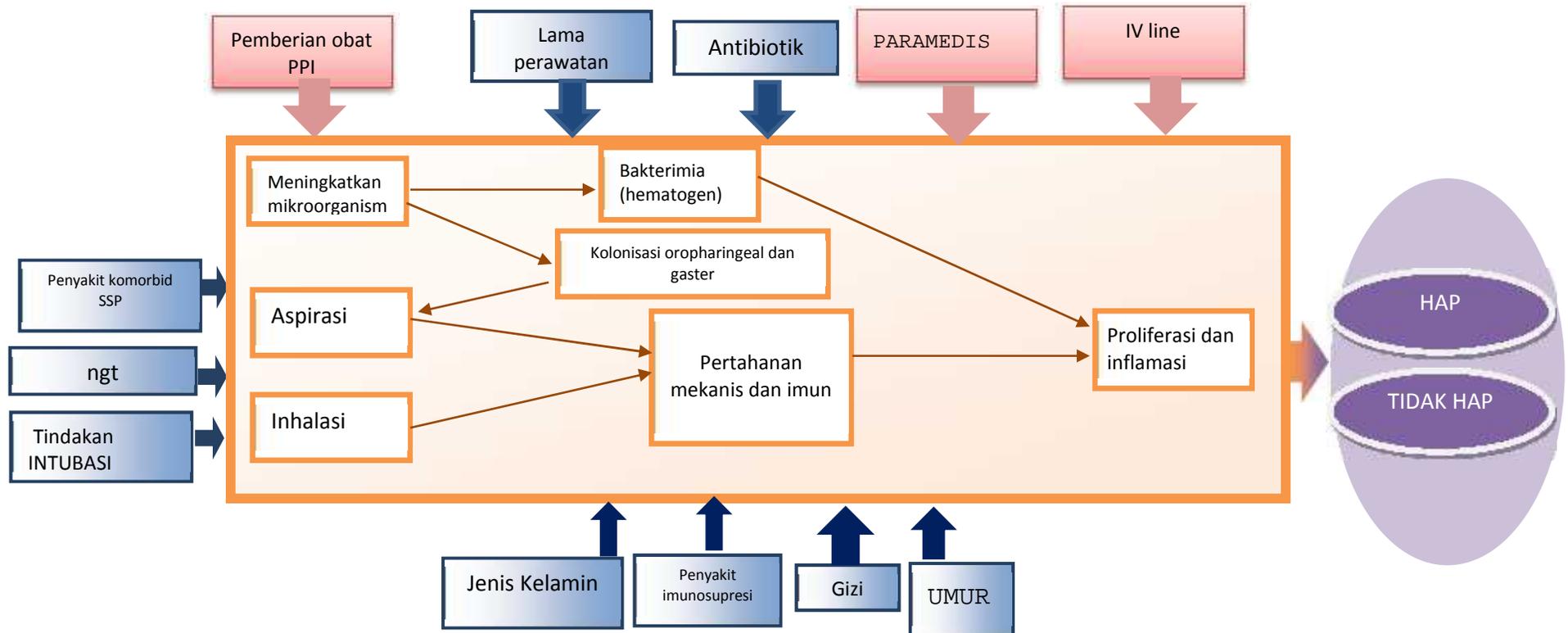
Kondisi komorbiditas juga dikaitkan dengan peningkatan risiko HAP pada anak-anak. Ortega dkk. melaporkan hampir dua kali lipat peningkatan risiko pneumonia pada anak-anak dengan banyak kondisi komorbiditas, yang mirip dengan penelitian sebelumnya di keduanya orang dewasa dan anak-anak. Hasil ini tidak mengejutkan diberikan bahwa beberapa kondisi komorbiditas (seperti obesitas) berhubungan dengan peradangan sistemik, yang menyebabkan status defisiensi imun. Jelas, ini tidak sedramatis yang diharapkan dalam pasien yang menerima kemoterapi untuk keganasan, tetapi perubahan dalam metabolisme telah terbukti mempengaruhi morbiditas dan mortalitas pada pasien pediatrik (Ortega, 2014)

Penyakit SSP dapat menekan refleks batuk, merusak mekanisme menelan dan mempengaruhi pola pernapasan. Semua perubahan ini memfasilitasi akses mikroorganisme ke saluran udara yang lebih rendah. Anemia sering terjadi pada pasien rawat inap dan dikaitkan dengan hipoksia, yang merupakan predisposisi infeksi nosokomial. (Magno, 2009; Sopena, 2013)

II.2 KERANGKA TEORI



BAB III . KERANGKA KONSEP



KETERANGAN :

- | | |
|---------------------|------------------------------|
| Variabel Bebas | Hubungan Variabel Bebas |
| Variabel Antara | Hubungan Variabel Antara |
| Variabel Tergantung | Hubungan Variabel Tergantung |
| Variabel Moderator | Hubungan Variabel Moderator |