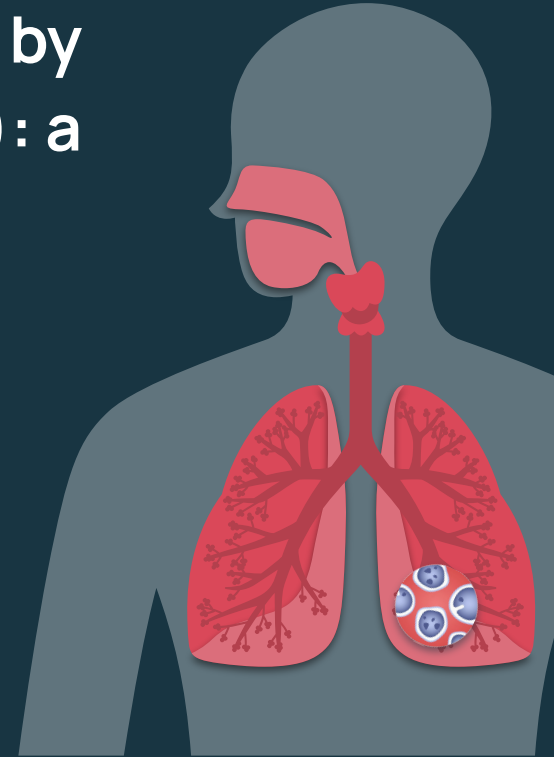


Decreasing mRNA HMGB1 expression in *Klebsiella pneumoniae* infection treated by Miana (*Coleus scutellarioides* (L.) Benth): a cohort experimental study

Dokter Pembimbing : Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp.P, FISR, FAPSR.

Disusun Oleh : Delvika Putri Aulia Nur'ashifa - 2019730021



PENDAHULUAN

- Pneumonia adalah salah satu penyakit menular yang paling umum dan dapat disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur dan parasit.
- Pneumonia di Indonesia sering disebabkan oleh infeksi bakteri gram negatif, antara lain *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* dan *Pseudomonas aeruginosa*
- Imunitas sistemik berperan penting pada tahap awal infeksi ketika sistem kekebalan tubuh mengenali patogen melalui pelepasan HMGB1
- Sel-sel mati dan makrofag akan melepaskan HMGB1 yang selanjutnya akan menginduksi pelepasan sitokin proinflamasi
- Ekstrak tanaman miana menunjukkan efek penghambatan yang kuat pada proses inflamasi pada model hewan
- Tujuan : menguji pengaruh ekstrak daun miana terhadap ekspresi mRNA HMGB1 pada tikus yang diuji *Klebsiella pneumoniae*

Bahan dan Metode

- Percobaan menggunakan studi kohort menggunakan tikus Balb/c usia 10 minggu dan BB 30-35 gram
- Tikus keadaan sehat dan tidak cacat
- Tikus ditempatkan dalam kandang dg ukuran yang memadai dan dipelihara pada suhu 28 derajat C dan kelembaban relatif 40-60%
- Setelah terinfeksi *K.pneumoniae* tikus dibagi dalam 4 kelompok.
 1. Air sulingan / air aquades
 2. Diobati miana
 3. Levofloxacin
 4. Levofloxacin + miana

ANALISIS STATISTIK

- Uji saphiro-wilks
- Teknik analisis statistik : uji anova untuk membandingkan perbedaan numerik masing-masing kelompok
- Dipasangkan T-Tes dan mandiri T-Tes untuk membandingkan ekspresi mRNA HMGBQ dr masing-masing kelompok
- Nilai $P < 0,05$ = signifikan

HASIL

Table 1

mRNA HMGB1 expression after administration of Miana leaf extract and levofloxacin in mice induced by *Klebsiella pneumoniae*.

Group	mRNA HMGB1 expression (fc)	P
Before infection	5.51	
Infection	9.64	< 0.05*
A1 placebo	14.99	< 0.05**
A2 Miana	13.95	< 0.05***
A3 levofloxacin	6.44	< 0.05****
A4 levofloxacin + Miana	5.59	< 0.05*****

*Comparison of before infection vs. infection.

**Comparison of placebo vs. infection.

***Comparison of Miana alone vs. infection.

****Comparison of placebo or Miana alone vs. levofloxacin.

*****Comparison of placebo or Miana alone vs. levofloxacin + Miana.

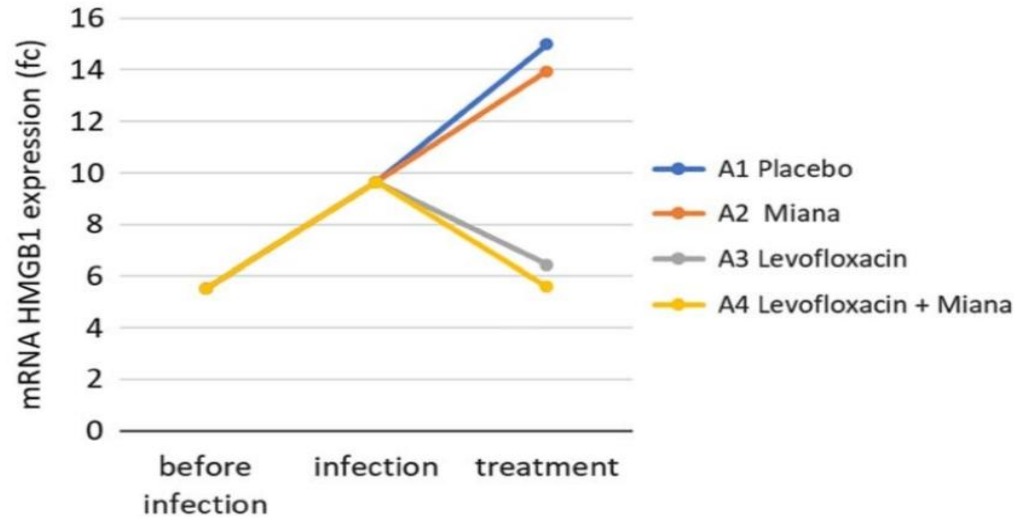


Figure 1. The dynamics of mRNA HMGB1 expression before and during infection and after treatment. HMGB1, high mobility group box 1.

DISKUSI

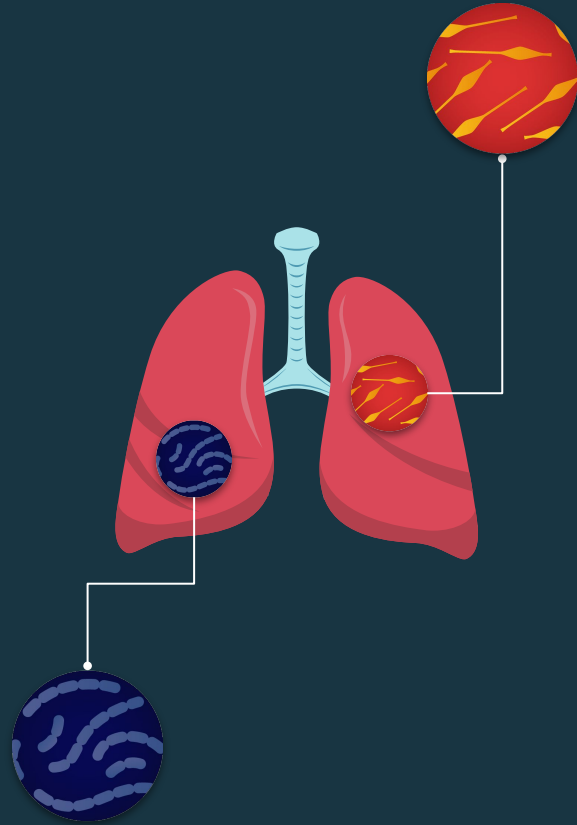
- Pneumoniae disebabkan oleh *K.pneumoniae* yang mengacu pada peradangan parenkim paru akibat infeksi mikroorganisme
- HMGB1 adalah biomarker independent untuk pneumoniae, HMGB1 berperan sebagai patogen dalam kerusakan paru-paru akibat hipoksia
- Dalam penelitian ini terjadi peningkatan kadar mRNA HMGB1 pada tikus setelah diuji *K.pneumoniae*
- Berbagai obat herbal diketahui dapat meningkatkan respon imun pada tingkat molekuler. Salah satunya miana (*Coleus scutellarioides* L, Benth yang merupakan tanaman herbal asal daerah tropis yang dapat hidup bertahun-tahun, bentuk dan warna daunnya bermacam-macam
- Ekstrak daun miana mengandung berbagai senyawa seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin dan terpenoid.

- Pada penelitian ini , perbedaan peningkatan ekspresi mRNA HMGB1 pada tikus yang diberi plasebo lebih besar dibandingkan pada tikus yang diberi miana. Hal ini disebabkan adanya efek proinflamasi dan antioksidan dari senyawa flavonoid yang terkandung dalam ekstrak daun miana.
- Pada tikus yang diberi antibiotik levofloxacin, terjadi penurunan ekspresi mRNA HMGB1 yang signifikan. Penurunan ekspresi mRNA HMGB1 diperkuat ketika pemberian antibiotik dikombinasikan dengan ekstrak daun miana.
- Dalam penelitian ini, hal ini menghasilkan efektivitas dalam mengurangi ekspresi mRNA HMGB1 dengan pemberian kombinasi Miana dan levofloxacin dibandingkan dengan Miana atau levofloxacin saja.
- Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa meskipun penekanan ekspresi mRNA HMGB1 setelah pemberian Miana saja lebih kuat dibandingkan plasebo, namun tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik.

SIMPULAN

- Terdapat perbedaan yang signifikan pada ekspresi mRNA HMGB1 pada tikus yang menerima miana setelah terinfeksi *K.pneumoniae* dibandingkan dengan perawatan yang sama tanpa miana.
- Tikus Balb/c yang menerima miana memiliki ekspresi mRNA HMGB1 yang lebih rendah dibandingkan tikus yang menerima plasebo
- Pemberian antibiotik levofloxacin pada tikus yg terinfeksi *K.pneumoniae* mengurangi ekspresi mRNA HMGB1 ke tingkat yang lebih rendah dibandingkan yang menerima plasebo atau miana.
- Pemberian antibiotik levofolksasin mengurangi rata-rata ekspresi mRNA HMGB1 dan pengobatan dioptimalkan dengan penambahan ekstrak daun miana.

TERIMA KASIH



JOURNAL READING
A RANDOMIZE, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER TRIAL
COMPARING EFFICACY AND SAFETY OF
IMPENEM/CILASTATIN/RELEBACTAM VERSUS
PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IN ADULTS WITH HOSPITAL-
ACQUIRED OR VENTILATOR-ASSOCIATED BACTERIAL
PNEUMONIA (RESTORE-IMI 2 STUDY)



Pembimbing :
dr. Rosa Marlina, Sp.P

Oleh :
Afra Anissa
2019730005

KEPANITERAAN KLINIK STASE PENYAKIT DALAM
RUMAH SAKIT ISLAM JAKARTA SUKAPURA KELAPA GADING
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA
PERIODE 22 APRIL – 30 JUNI 2024

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW atas berkah, rahmat serta hidayah yang telah diberikan kepada penulis. Dengan segala keterbatasan dan upaya, penulis dapat menyelesaikan tugas journal reading yang berjudul “A Randomize, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy And Safety Of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam In Adults With Hospital-Acquired Or Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia (Restore-IMI 2 Study)” sebagai bentuk untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan Kepaniteraan Klinis Departemen Penyakit Dalam di Rumah Sakit Islam Jakarta Sukapura Kelapa Gading.

Terima kasih penulis ucapkan kepada pembimbing dr. Rosa Marlina, Sp.P, untuk bimbingan, arahan, serta motivasi kepada penulis. Semoga journal reading ini dapat bermanfaat kepada penulis dan bagi pembaca pada umumnya.

Penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan dalam penulisan journal reading ini. Hal tersebut dikarenakan keterbatasan pengetahuan serta pengalaman yang penulis miliki. Semoga segala keterbatasan dan kekurangan yang penulis miliki dapat disempurnakan dimasa yang akan datang.

Jakarta, 28 Mei 2024

Afra Anissa

Daftar Isi

<i>Kata Pengantar</i>	<i>i</i>
A. Identitas Jurnal.....	1
B. Abstrak.....	1
C. Pendahuluan.....	3
D. Metode	3
E. Hasil Penelitian	6
F. Diskusi	8
G. Kesimpulan	9
Lampiran.....	10

A. Identitas jurnal

Judul	: <i>A Randomize, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy And Safety Of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam In Adults With Hospital-Acquired Or Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia (Restore-IMI 2 Study).</i>
Penulis	: Ivan Titov, Richard G. Wunderink, Antoine Roquilly, Daniel Rodríguez Gonzalez, Aileen David-Wang, Helen W. Boucher, Keith S. Kaye, Maria C. Losada, Jiejun Du, Robert Tipping, Matthew L. Rizk, Munjal Patel, Michelle L. Brown, Katherine Young, Nicholas A. Kartsonis, Joan R. Butterson, Amanda Paschke, and Luke F. Chen.
Penerbit	: Infectious Diseases Society of America
Tahun terbit	: 2021

B. Abstrak

Latar belakang: Saat imipenem dikombinasikan dengan relebactam, ia memberikan efek antibakteri yang luas, diantaranya adalah dalam melawan patogen gram-negatif yang resisten terhadap carbapenem. Oleh karena itu peneliti ingin mengevaluasi efikasi dan keamanan Imipenem/Cilastatin/Relebactam dalam mengobati HABP/VABP.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian acak, terkontrol, *double-blind* fase 3. Pasien dengan HABP/VABP dibagi dalam 2 grup (secara acak, dengan perbandingan 1:1), yaitu kelompok penerima Imipenem/Cilastatin/Relebactam (500mg/500mg/250mg) atau Piperacillin/Tazobactam (4g/500mg), iv setiap 6 jam selama 7-14 hari. Penilaian *Primary end-point* dilakukan pada hari ke-2 untuk mortalitas pada populasi MITT. *Secondary end-point* adalah respon klinis yang dinilai pada hari ke 7-14 setelah menyelesaikan terapi.

Hasil: Dari 537 partisipan, 264 diantaranya mendapat Imipenem/Cilastatin/Relebactam. Sedangkan 267 diantaranya mendapat Piperacillin/Tazobactam; (48,6%) mengalami HABP/VABP, (47,5%) memiliki Skor APACHE II ≥ 15 , (24,7%) mengalami gagal ginjal sedang-berat, (42,9%) berusia ≥ 65 tahun, (66,1%) berada di ICU. Patogen yang paling umum ditemukan adalah *Klebsiella pneumonia* (25,6%), dan *Pseudomonas aeruginosa* (18,9%). Imipenem/Cilastatin/Relebactam superior terhadap Piperacillin/Tazobactam ($p < 0,001$) untuk kedua *end-point*: mortalitas hari ke-28 ditemukan 15,9% pada kelompok Imipenem/Cilastatin/Relebactam dan 21,3% pada kelompok Piperacillin/Tazobactam. Perbaikan respon klinis pada *Follow-up* ditemukan 61% pada kelompok Imipenem/Cilastatin/Relebactam dan 55,8% pada kelompok Piperacillin/Tazobactam. Efek samping yang serius hingga berat ditemukan 26,7% pada kelompok Imipenem/Cilastatin/Relebactam dan 32% Piperacillin/Tazobactam. Munculnya efek samping sampai pemberhentian pengobatan ditemukan 5,6% pada kelompok Imipenem/Cilastatin/Relebactam dan 8,2% pada kelompok Piperacillin/Tazobactam. Efek samping pengobatan (non-fatal) ditemukan 11,7% pada kelompok Imipenem/Cilastatin/Relebactam dan 9,7% pada kelompok Piperacillin/Tazobactam.

Simpulan: Imipenem/Cilastatin/Relebactam merupakan pilihan pengobatan yang tepat untuk bakteri gram-negatif HABP/VABP, termasuk pada pasien kritis dan risiko tinggi.

C. Pendahuluan

HABP/VABP

HABP (*Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia*) dan VABP (*Ventilator-Acquired Bacterial Pneumonia*) merupakan infeksi nosocomial terumum ditemukan yang berkaitan dengan mortalitas yang tinggi. Angka mortalitas akan meningkat pada HABP/VABP karena patogen resisten antibiotik (contohnya *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap banyak obat dan memproduksi enterobacterales).

Antibiotik

Carbapenem merupakan pilar terapi HABP/VABP, tetapi munculnya resistensi terhadap antibiotik ini menyebabkan diperlukannya pilihan terapi baru diperlukan. Ketidakpekaan pengobatan terhadap carbapenem dapat diatasi dengan mengkombinasikan carbapenem dengan β -laktamase inhibitor.

D. Metode

Desain penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian acak, terkontrol, *double-blind* fase 3, dan *non-inferiority* dalam mengevaluasi IMI/REL dengan PIP/TAZ dalam mengobati HABP/VABP.

Partisipan

Kriteria inklusi mencakup usia ≥ 18 tahun, membutuhkan terapi antibiotik IV bagi pasien HABP non-ventilasi, HABP ventilasi atau VABP. *Screening* LRT (*Lower Respiratory Tract*). Pasien memenuhi 3 kriteria diagnosis; memulai penggunaan ventilator untuk VABP dalam 48 jam, atau 48 jam setelah perawatan rumah sakit, atau dalam 7 hari post-rawat inap dengan diagnosis HABP dengan ditemukannya:

- i. Tanda klinis ≥ 1 : tanda paru onset baru atau perburukan (ditemukannya batuk, sesak, nafas cepat, dan membutuhkan ventilasi mekanik), hypoxemia, membutuhkan dukungan ventilator akut untuk peningkatan oksigenasi, dan atau riwayat *suctioned respiratory secretions*.
- ii. Ditemukannya ≥ 1 tanda berikut: demam, hipotermia, WBC ≥ 10.000 cel/ μ L, leukopenia (WBC ≤ 4.500), neutrofil imatur $>15\%$.

- iii. Ronsen dada memperlihatkan ≥ 1 infiltrat baru atau progresif yang mengindikasikan pneumonia bakterialis.

Kriteria eksklusi mencakup pasien mendapatkan terapi antibiotik efektif >24 jam untuk keadaan HABP/VABP dalam 72 jam sebelum randomisasi, terkecuali pengobatan antibiotik ini gagal (gejala menetap atau memburuk bahkan setelah >48 jam pengobatan); hasil LRT menunjukkan hanya ditemukan kokus gram positif; kreatinin <15 mL/menit atau membutuhkan dialisis; terkonfirmasi CAP (viral/ fungal/ parasit); HABP/VABP karena proses obstruktif (kanker paru), imunodefisiensi atau immunosupresif yang aktif; ekspektasi hidup <72 jam; kondisi pendamping (TB, sistik fibrosis, endokarditis) yang berpotensi memengaruhi respon terapi, dan membutuhkan terapi spesifik.

Randomisasi dan *masking*

Setelah dilakukan screening, pasien yang memenuhi kriteria akan dimasukkan ke dalam grup secara acak dengan rasio 1:1 ke grup IMI/REL (500mg/500mg/250mg) atau PIP/TAZ (4g/500mg).

Prosedur

IMI/REL dan PIP/TAZ diberikan dengan menyesuaikan fungsi ginjal dan diadministrasikan setiap 6 jam sebagai campuran IV selama 30 menit. Durasi pengobatan berlangsung selama 7-14 hari. Semua pasien menerima terapi empirik berupa linezolid intravena (600 mg setiap 12 jam) hingga hasil kultur terkonfirmasi mengandung *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Jika ditemukan adanya MRSA, maka linezolid akan dilanjutkan untuk ≥ 7 hari. Penggunaan antibiotik diluar dari antibiotik studi dilarang. Selanjutnya akan dilakukan kunjungan pada hari ke-3, 6, 10, dan 14, serta hari ke-28 setelah randomisasi. Pada kunjungan akan dievaluasi terkait dengan klinis HABP/VABP, parameter respirasi, efek samping. Selain itu, dilakukan juga evaluasi terhadap foto thoraks hari ke-1, 14, dan 28.

Sampel LRT untuk pewarnaan gram, kultur mikrobiologi, dan tes resistensi diperiksa pada hari akhir terapi (*end of therapy* atau EOT), kunjungan awal (*early follow-up* atau EFU), dan kunjungan hari lain sesuai dengan

indikasi.kultur darah diambil pada hari ke-1, jika hasil positif maka dapat diulang hingga mendapatkan hasil 2x negatif.

Hasil

Populasi terbagi menjadi:

- i. *Modified Intent- To- Treat* (MITT) merupakan populasi efikasi primer, yaitu semua pasien yang telah dirandomisasi dan menerima ≥ 1 dosis pengobatan penelitian, serta hasil pewarnaan menunjukkan tidak hanya positif kokus gram positif saja.
- ii. *Microbiology Modified Intent- To- Treat* (mMITT), yaitu populasi yang memiliki ≥ 1 patogen yang mempunyai aktivitas anti bakteril terhadap imipenem dengan REL melalui hasil LRT.
- iii. *Clinical evaluable* (CE) atau populasi evaluasi klinis yang berkorespon terhadap pasien MITT, merupakan pasien MITT yang memenuhi kriteria diagnosis untuk HABP/VABP, tidak melakukan pelanggaran berat terhadap protocol, menerima durasi minimal terapi dan memiliki penilaian efikasi.
- iv. *Safety population* merupakan populasi yang menerima ≥ 1 dosis pengobatan dari terapi penelitian.

Pada penelitian ini terdapat beberapa aspek yang dilakukan pengevaluasian, diantaranya adalah:

- i. Efikasi *end-point* primer, yaitu *all-cause mortality* (ACM) pada hari akhir perawatan (hari ke-28).
- ii. *End-point* sekunder mencakup perbaikan respon klinis pada EFU pada populasi MITT (utama), mortalitas pada populasi mMITT, respon mikrobiologis pada EOT, dan EFU pada populasi mMITT, serta respon klinis pada EFU pada populasi CE.

Penilaian terhadap respon klinis terbagi menjadi 3:

- i. *Overall favorable* atau membaik secara keseluruhan, merupakan perbaikan dari keadaan awal (baik tanda maupun gejala) pasien HABP/VABP, dan tidak menggunakan antibiotik diluar dari yang digunakan dalam penelitian.

- ii. *Overall unfavorable* atau memburuk secara keseluruhan dimana keluhan menetap, perbaikan tidak adekuat, pengobatan yang berhenti (tidak dilanjutkan) karena kurangnya efikasi atau dikarenakan kematian.
- iii. *Indeterminant* atau tidak dapat ditentukan, dimana data tidak dapat ditemukan, termasuk pasien yang meninggal bukan karena HABP/VABP.

Penilaian terhadap respon mikrobiologi terbagi menjadi 5 diantaranya adalah eradikasi, dianggap eradikasi, persisten, dianggap persisten, dan tidak dapat ditentukan. Disebut eradikasi (*eradication*) jika hasil kultur LRT menunjukkan pathogen awal menghilang. Dianggap eradikasi (*presumed eradication*) jika tidak ada data kultur LRT karena sembuh secara klinis. Disebut persisten (*persistent*) jika kultur LRT mengembangkan pathogen. Dianggap persisten (*presumed persistent*) jika pada pasien berhenti menggunakan terapi dikarenakan respon klinis buruk. Tidak dapat ditentukan jika adanya alasan lain seperti data yang tidak lengkap. Respon klinis dan hasil mikrobiologi yang tidak dapat ditentukan (*indeterminant*) diterapi sebagai MITT dan mMITT yang gagal serta dieksklusikan dari analisis CE.

Analisis statistik

Penelitian ini merupakan penelitian non-inferioritas dari IMI/REL atau PIP/TAZ pada *end-point* primer dan sekunder yang mana dibandingkan dengan metode Nurminen dan Miettinen bertingkat. Seluruh analisis statistik dilakukan dengan perangkat lunak SAS versi 9.4.

E. Hasil penelitian

Pasien

Pasien dilakukan randomisasi pada 113 rumah sakit dari 27 rumah sakit antara bulan Januari 2016 hingga April 2019. Dari 537 pasien yang dilakukan pengacakan, 535 (266 IMI/REL, 269 PIP/TAZ) menerima ≥ 1 dosis terapi penelitian, dan 531 (264 IMI/REL, 267 PIP/TAZ) masuk dalam populasi MITT (gambar 1, dan tabel suplementari 1). Berdasarkan data dasar (tabel 1), diperoleh 66,1% pasien MITT dirawat di ICU; 47,5% memiliki skor APACHE II ≥ 15 ; 48,6% terpasang ventilasi akibat HABP/VABP; 42,9% berusia ≥ 65 tahun; 16,6% memiliki gangguan pembersihan Cr yang terganggu; 24,7%

memiliki gagal ginjal sedang-berat. Berdasarkan hasil LRT (tabel 1) menunjukkan bahwa patogen tersering yang ditemukan diantaranya adalah *K. pneumoniae* (25,6%), *P. aeruginosa* (18,9%), kompleks *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (15,7%), dan *Escherichia coli* (15,5%). Bakteremia dengan patogen lain dilaporkan sebesar 5,7% pada kelompok IMI/REL, dan 6,0% pada kelompok PIP/TAZ (tabel suplementari 3).

Pada kelompok IMI/REL didapatkan 209 dari 266 pasien MITT menyelesaikan terapinya. Sedangkan, pada kelompok PIP/TAZ hanya 187 dari 269 orang yang menyelesaikan pengobatan (tabel suplementari 3). Didapatkan perbedaan rerata hari pengobatan antara kelompok IMI/REL dengan PIP/TAZ, yaitu 8,7 berbanding 8,3 dengan median hari pengobatan antara dua kelompok adalah 6,8 hari (tabel suplementari 3). Pelanggaran terhadap protokol penelitian (penggunaan antibiotik diluar dari antibiotik penelitian) didapatkan 8,0% (21/264) pada kelompok IMI/REL, dan 10,5% (28/267) pada kelompok PIP/TAZ (tabel suplementari 4).

Efikasi

Penilaian efikasi ditinjau dari *end-point* primer dan sekunder:

- i. *End-point primer* (ACM hari ke-28) kelompok IMI/REL ditemukan non-inferior terhadap kelompok PIP/TAZ, yaitu 15,9% berbanding 21,3% dengan $p < 0,001$ (tabel 2).
- ii. Tingkat mortalitas pada pasien HABP/VABP terventilasi dengan skor APACHE II ≥ 15 lebih rendah pada kelompok IMI/REL dibandingkan PIP/TAZ yaitu 15,6% berbanding 19,7% dengan $p < 0,001$ (tabel suplementari 5).
- iii. *End-point* sekunder utama (perbaikan respon klinik) ditemukan lebih baik pada kelompok IMI/REL dibanding dengan PIP/TAZ yaitu 61% dengan 55,8% dengan $p < 0,001$ (tabel 2).
- iv. Perbaikan respon klinis pada sub-kelompok pasien dengan skor APACHE II ≥ 15 berbeda secara signifikan antara kelompok IMI/REL dengan PIP/TAZ yaitu 60% dengan 55,3% dengan $p < 0,001$ (tabel suplementari 6).

Keamanan

- i. Sebagian besar pasien mengalami ≥ 1 efek samping (85% pada IMI/REL; 86,6% pada PIP/TAZ), tetapi hanya sedikit yang diklasifikasikan memiliki hubungan dengan pengobatan setelah dilakukan investigasi (tabel 3).
- ii. Pemberhentian pengobatan yang disebabkan efek samping obat dilakukan pada 2,3% pasien dari kelompok IMI/REL, dan 1,5% pasien dari kelompok PIP/TAZ.
- iii. Efek samping serius dilaporkan pada 1,1% pasien dari kelompok IMI/REL dan 0,7% dari kelompok PIP/TAZ.
- iv. Tidak ada kematian yang disebabkan oleh pengobatan.

F. Diskusi

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan bahwa IMI/REL merupakan suatu pilihan terapi baru untuk HABP/VABP, termasuk didalamnya infeksi ventilator mekanik, pasien dengan sakit berat (kritis), dan populasi risiko tinggi lainnya. Secara umum, hasil pengobatan pada pasien dengan risiko tinggi lebih disukai dan mirip dengan penelitian yang telah dilakukan. Walaupun, pada RESTORE-IMI 2 lebih banyak melibatkan pasien dengan sakit berat (kritis) dibanding dengan penelitian terbaru dengan setting yang sama.

Penggunaan karbapenem (IMI) tetap menjadi pilar pengobatan HABP/VABP dikarenakan efikasi spektrum luas, tolerabilitas yang baik, dan pengalaman klinis berkelanjutan dengan penggunaannya. Namun, mulai meningkatnya resistensi karbapenem di seluruh dunia menyebabkan dibutuhkannya pilihan pengobatan yang baru. Kombinasi IMI dengan REL dapat mengatasi mekanisme resistensi utama pada patogen gram-negatif. Obat yang digunakan dalam perbandingan umumnya digunakan untuk terapi empirik dan definif HABP/VABP, direkomendasikan dalam *guidelines* untuk HABP/VABP, dan diberikan dalam dosis standar.

Pada penelitian ini terdapat kekurangan dimana tidak semua pasien yang diikuti sertakan terpasang ventilator, yang mana merupakan pasien HABP/VABP dengan risiko mortalitas tertinggi. Namun sebaliknya, dikarenakan pada studi ini dimasukan pasien terventilasi dan tidak, populasi penelitian menjadi semakin banyak sehingga mewakili pasien dengan pneumonia nosocomial yang ditemui dalam praktik klinis. Kedua, sebagian besar partisipan penelitian yang diikuti sertakan bertempat diluar amerika serikat. Namun, hal ini memberikan peneliti kesempatan untuk mengevaluasi pengobatan dari berbagai belahan daerah dan standar pengobatan. Ketiga, pasien imunokompromis di eksklusikan.

G. Kesimpulan

IMI/REL non-inferior terhadap PIP/TAZ dalam mengobati HABP/VABP pada dewasa. Kedua agen hadir sebagai obat yang dapat ditoleransi dengan baik terhadap insiden dari keseluruhan efek samping yang serius, dan tidak ada permasalahan keamanan baru dengan IMI/REL. IMI/REL merupakan suatu pilihan pengobatan baru untuk HABP/VABP, termasuk pasien dengan risiko tinggi.

A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study)

Ivan Titov,¹ Richard G. Wunderink,² Antoine Roquilly,³ Daniel Rodríguez Gonzalez,⁴ Aileen David-Wang,⁵ Helen W. Boucher,⁶ Keith S. Kaye,⁷ Maria C. Losada,⁸ Jiejun Du,⁹ Robert Tipping,⁸ Matthew L. Rizk,⁸ Munjal Patel,⁸ Michelle L. Brown,⁸ Katherine Young,⁸ Nicholas A. Kartsonis,⁸ Joan R. Butters,⁸ Amanda Paschke,⁸ and Luke F. Chen⁸

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ²Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, USA, ³EA3826 Thérapeutiques Anti-Infectieuses, Institut de Recherche en Santé 2 Nantes Biotech, Université de Nantes, Nantes, France, ⁴Department of Intensive Care, Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, Mexico, ⁵Department of Medicine & Philippine General Hospital, Division of Pulmonary Medicine, University of the Philippines, Manila, Philippines, ⁶Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA, ⁷Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, USA, and ⁸Merck Research Laboratories, Merck & Co, Inc, Kenilworth, New Jersey, USA

(See the Editorial Commentary by Kollef and Micek on pages e4549–51.)

Background. Imipenem combined with the β -lactamase inhibitor relebactam has broad antibacterial activity, including against carbapenem-resistant gram-negative pathogens. We evaluated efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam in treating hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia (HABP/VABP).

Methods. This was a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. Adults with HABP/VABP were randomized 1:1 to imipenem/cilastatin/relebactam 500 mg/500 mg/250 mg or piperacillin/tazobactam 4 g/500 mg, intravenously every 6 hours for 7–14 days. The primary endpoint was day 28 all-cause mortality in the modified intent-to-treat (MITT) population (patients who received study therapy, excluding those with only gram-positive cocci at baseline). The key secondary endpoint was clinical response 7–14 days after completing therapy in the MITT population.

Results. Of 537 randomized patients (from 113 hospitals in 27 countries), the MITT population comprised 264 imipenem/cilastatin/relebactam and 267 piperacillin/tazobactam patients; 48.6% had ventilated HABP/VABP, 47.5% APACHE II score ≥ 15 , 24.7% moderate/severe renal impairment, 42.9% were ≥ 65 years old, and 66.1% were in the intensive care unit. The most common baseline pathogens were *Klebsiella pneumoniae* (25.6%) and *Pseudomonas aeruginosa* (18.9%). Imipenem/cilastatin/relebactam was noninferior ($P < .001$) to piperacillin/tazobactam for both endpoints: day 28 all-cause mortality was 15.9% with imipenem/cilastatin/relebactam and 21.3% with piperacillin/tazobactam (difference, -5.3% [95% confidence interval (CI), -11.9% to 1.2%]), and favorable clinical response at early follow-up was 61.0% and 55.8%, respectively (difference, 5.0% [95% CI, -3.2% to 13.2%]). Serious adverse events (AEs) occurred in 26.7% of imipenem/cilastatin/relebactam and 32.0% of piperacillin/tazobactam patients; AEs leading to treatment discontinuation in 5.6% and 8.2%, respectively; and drug-related AEs (none fatal) in 11.7% and 9.7%, respectively.

Conclusions. Imipenem/cilastatin/relebactam is an appropriate treatment option for gram-negative HABP/VABP, including in critically ill, high-risk patients.

Clinical Trials Registration. NCT02493764.

Keywords. carbapenem resistant; KPC; *Pseudomonas*; nosocomial pneumonia; mechanical ventilation.

Received 23 December 2019; editorial decision 8 June 2020; accepted 6 July 2020; published online 12 August 2020.

Correspondence: L. F. Chen, Merck & Co, Inc, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033 (luke.chen@merck.com)

Clinical Infectious Diseases® 2021;73(11):e4539–48

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. DOI: 10.1093/cid/ciaa803

Hospital-acquired bacterial pneumonia (HABP) and ventilator-associated bacterial pneumonia (VABP) are common nosocomial infections [1–3] associated with high mortality rates (~20%–50%). Mortality is highest in ventilated HABP, followed by VABP, and lowest in nonventilated HABP [4, 5]. In high-risk populations (eg, critically ill, mechanically ventilated, and/or immunocompromised patients), rapid initiation of appropriate antibacterial therapy is crucial to improve survival [6]. Mortality worsens in HABP/VABP caused by

antibacterial-resistant pathogens, for example, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacterales [7]. The incidence of multidrug-resistant gram-negative pathogens, such as carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) and *Pseudomonas aeruginosa*, is increasing worldwide [8–10]. Since carbapenems are cornerstones of HABP/VABP therapy [3, 4], new treatment options are needed.

Carbapenem nonsusceptibility can be overcome by combining carbapenems with suitable β -lactamase inhibitors (BLIs). The novel, small-molecule BLI relebactam (REL) inhibits class A carbapenemases (eg, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase [KPC]) and class C cephalosporinases (eg, AmpC) [11], which commonly contribute to carbapenem nonsusceptibility. Given their complementary pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) profiles, REL is particularly suitable for combination with imipenem/cilastatin (IMI), a well-established carbapenem coadministered with the renal dehydropeptidase inhibitor cilastatin [12, 13]. Imipenem plus REL has broad antibacterial activity, including many strains of CRE and carbapenem-nonsusceptible *P. aeruginosa* [14–18]. The combination of imipenem/cilastatin with REL exhibits good intrapulmonary penetration [12]. Preclinical studies, dose-ranging phase 1 and 2 trials, and population PK analyses support 500 mg/ 500 mg IMI with 250 mg REL every 6 hours as a suitable dosing regimen for HABP/VABP treatment [12, 13, 19–23]. This dose also showed efficacy in a phase 3 trial assessing IMI/REL for treating IMI-nonsusceptible infections, including HABP/VABP [24]. We conducted a large randomized controlled trial evaluating efficacy and safety of IMI/REL vs piperacillin/tazobactam (PIP/TAZ) for treatment of HABP/VABP.

METHODS

Study Design

RESTORE-IMI 2 (Protocol number MK-7655A-014) was a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority trial evaluating IMI/REL vs PIP/TAZ for HABP/VABP. The study was conducted in accordance with principles of Good Clinical Practice and approved by the appropriate institutional review boards and regulatory agencies. The trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT02493764).

Patients

Eligible patients were ≥ 18 years old and required intravenous antibacterial therapy for nonventilated HABP, ventilated HABP, or VABP. An adequate baseline lower respiratory tract (LRT) specimen was required within 48 hours of screening. Patients needed to fulfill 3 diagnostic criteria, with an onset of 48 hours after starting mechanical ventilation for VABP; or of either 48 hours after hospitalization or within 7 days of hospital discharge for HABP: (1) ≥ 1 clinical feature: new onset or worsening pulmonary signs/

symptoms (eg, cough, dyspnea, tachypnea, need for mechanical ventilation); hypoxemia; need for acute ventilator support system changes to enhance oxygenation; and/or new onset of suctioned respiratory secretions; (2) ≥ 1 of the following signs: fever; hypothermia; total peripheral white blood cell count (WBC) ≥ 10000 cells/ μ L; leukopenia (total WBC count ≤ 4500 cells/ μ L); and/or $>15\%$ immature neutrophils; and (3) chest radiograph showing ≥ 1 new/progressive infiltrate suggestive of bacterial pneumonia [25].

Patients with >24 hours of effective antibacterial therapy for the current HABP/VABP episode within 72 hours prior to randomization were not eligible, unless they failed this prior therapy (ie, persistent/worsening signs/symptoms of HABP/VABP despite >48 hours on the prior regimen). Other important exclusion criteria were as follows: baseline LRT specimen showed only gram-positive cocci; creatinine clearance <15 mL/minute or need for dialysis; confirmed/suspected community-acquired, viral, fungal, or parasitic pneumonia; HABP/VABP caused by any airway obstructive process, including lung cancer; immunodeficiency/active immunosuppression; expected survival <72 hours; concurrent condition (eg, tuberculosis, cystic fibrosis, or endocarditis) potentially precluding evaluation of therapeutic response; and anticipated need for specific medications, including nonstudy systemic antibacterial agents, valproate, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, or monoamine oxidase inhibitors. See the [Supplementary Appendix](#) for the full study protocol and inclusion/exclusion criteria.

Randomization and Masking

After a ≤ 48 -hour screening period, eligible patients were randomized (stratified by nonventilated HABP vs ventilated HABP/VABP and by Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II [APACHE II] score <15 vs ≥ 15 ; block size = 4) via a centralized, interactive voice/integrated web response system in a 1:1 ratio to either IMI/REL 500 mg/500 mg/250 mg or PIP/TAZ 4 g/500 mg. Patients and all investigational staff remained blinded to treatment assignments throughout. Unblinded study pharmacists prepared the infusions, masking infusion bags with opaque sleeves.

Procedures

Both IMI/REL and PIP/TAZ were dose-adjusted based on renal function (see [Supplementary Appendix](#) for details; creatinine clearance was estimated using the Cockcroft-Gault equation) and administered every 6 hours as 30-minute intravenous infusions. Treatment duration was 7–14 days; a 14-day duration was required with HABP/VABP due to *P. aeruginosa* or concurrent bacteremia. All patients received empiric intravenous linezolid (600 mg every 12 hours) until baseline respiratory cultures confirmed the absence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); if MRSA was present, linezolid was continued for ≥ 7 days total (≥ 14 days with MRSA bacteremia). Adjunctive gram-negative therapy and other concomitant nonstudy systemic antibacterial agents were prohibited.

A full assessment schedule is in the protocol shown in the [Supplementary Appendix](#). Study visits were performed on day 1 (randomization); days 3, 6, and 10 (if applicable); and at end of therapy (EOT). Following study therapy completion, patients were evaluated at an early follow-up visit (EFU) 7–14 days post-EOT and on day 28 post-randomization. Clinical HABP/VABP signs/symptoms, respiratory parameters, and adverse events (AEs) were assessed daily during intravenous therapy and at EOT, EFU, and day 28. Chest radiographs were obtained on day 1 (if not obtained within ≤ 48 hours of randomization) and at EOT, EFU, and day 28.

LRT samples for Gram stain, microbiologic culture, and susceptibility testing were obtained at EOT, EFU, and other visits as clinically indicated. Blood cultures were to be collected on day 1 and, if positive, repeated until achieving 2 negative consecutive cultures. Pathogen identification and susceptibility were confirmed at a central laboratory using standard broth dilution methodology and current Clinical and Laboratory Standards Institute breakpoints [26, 27]. Intermediate-susceptible pathogens were classified as nonsusceptible.

Outcomes

The primary efficacy population was the modified intent-to-treat (MITT) population, that is, all randomized patients with ≥ 1 dose of study treatment and whose baseline Gram stain did not show only gram-positive cocci. The microbiologic MITT (mMITT) population comprised MITT patients with ≥ 1 baseline LRT pathogen species against which imipenem plus REL is known to have antibacterial activity. The clinically evaluable (CE) population corresponded to MITT patients who met diagnostic criteria for HABP/VABP, had no major protocol violations, received the minimum therapy duration, and had a corresponding efficacy assessment. The safety population comprised all randomized patients with ≥ 1 dose of assigned study treatment.

The primary efficacy endpoint was day 28 all-cause mortality (ACM). The key secondary endpoint was favorable clinical response at EFU, both in the MITT population. Other secondary endpoints were day 28 mortality (mMITT population), microbiologic response at EOT and EFU (mMITT population), and clinical response at EFU (CE population). Clinical response was categorized as overall favorable (resolution of baseline HABP/VABP signs/symptoms and no nonstudy antibacterial therapy for HABP/VABP), overall unfavorable (persistence, progression, or insufficient improvement of baseline HABP/VABP signs/symptoms; patient discontinued study therapy due to lack of efficacy; or death due to the index HABP/VABP infection), or indeterminate (data not available for any reason, including when a patient died from causes not attributable to HABP/VABP). Overall microbiologic response was categorized as eradication (LRT culture showing absence of baseline pathogen), presumed eradication (LRT culture unavailable because of clinical cure), persistence (LRT culture growing

the baseline pathogen), presumed persistence (patient discontinued study therapy due to unfavorable clinical response), or indeterminate (any circumstances, including incomplete data, precluding characterization of microbiologic outcome); eradication and presumed eradication were regarded as favorable responses. Indeterminate clinical and microbiologic responses were treated as failures for MITT and mMITT analyses and excluded from the CE analysis.

Statistical Analysis

This trial evaluated the noninferiority of IMI/REL to PIP/TAZ in the primary and key secondary endpoints, which were compared using the stratified Miettinen and Nurminen method [28]. Noninferiority in the primary endpoint was achieved if the upper bound of the 2-sided 95% confidence interval (CI) for the adjusted treatment difference (IMI/REL minus PIP/TAZ) was $< 10\%$. Noninferiority in the key secondary endpoint was assumed if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the adjusted treatment difference was greater than -12.5% . The planned sample size of 268 patients per arm provided 90% power to reject the null hypothesis that the true difference exceeded the noninferiority margin of the respective endpoint for the primary endpoint and 84% power for the key secondary endpoint, at a 1-tailed α of 2.5%. Safety data were analyzed descriptively. All statistical analyses were conducted using SAS version 9.4 software (SAS Institute, Cary, North Carolina).

RESULTS

Patients

Patients were randomized at 113 hospitals from 27 countries between January 2016 and April 2019. Of 537 randomized patients, 535 (266 IMI/REL, 269 PIP/TAZ) received ≥ 1 dose of study treatment, and 531 (264 IMI/REL, 267 PIP/TAZ) were included in the MITT population ([Figure 1](#) and [Supplementary Table 1](#)). Baseline demographic and clinical characteristics were similar between treatment arms ([Table 1](#)); 66.1% of MITT patients were in the intensive care unit (ICU), 47.5% had APACHE II score ≥ 15 , 48.6% had ventilated HABP/VABP, 42.9% were > 65 years old, 16.6% had augmented renal clearance (creatinine clearance of ≥ 150 mL/minute), and 24.7% had moderate/severe renal impairment. Overall, 45.2% of patients received ≥ 1 dose of systemic antibacterials within 72 hours prior to study therapy ([Supplementary Table 2](#)); the use of systemic antibacterial agents with gram-negative activity within 72 hours prior to first dose of study drug was slightly higher in the PIP/TAZ (49.1%) than the IMI/REL arm (41.3%) ([Table 1](#)).

Baseline LRT pathogens were similar between arms ([Table 1](#)); most frequent were *K. pneumoniae* (25.6%), *P. aeruginosa* (18.9%), *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex (15.7%), and *Escherichia coli* (15.5%). Among MITT patients with ≥ 1 identified baseline LRT pathogen and susceptibility interpretation available, 149 of 187 (79.7%) of IMI/REL and

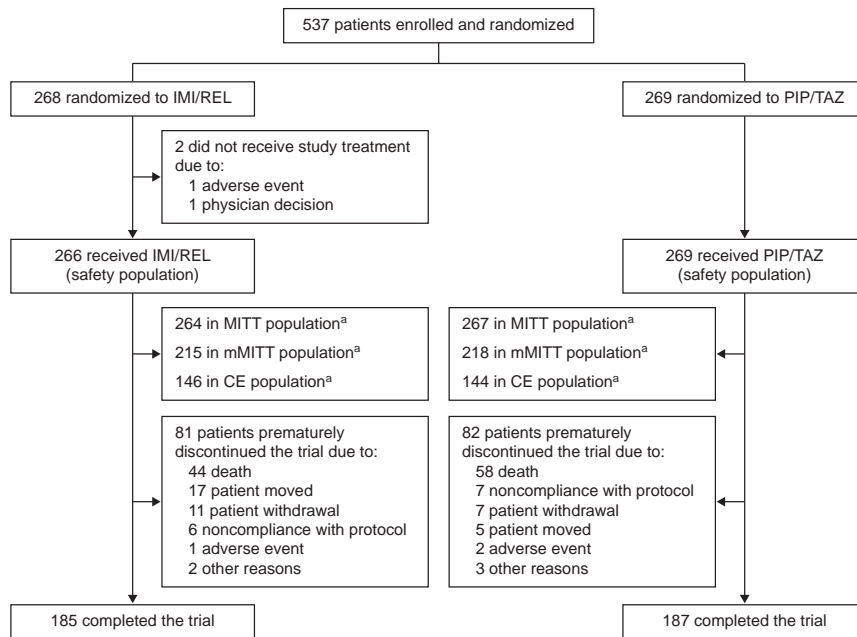


Figure 1. Study analysis population flowchart. ^aReasons for exclusion from this analysis population are listed in [Supplementary Table 1](#). Abbreviations: CE, clinically evaluable; IMI/REL, imipenem/cilastatin with relebactam; MITT, modified intent-to-treat; mMITT, microbiologic modified intent-to-treat; PIP/TAZ, piperacillin/tazobactam.

127 of 193 of PIP/TAZ (65.8%) patients had all those baseline pathogens with susceptibility interpretations susceptible to randomized study therapy. Baseline concurrent bacteremia with any pathogen was reported for 5.7% of IMI/REL and 6.0% of PIP/TAZ patients.

In the IMI/REL arm, 209 of 266 (78.6%) MITT patients completed study therapy, vs 187 of 269 (69.5%) receiving PIP/TAZ. Mean treatment duration was 8.7 days with IMI/REL and 8.3 days with PIP/TAZ; median duration was 6.8 (range, 0–14) days in both arms ([Supplementary Table 3](#)). Concomitant, nonstudy, systemic antibacterial agents with gram-negative activity were administered, in violation of the study protocol, to 21 of 264 (8.0%) IMI/REL and 28 of 267 (10.5%) PIP/TAZ patients ([Supplementary Table 4](#)).

Efficacy

IMI/REL was noninferior to PIP/TAZ for the primary endpoint of day 28 ACM: 15.9% with IMI/REL and 21.3% with PIP/TAZ (adjusted treatment difference, –5.3% [95% CI, –11.9% to 1.2%]; noninferiority $P < .001$). In the subgroup of patients

with a primary diagnosis of ventilated HABP/VABP as well as in the subgroup of patients with APACHE II scores ≥ 15 , mortality was lower with IMI/REL than PIP/TAZ, and the 95% CI for the difference excluded 0 ([Figure 2A](#) and [Supplementary Table 5](#)). Mortality rates in other patient subpopulations were comparable between treatment arms.

IMI/REL was also noninferior to PIP/TAZ for the key secondary endpoint of favorable clinical response: 61.0% with IMI/REL and 55.8% with PIP/TAZ (adjusted treatment difference, 5.0% [95% CI, –3.2% to 13.2%]; noninferiority $P < .001$). The incidence of relapse/clinical failure was comparable between IMI/REL (38/264 [14.4%]) and PIP/TAZ (32/267 [12.0%]). Favorable clinical response rates at EFU were comparable between treatment arms across all evaluated clinically relevant subgroups, except patients with APACHE II scores ≥ 15 , where response rates were greater with IMI/REL ([Figure 2B](#) and [Supplementary Table 6](#)). In the other secondary endpoints, including overall microbiologic response at EFU, outcomes were comparable between treatments ([Table 2](#) and [Supplementary Table 7](#)). Day 28 ACM in mMITT patients with a primary diagnosis of ventilated HABP or VABP showed the

Table 1. Baseline (at Randomization) Demographics and Clinical Characteristics in the Modified Intent-to-Treat Population

Characteristic	IMI/REL (n = 264)	PIP/TAZ (n = 267)	Total (N = 531)
Sex			
Female	86 (32.6)	78 (29.2)	164 (30.9)
Male	178 (67.4)	189 (70.8)	367 (69.1)
Age, y			
<65	151 (57.2)	152 (56.9)	303 (57.1)
≥65	113 (42.8)	115 (43.1)	228 (42.9)
Mean (SD)	60.5 (16.9)	58.8 (18.4)	59.6 (17.7)
Median (range)	62.0 (18–96)	62.0 (18–98)	62.0 (18–98)
Geographic region			
Americas	59 (22.3)	71 (26.6)	130 (24.5)
United States	5 (1.9)	15 (5.6)	20 (3.8)
Europe	166 (62.9)	160 (59.9)	326 (61.4)
Asia and Australia	39 (14.8)	36 (13.5)	75 (14.1)
Weight, kg, median (range)	75.0 (26.8–150.5)	78.0 (27.7–145.0)	76.2 (26.8–150.5)
BMI, kg/m ² , median (range)	25.9 (12.6–52.1)	25.6 (13.7–62.8)	25.7 (12.6–62.8)
Creatinine clearance, mL/min^a			
≥150 (augmented renal clearance)	38 (14.4)	50 (18.7)	88 (16.6)
≥90 to <150 (normal renal function)	103 (39.0)	85 (31.8)	188 (35.4)
<90 to ≥60 (mild renal impairment)	52 (19.7)	72 (27.0)	124 (23.4)
<60 to ≥30 (moderate renal impairment)	61 (23.1)	48 (18.0)	109 (20.5)
<30 to ≥15 (severe renal impairment)	10 (3.8)	12 (4.5)	22 (4.1)
Elevated hepatic enzymes^b			
Yes	71 (26.9)	91 (34.1)	162 (30.5)
No	178 (67.4)	161 (60.3)	339 (63.8)
Missing	15 (5.7)	15 (5.6)	30 (5.6)
In the ICU			
Yes	175 (66.3)	176 (65.9)	351 (66.1)
No	89 (33.7)	91 (34.1)	180 (33.9)
APACHE II score			
<15	139 (52.7)	140 (52.4)	279 (52.5)
≥15	125 (47.3)	127 (47.6)	252 (47.5)
Mean (SD)	14.6 (6.2)	14.8 (6.7)	14.7 (6.4)
Median (range)	14.0 (2–31)	14.0 (1–37)	14.0 (1–37)
Primary diagnosis			
Nonventilated HABP	142 (53.8)	131 (49.1)	273 (51.4)
Ventilated HABP/VABP	122 (46.2)	136 (50.9)	258 (48.6)
Ventilated HABP	31 (11.7)	35 (13.1)	66 (12.4)
VABP	91 (34.5)	101 (37.8)	192 (36.2)
CPIs			
<6	114 (43.2)	95 (35.6)	209 (39.4)
≥6	150 (56.8)	172 (64.4)	322 (60.6)
Mean (SD)	5.9 (1.8)	6.1 (1.8)	6.0 (1.8)
Median (range)	6.0 (1–10)	6.0 (1–10)	6.0 (1–10)
Duration of prior hospitalization, d			
Mean (SD)	30.4 (126.1)	31.1 (143.0)	30.7 (134.7)
Median (range)	8.0 (1–1169)	7.0 (1–1338)	8.0 (1–1338)
Missing	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Received systemic antibacterial with gram-negative activity within 72 h prior to first dose			
No	155 (58.7)	136 (50.9)	291 (54.8)
Yes (≤24 h)	54 (20.5)	68 (25.5)	122 (23.0)
Yes (>24 to ≤72 h)	55 (20.8)	63 (23.6)	118 (22.2)
Concurrent bacteremia			
Yes (with any pathogen)	15 (5.7)	16 (6.0)	31 (5.8)
Yes (with baseline LRT pathogen)	5 (1.9)	7 (2.6)	12 (2.3)
No	249 (94.3)	251 (94.0)	500 (94.2)

Downloaded from https://academic.oup.com/cid/article/73/1/e4539/5891450 by guest on 06 May 2024

Table 1. Continued

Characteristic	IMI/REL (n = 264)	PIP/TAZ (n = 267)	Total (N = 531)
No. of baseline LRT pathogens			
Monomicrobial	160 (60.6)	160 (59.9)	320 (60.3)
Polymicrobial	55 (20.8)	58 (21.7)	113 (21.3)
None	49 (18.6)	49 (18.4)	98 (18.5)
Baseline LRT pathogen (≥10% in either treatment arm) ^f			
	(n = 215)	(n = 218)	(N = 433)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	58 (27.0)	53 (24.3)	111 (25.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34 (15.8)	48 (22.0)	82 (18.9)
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex	32 (14.9)	36 (16.5)	68 (15.7)
<i>Escherichia coli</i>	30 (14.0)	37 (17.0)	67 (15.5)
MSSA	23 (10.7)	22 (10.1)	45 (10.4)

Data are presented as no. (%) unless otherwise indicated.

Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CPIS, Clinical Pulmonary Infection Score; HABP, hospital-acquired bacterial pneumonia; ICU, intensive care unit; IMI/REL, imipenem/cilastatin with relebactam; LRT, lower respiratory tract; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; PIP/TAZ, piperacillin/tazobactam; SD, standard deviation; VABP, ventilator-associated bacterial pneumonia.

^aCreatinine clearance was estimated using the Cockcroft-Gault equation.

^bDefined as either alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase being greater than the upper limit of normal at randomization.

^cBaseline pathogens were assessed in the microbiologic modified intent-to-treat population.

same pattern as in the primary efficacy population: mortality rates were lower for IMI/REL (19/102 [18.6%]) than PIP/TAZ (33/107 [30.8%]), with a difference of -12.2% (95% CI, -23.7% to -5%).

Baseline pathogen susceptibility to study drugs did not impact primary and key secondary efficacy outcomes (Supplementary Table 8). Indeed, in a post hoc mMITT analysis of patients who had all baseline pathogens susceptible to both IMI/REL and PIP/TAZ, per-pathogen microbiologic eradication rates at EOT were comparable between both treatment arms for Enterobacterales, *P. aeruginosa*, and *A. calcoaceticus-baumannii* complex (Supplementary Table 9). The corresponding per-pathogen day 28 ACM and favorable clinical response rates are shown in Figure 2.

Safety

Most patients (85.0% IMI/REL, 86.6% PIP/TAZ) had ≥1 AE, but few AEs were classified as drug-related by the investigator (Table 3). The incidence of specific drug-related AEs (Supplementary Table 10) was generally similar between treatment arms; most commonly reported with IMI/REL were diarrhea, increased aspartate aminotransferase, and increased alanine aminotransferase, each with an incidence of 2.3%. Six patients (2.3%) in the IMI/REL arm and 4 (1.5%) in the PIP/TAZ arm discontinued treatment due to drug-related AEs (Table 3). Serious drug-related AEs were reported in 1.1% of IMI/REL vs 0.7% of PIP/TAZ patients. No death was considered drug-related.

DISCUSSION

This randomized, controlled, double-blind trial demonstrated noninferiority of IMI/REL to PIP/TAZ for the treatment of adult HABP/VABP in the primary endpoint of 28-day ACM and the key secondary endpoint of favorable clinical response

at EFU. All other secondary endpoints were comparable between treatment arms. The study population consisted largely of patients at increased risk of adverse treatment outcomes and death, reflected in the high proportion of participants enrolled in the ICU, with APACHE II scores ≥15, with either augmented renal clearance or moderate/severe renal impairment, and of elderly patients. Approximately half were mechanically ventilated at initiation of study therapy. Baseline characteristics and causative pathogens were generally balanced between treatment arms; despite differences in baseline susceptibility profiles, clinical and microbiologic outcomes were similar between treatments. Causative pathogens, including key gram-negative bacteria generally seen in HABP/VABP, were similar to other recently completed clinical trials in nosocomial pneumonia and to surveillance studies [16, 18, 29–31]. Most patients experienced ≥1 treatment-emergent AE; a high AE rate was expected from this trial enrolling a severely ill patient population. In contrast, approximately 10% of patients per arm experienced drug-related AEs. IMI/REL was generally well tolerated, with few serious drug-related AEs, few therapy discontinuations due to drug-related AEs, and no drug-related deaths. The safety and tolerability profile of IMI/REL, including specific AEs, was comparable to that of PIP/TAZ. No new safety signals with IMI/REL were observed.

Treatment outcomes in these high-risk patients receiving IMI/REL were generally favorable and similar to previous studies, even though RESTORE-IMI 2 enrolled a more critically ill patient population than some other recent trials in this setting [5, 29]. Mortality patterns in our trial aligned with a recent meta-analysis showing average 28-day ACM to be lowest in nonventilated HABP, followed by VABP, and highest in ventilated HABP. Of note, in the predefined subgroup of mechanically ventilated patients, 28-day mortality was lower (the 95% CI for treatment difference excluded 0) with IMI/REL than PIP/

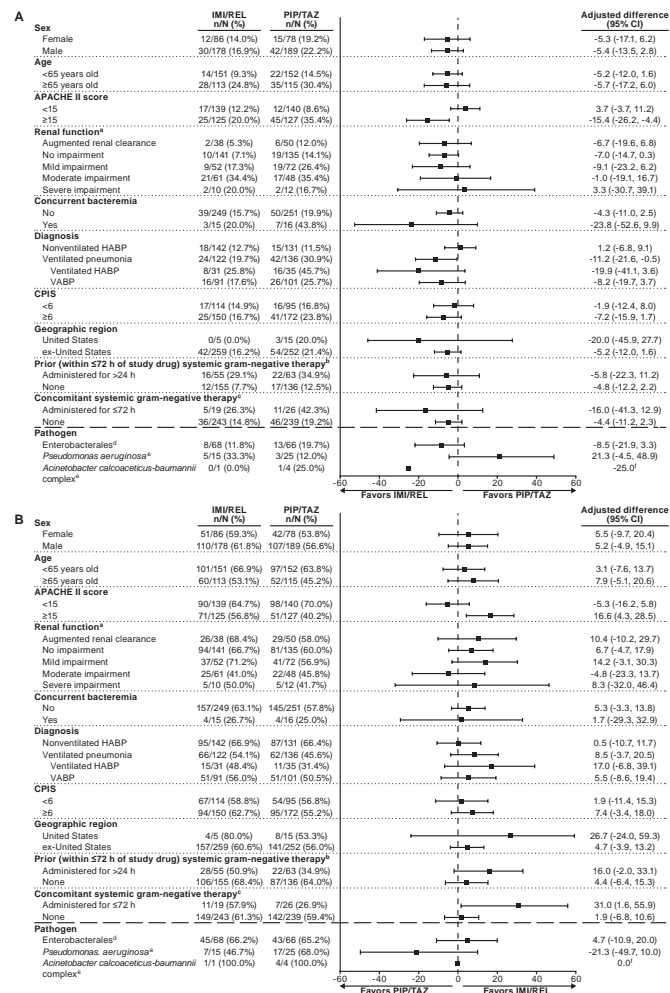


Figure 2. Primary and key secondary efficacy endpoints in clinically relevant patient subgroups of the modified intent-to-treat (mITT) population: 28-day all-cause mortality (A) and favorable clinical response (B). (Note: Per-pathogen outcomes are shown for microbiologic modified intent-to-treat [mMITT] patients with all baseline lower respiratory tract [LRT] isolates susceptible to both study drugs.) ^aPost hoc analysis; all other subgroups were prospectively defined. ^bOutcomes in patients who received <24 hours of prior, systemic, gram-negative therapy (applicable to 20.5% of imipenem/cilastatin with relebactam [IMI/REL] and 25.5% of piperacillin/tazobactam [PIP/TAZ] patients) are not shown. ^cTwo patients in each treatment arm received >72 hours of concomitant, systemic, gram-negative therapy; outcomes in this very small subpopulation are not shown. ^dOutcomes are shown for the subpopulation of mMITT patients with only Enterobacteriales (of any species) baseline LRT isolates and all baseline isolates susceptible to both IMI/REL and PIP/TAZ. ^eOutcomes are shown for the subpopulation of mMITT patients with ≥1 baseline LRT isolate of this pathogen and all baseline isolates susceptible to both IMI/REL and PIP/TAZ. ^fCIs were not calculated due to the low sample size (<5 patients in both arms) of this subpopulation. Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI, confidence interval; CPIS, Clinical Pulmonary Infection Score; HABP, hospital-acquired bacterial pneumonia; IMI/REL, imipenem/cilastatin with relebactam; PIP/TAZ, piperacillin/tazobactam; VABP, ventilator-associated bacterial pneumonia.

Table 2. Primary, Key Secondary, and Other Prespecified Secondary Efficacy Endpoints

Endpoint	IMI/REL, no./No. (%) ^a	PIP/TAZ, no./No. (%) ^a	Adjusted Difference ^b , % (95% CI)
Primary endpoint			
Day 28 all-cause mortality (MITT)	42/264 (15.9)	57/267 (21.3)	-5.3 (-11.9 to 1.2) ^c
Key secondary endpoint			
Favorable clinical response at EFU (MITT)	161/264 (61.0) ^d	149/267 (55.8) ^d	5.0 (-3.2 to 13.2) ^e
Other secondary endpoints			
Day 28 all-cause mortality (mMITT)	36/215 (16.7)	44/218 (20.2)	-3.5 (-10.9 to 3.6)
Favorable microbiologic response at EFU (mMITT)	146/215 (67.9) ^d	135/218 (61.9) ^d	6.2 (-2.7 to 15.0)
Favorable clinical response at EFU (CE)	101/136 (74.3)	100/126 (79.4)	-3.7 (-13.6 to 6.4)

Abbreviations: CE, clinically evaluable population; CI, confidence interval; EFU, early follow-up visit; IMI/REL, imipenem/cilastatin with relebactam; MITT, modified intent-to-treat population; mMITT, microbiologic modified intent-to-treat population; PIP/TAZ, piperacillin/tazobactam.

^ano./No. indicates number of patients who died or had unknown survival status (for mortality endpoints) or number of patients with favorable response (for response endpoints)/ total number of patients in the particular analysis population and treatment arm.

^bAdjusted differences and CIs stratified by pneumonia type (nonventilated hospital-acquired bacterial pneumonia [HABP] vs ventilated HABP/ventilator-associated bacterial pneumonia) and by baseline Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score (<15 vs ≥15) using the Miettinen and Nurminen method [28].

^cThe upper bound of the CI is less than the predefined noninferiority margin of 10 percentage points, indicating success for the noninferiority hypothesis.

^dA breakdown of reasons for unfavorable response by treatment arm is shown in [Supplementary Table 7](#).

^eThe lower bound of the CI is greater than the predefined noninferiority margin of -12.5 percentage points, indicating success for the noninferiority hypothesis.

TAZ in both the MITT and mMITT populations. Treatment differences were also apparent in the predefined subpopulation of patients with APACHE II score ≥15 (which was a randomization stratum), where 28-day mortality was lower and favorable clinical response at EFU was higher for IMI/REL, with 95% CIs also excluding 0. In an mMITT analysis of patients who had all baseline pathogens susceptible to both IMI/REL and PIP/TAZ, per-pathogen outcomes with Enterobacteriales and *A. calcoaceticus-baumannii* complex were comparable between treatment arms. Patients with *P. aeruginosa* infections had comparable microbiologic eradication rates in both treatment arms at EOT (67% IMI/REL vs 72% PIP/TAZ), but lower clinical response and higher day 28 mortality rates in the IMI/REL arm. This may be attributable to differences between the treatment arms unrelated to the causative pathogen. Several of

these patients developed serious/fatal AEs unrelated to their pneumonia, which subsequently led to unfavorable outcomes in mortality and/or clinical response. In addition, the sample size of this subpopulation was very small, and the IMI/REL arm had a smaller denominator (ie, 40% fewer patients with *P. aeruginosa* than the PIP/TAZ arm in that particular mMITT analysis), which may have contributed to the numeric differences in event rates.

Based on our results, IMI/REL is an effective new treatment option for HABP/VABP, including infections in mechanically ventilated, critically ill, and other high-risk patient populations. Carbapenems, such as IMI, remain a HABP/VABP treatment cornerstone [3, 4] due to their broad-spectrum efficacy (including ESBL activity), good tolerability, and extensive clinical experience with their use. However, increasing rates of carbapenem resistance

Table 3. Summary of Adverse Events During Intravenous Therapy and the 14-Day Follow-up Period in the Safety Population

Patients With Adverse Events	IMI/REL (n = 266) ^a	PIP/TAZ (n = 269) ^a	Unadjusted Difference, % (95% CI) ^b
At least 1 AE	226 (85.0)	233 (86.6)	-1.7 (-7.7 to 4.3)
Drug-related ^c AEs	31 (11.7)	26 (9.7)	2.0 (-3.3 to 7.4)
Serious AEs	71 (26.7)	86 (32.0)	-5.3 (-13.0 to 2.5)
Serious drug-related ^c AEs	3 (1.1)	2 (0.7)	0.4 (-1.7 to 2.6)
Deaths	40 (15.0)	57 (21.2)	-6.2 (-12.7 to .4)
Drug-related ^c deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0 (-1.4 to 1.4)
Discontinued drug due to AE	15 (5.6)	22 (8.2)	-2.5 (-7.1 to 1.8)
Discontinued drug due to drug-related ^c AE	6 (2.3) ^d	4 (1.5) ^e	0.8 (-1.8 to 3.5)

Data are presented as the number (%) of patients who had at least 1 of the indicated type of AE, unless otherwise indicated.

Abbreviations: AE, adverse event; CI, confidence interval; IMI/REL, imipenem/cilastatin with relebactam; PIP/TAZ, piperacillin/tazobactam.

^aOverall values indicate the total number of patients in the safety population of the particular treatment arm.

^bBased on the Miettinen and Nurminen method [28].

^cAE causality in relation to the study therapy was determined by the investigator.

^dSpecific drug-related AEs that led to study therapy discontinuation were as follows: liver function abnormalities (n = 2), rash (n = 2), and thrombocytopenia/decreased platelet count (n = 2).

^eSpecific drug-related AEs that led to study therapy discontinuation were as follows: liver function abnormalities (n = 1), hallucinations (n = 1), generalized tonic-clonic seizure (n = 1), and pyrexia (n = 1).

worldwide require new treatment options [32, 33]. IMI/REL is active against many strains of multidrug-resistant gram-negative bacteria implicated in HABP/VABP and has demonstrated efficacy against IMI-nonsusceptible infections in a recent phase 3 trial [24]. The combination of IMI with REL overcomes key resistance mechanisms prevalent in gram-negative pathogens (eg, efflux, porin loss, and β -lactamase production/overexpression) [34–39], and has in vitro activity against most strains of KPC- and/or ESBL-producing Enterobacteriales as well as multidrug- and/or carbapenem-resistant *P. aeruginosa*. REL does not inhibit metallo- β -lactamases (eg, NDM) and/or class D β -lactamases (eg, OXA-48); however, the combination of IMI/REL may have antibacterial activity against isolates encoding such enzymes due to inhibition of concomitantly expressed class A or C β -lactamases. Imipenem plus REL does not have added activity over IMI alone against the *A. calcoaceticus-baumannii* complex [11]. Of note, adding REL to IMI reduces the IMI minimum inhibitory concentration even in IMI-susceptible isolates [39], and the PK/PD properties of IMI/REL differ from those of IMI alone. Various preclinical analyses, lung penetration studies, population PK modeling, and probability of target attainment simulations all further support the 500 mg/500 mg/250 mg imipenem/cilastatin/relebactam dose (appropriately adjusted for renal function) used in our trial as being effective for HABP/VABP [12, 13, 19, 21–23]. This dosing regimen was also shown as effective in other clinical trials, including a phase 3 study that enrolled patients with serious infections (including HABP/VABP) due to carbapenem-nonsusceptible pathogens [19, 20, 24].

Our large, well-designed, randomized controlled trial meets current regulatory guidance for antibacterial development for this indication. All patients fulfilled standard definitions of HABP/VABP for enrollment [25]. The comparator drug is widely used for empiric and definitive treatment of HABP/VABP, is recommended in HABP/VABP clinical guidelines, and was administered at the standard dose [3, 4]. Randomization was successful, demonstrated by the fact that baseline characteristics and causative pathogens were comparable between arms, thus minimizing any potential bias. Notably, almost all randomized patients (~99%) received treatment and were included in the primary efficacy population, a much higher proportion than in many other recent HABP/VABP studies. Our study also had some limitations. First, not all enrolled patients were ventilated, which is the highest mortality risk subpopulation of HABP/VABP. Two other recent phase 3 studies of HABP/VABP enrolled only ventilated patients [29, 40]. Conversely, by enrolling both ventilated and nonventilated participants, our study population is representative of the wide range of patients with nosocomial pneumonia encountered in clinical practice. Second, the majority of study participants were enrolled outside the United States. However, this allowed for an evaluation of IMI/REL across different geographic regions and standards of care. Third, immunocompromised patients were excluded.

In conclusion, IMI/REL is noninferior to PIP/TAZ for treating HABP/VABP in adults. Both agents appeared well-tolerated based on the incidence of overall and serious drug-related AEs, and no new safety issues with IMI/REL were noted. IMI/REL is a new treatment option for HABP/VABP, including in high-risk patients.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to benefit the reader, the posted materials are not copyedited and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

Notes

Acknowledgments. The authors thank the patients and their families and caregivers for participating in this study, along with all investigators and site personnel. A full list of primary investigators for protocol MK-7655A-014 (by country) who enrolled patients is provided in **Supplementary Table 11**. Medical writing assistance was provided by Dominik Wolf, MSc, and editorial assistance was provided by Michele McColgan, BA, both of Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co, Inc, Kenilworth, New Jersey.

Financial support. This work was supported by Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co, Inc, Kenilworth, New Jersey.

Potential conflicts of interest. I. T., R. G. W., A. R., D. R. G., and A. D.-W. received institutional research funding from Merck & Co, Inc, for their participation in this clinical trial. H. W. B. and K. S. K. were paid advisory board members for Merck & Co, Inc. A. R. received personal fees from Merck Sharp & Dohme and bioMérieux. M. C. L., J. D., R. T., M. L. R., M. P., M. L. B., N. A. K., K. Y., J. R. B., A. P., and L. F. C. are employees of Merck Sharp & Dohme Corp, and may own stock and/or hold stock options in Merck & Co, Inc. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

1. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010; 362:1804–13.
2. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370:1198–208.
3. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). *Eur Respir J* 2017; 50:1700582.
4. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e61–111.
5. Talbot GH, Das A, Cush S, et al. Evidence-based study design for hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 2019; 219:1536–44.
6. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18:596.
7. Rodrigo-Troyano A, Sibila O. The respiratory threat posed by multidrug resistant gram-negative bacteria. *Respirology* 2017; 22:1288–99.
8. Theuretzbacher U. Global antimicrobial resistance in gram-negative pathogens and clinical need. *Curr Opin Microbiol* 2017; 39:106–12.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>. Accessed 12 December 2019.
10. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017. Available

- at: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>. Accessed 12 December 2019.
11. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S. Activity of MK-7655 combined with imipenem against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* **2013**; 68:2286–90.
 12. Rizk ML, Rhee EG, Jumes PA, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of relebactam, a novel beta-lactamase inhibitor, dosed in combination with imipenem-cilastatin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* **2018**; 62:e01411–7.
 13. Bhagunde P, Patel P, Lala M, et al. Population pharmacokinetic analysis for imipenem-relebactam in healthy volunteers and patients with bacterial infections. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* **2019**; 8:748–58.
 14. Karlowsky JA, Lob SH, Kazmierczak KM, et al. In vitro activity of imipenem/relebactam against gram-negative ESKAPE pathogens isolated in 17 European countries: 2015 SMART surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* **2018**; 73:1872–9.
 15. Papp-Wallace KM, Barnes MD, Alsop J, et al. Relebactam is a potent inhibitor of the KPC-2 beta-lactamase and restores the susceptibility of imipenem against KPC-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* **2018**; 62:e00174–18.
 16. Karlowsky JA, Lob SH, Kazmierczak KM, Young K, Motyl MR, Sahn DF. In vitro activity of imipenem-relebactam and key beta-lactam agents against gram-negative bacilli isolated from lower respiratory tract infection samples of intensive care unit patients—SMART Surveillance United States 2015–2017. *Int J Antimicrob Agents* **2020**; 55:105841.
 17. Karlowsky JA, Lob SH, Young K, Motyl MR, Sahn DF. Activity of imipenem/relebactam against *Pseudomonas aeruginosa* with antimicrobial-resistant phenotypes from seven global regions: SMART 2015–2016. *J Glob Antimicrob Resist* **2018**; 15:140–7.
 18. Lob SH, Hackel MA, Kazmierczak KM, et al. In vitro activity of imipenem-relebactam against gram-negative bacilli isolated from patients with lower respiratory tract infections in the United States in 2015—results from the SMART global surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2017**; 88:171–6.
 19. Lucasti C, Vasile L, Sandesc D, et al. Phase 2, dose-ranging study of relebactam with imipenem-cilastatin in subjects with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* **2016**; 60:6234–43.
 20. Sims M, Mariyanovski V, McLeroth P, et al. Prospective, randomized, double-blind, phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* **2017**; 72:2616–26.
 21. Wu J, Racine F, Wismer MK, et al. Exploring the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of relebactam (MK-7655) in combination with imipenem in a hollow-fiber infection model. *Antimicrob Agents Chemother* **2018**; 62:e02323–17.
 22. Bhagunde P, Zhang Z, Racine F, et al. A translational pharmacokinetic/pharmacodynamic model to characterize bacterial kill in the presence of imipenem-relebactam. *Int J Infect Dis* **2019**; 89:55–61.
 23. Rhee EG, Rizk ML, Calder N, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of single and multiple doses of relebactam, a beta-lactamase inhibitor, in combination with imipenem and cilastatin in healthy participants. *Antimicrob Agents Chemother* **2018**; 62:e00280–18.
 24. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis* **2020**; 70:1799–808.
 25. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry. Hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia: developing drugs for treatment. Silver Spring, MD: CDER, **2014**.
 26. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. M07. 11th ed. Wayne, PA: CLSI, **2018**.
 27. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100. 29th ed. Wayne, PA: CLSI, **2019**.
 28. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med* **1985**; 4:213–26.
 29. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* **2019**; 19:1299–311.
 30. Torres A, Zhong N, Pacht J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* **2018**; 18:285–95.
 31. Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Ceftolozane/tazobactam activity tested against gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). *Int J Antimicrob Agents* **2014**; 43:533–9.
 32. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis* **2019**; 32:609–16.
 33. Bassetti M, Poulakou G, Ruppe E, Bouza E, Van Hal SJ, Brink A. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach. *Intensive Care Med* **2017**; 43:1464–75.
 34. Chalhoub H, Sáenz Y, Rodríguez-Villalobos H, et al. High-level resistance to meropenem in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in the absence of carbapenemases: role of active efflux and porin alterations. *Int J Antimicrob Agents* **2016**; 48:740–3.
 35. Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, et al. Activity of meropenem combined with RPX7009, a novel β -lactamase inhibitor, against gram-negative clinical isolates in New York City. *Antimicrob Agents Chemother* **2015**; 59:4856–60.
 36. Melinta Therapeutics Inc. Vabomere (meropenem and vaborbactam for injection). Prescribing information. Lincolnshire, IL: Melinta Therapeutics, **2018**.
 37. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: emergence of resistance to ceftazidime-avibactam in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Solna, Sweden: ECDC, **2018**.
 38. Chalhoub HT, Tulkens PM, Van Bambeke, F. Avibactam is a substrate for MexAB-OprM in *Pseudomonas aeruginosa*. In: 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Vienna, Austria, **2017**. Poster EV0469.
 39. Young K, Painter RE, Raghoober SL, et al. In vitro studies evaluating the activity of imipenem in combination with relebactam against *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol* **2019**; 19:150.
 40. Wunderink R, Roquilly A, Croce M, et al. A phase 3, randomized, double-blind study comparing tedizolid phosphate and linezolid for treatment of ventilated gram-positive nosocomial pneumonia. In: IDWeek 2019, Washington, DC, **2019**. Oral presentation 2841.

JOURNAL READING

*“Assessment of factors associated with NLR, PWR, PLR, and LMR values in
COVID-19 patients ”*

Tri Ariguntar Wikanningtyas, Muhammad Fachri, Rahmini Shabariah, Diaz
Resdyanugraha



Pembimbing:

Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp.P, FISR.FAPSR

Disusun Oleh:

Andreza Ragil junindra

2018730007

**KEPANITERAAN KLINIK ILMU PENYAKIT DALAM
RUMAH SAKIT ISLAM JAKARTA SUKAPURA
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA
2024**

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah Rabbil 'alamin, segala puji dan syukur kehadiran Allah SWT, dengan Rahmat, Anugerah dan Hidayah-Nya sehingga laporan *journal reading* ini dapat diselesaikan sebagai memenuhi persyaratan kelulusan dalam menempuh Kepaniteraan Klinik. Dalam penyusunan laporan ini, penulis banyak mendapatkan dukungan, bantuan, semangat, dan motivasi dari berbagai pihak. Untuk itu penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp.P, FISR.FAPSR selaku dokter pembimbing yang bersedia memberikan waktunya untuk membimbing penulis. Penulis menyadari bahwa laporan ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan sarannya. Semoga laporan ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Jakarta, Mei 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	ii
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	iv
ABSTRAK.....	2
BAB I PENDAHULUAN.....	3
BAB II MATERIAL DAN METODE.....	5
BAB III HASIL.....	8
BAB IV DISKUSI.....	11
BAB V KESIMPULAN.....	15

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Characteristics, NLR, PWR, PLR, and LMR values patients

Tabel 2. Factors associated with NLR

Tabel 3. Factors associated with PWR values

Tabel 4. Factors associated with PLR

Tabel 5. Factors associated with LMR

ABSTRAK

Pendahuluan: COVID-19 adalah penyakit saluran napas yang di sebabkan oleh virus varian Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2).

Tujuan: Untuk menilai faktor-faktor yang berpengaruh pada nilai NLR, PWR, PLR, dan nilai LMR.

Metodologi: penelitian ini menggunakan metode cross-sectional dengan menggunakan data dari rekam medis pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Jakarta Cempaka Putih dan Rumah Sakit Islam Jakarta Sukapura, dengan total 229 sampel.

Hasil: Pasien dengan usia dibawah 60 tahun (84,7%) dengan usia rata-rata 48 tahun, dengan komorbid (54,7%), di rumah sakit non-ICU (92,3%), dan survivor (94,9%) .

Kesimpulan: Usia dikaitkan dengan nilai NLR, PWR, PLR, dan LMR, yang menggarisbawahi pentingnya mempertimbangkan usia sebagai faktor penting dalam penilaian risiko pasien dan perawatan. Tim medis harus mempertimbangkan perbedaan terkait usia dalam pengelolaan dan pemantauan pasien, terutama untuk pasien lanjut usia.

BAB I

PENDAHULUAN

Corona Virus disiasse 19 (COVID-19) adalah salah satu jenis virus yang menyebabkan gangguan saluran pernapasan, virus varian COVID-19 ini pertama kali menyebar di daerah Wuhan, Cina pada Desember 2019. COVID-19 ditetapkan sebagai pandemi oleh organisasi kesehatan dunia pada tanggal 11 Maret 2020 karena tingkat penyebaran yang sangat tinggi penyakit ini adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus COVID-19, kebanyakan orang yang terinfeksi virus akan mengalami penyakit pernapasan ringan hingga sedang dan sembuh tanpa memerlukan perawatan khusus. Namun orang yang lebih tua dan memiliki kondisi medis mendasar seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, penyakit pernapasan kronis dan kanker lebih berpotensi menyebabkan gangguan serius hingga kematian

Coronavirus merupakan virus RNA untai tunggal yang diselimuti dan bersifat zoonosis dan menyebabkan gejala yang mirip dengan flu biasa hingga gejala pernapasan, enterik, hati, dan neurologis yang lebih parah . Selain SARS-CoV-2, ada beberapa jenis COVID-19 yang ditemukan pada manusia diantaranya: HCoV-229E, HCoV-OC43, SARS-CoV, HCoV-NL63, HCoV HKU1, dan MERS-CoV. Parameter yang mendukung diagnosis dan menilai status kekebalan tubuh dan proses peradangan yang penting untuk prognosis pasien COVID-19 meliputi Rasio Limfosit Neutrofil (NLR), Rasio Limfosit Trombosit (PLR), Rasio Trombosit terhadap Sel Darah Putih (PWR), dan rasio limfosit monosit (LMR). Usia dan penyakit penyerta juga dapat memengaruhi nilai-nilai tersebut. Penelitian ini menilai faktor-faktor yang berhubungan dengan nilai NLR, PWR, PLR, dan LMR

Faktor resiko dari COVID-19 sangat bervariasi antara lain merokok, obesitas atau peningkatan berat badan, kemudian mengenai pola hidup yang tidak sehat. Selain itu orang yang memiliki komorbid atau penyakit penyerta seperti hipertensi, gangguan pernapasan, penyakit kardiovaskular, kanker atau keganasan, seseorang yang berusia lanjut baik laki-laki maupun perempuan, dan seseorang dengan gangguan ginjal.

BAB II

MATERIAL DAN METODE

2.1 Peserta Studi

Desain dan Area Studi Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif kuantitatif dengan desain crosssectional. Penelitian ini memanfaatkan data rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Jakarta di Cempaka Putih dan Sukapura pada Juli hingga Desember 2020. Kriteria Inklusi dan Eksklusi Penelitian ini melibatkan pasien terkonfirmasi COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi: pasien dengan tes RT-PCR positif, berusia 17 tahun ke atas, dan dirawat di rumah sakit. Kriteria eksklusinya adalah pasien COVID-19 hamil dan data pasien yang tidak lengkap.

2.3 Analisis Statistik

Seluruh item dalam kuesioner diperiksa secara cermat untuk mencari nilai yang hilang, termasuk karakteristik pasien terkonfirmasi COVID-19 dan nilai NLR, PWR, PLR, dan LMR. Data tersebut kemudian diberi kode dan dimasukkan ke dalam software statistik khususnya SPSS versi 22.0. Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan uji chi-square, mengingat variabel-variabelnya Tingkat kepercayaan 95% dan ambang signifikansi $p < 0,05$ digunakan untuk menilai signifikansi statistik

2.4 Persetujuan Etik

Penelitian ini telah mendapat izin etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta dengan nomor referensi 220/PE/KE/ FKK-UMJ/X/2021.

BAB III

HASIL

Data sekunder yang diperoleh dari RS Islam Cempaka Putih dan Sukapura periode Juli-Desember 2020 menunjukkan pasien terbanyak berusia 60 tahun ke atas (84,7%), 51,3% berjenis kelamin perempuan, 54,7% memiliki penyakit penyerta, 7,7% dirawat di ICU RS Islam Cempaka Putih dan Sukapura periode Juli-Desember 2020 dan 5,1% yang tidak selamat. Nilai rata-rata NLR ditemukan pada 55,5% pasien, nilai PWR normal yang menunjukkan $NLR \geq 3,13$ pada 64,6%, nilai PLR normal pada 60,7%, dan nilai LMR normal sebesar 57,2%.

Table 2 menunjukkan bahwa di antara pasien berusia 60 tahun ke atas, perempuan, pasien tanpa penyakit penyerta, dirawat di ruang non-ICU, dan penyintas, lebih banyak yang memiliki nilai NLR normal. Faktor yang berhubungan signifikan dengan nilai NLR adalah usia, penyakit penyerta, dan rawat inap ($p < 0,05$) sedangkan jenis kelamin dan kematian di rumah sakit tidak berhubungan dengan nilai NLR.

Pada table 3 ditemukan pasien berusia 60 tahun ke atas, perempuan, dan dirawat di NON-ICU. Hasil penelitian menunjukkan bahwa usia berhubungan signifikan dengan nilai PWR ($p < 0,05$) sedangkan jenis kelamin, penyakit penyerta, rawat inap, dan kematian di rumah sakit tidak berhubungan dengan nilai PWR.

Tabel 4 Hasilnya menunjukkan bahwa usia 60 tahun ke atas, perempuan, tanpa pengaturan, dan penyintas memiliki PLR normal Faktor yang berhubungan signifikan dengan nilai PLR adalah usia, penyakit penyerta, dan rawat inap ($p < 0,05$) sedangkan jenis kelamin dan kematian di rumah sakit tidak berhubungan dengan nilai PLR.

Table 5 menunjukan bahwa Penelitian ini menunjukkan bahwa faktor yang berhubungan signifikan dengan nilai LMR adalah usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, dan rawat inap ($p < 0,05$) sedangkan kematian di rumah sakit tidak berhubungan dengan nilai LMR.

Gambar Tabel-1.

Table 1. Characteristics, NLR, PWR, PLR, and LMR Values of Patients

Characteristics	n	%
Age, median	48	
Age, range, years		
< 60	35	15.30
≥ 60	194	84.70
Sex		
Male	114	48.70
Female	120	51.30
Comorbid		
Yes	128	54.70
No	106	45.30
in Hospitalized		
ICU	18	7.70
Non-ICU	216	92.30
In-hospital death		
Non-survivor	12	5.10
Survivor	222	94.90
NLR		
Normal	127	55.50
High	102	44.50
PWR		
Low	81	35.40
Normal	148	64.60
PLR		
Low	10	4.40
Normal	139	60.70
High	80	34.90
LMR		
Low	96	41.90
Normal	131	57.20
High	2	0.90

Gambar Tabel-2

Table 2. Factors Associated with NLR

Characteristics	NLR				P	OR (CI 95%)
	Normal		High			
	N	%	N	%		
Age						
< 60 years	9	25.70	26	74.30	<0.001*	0.223 0.099-0.502
≥ 60 years	118	60.80	7	39.20		
Sex						
Men	60	52.60	54	47.40	0.469	0.796 0.472-1.342
Women	67	58.30	48	41.70		
Comorbid						
Yes	58	45.70	69	54.30	0.001*	0.402 0.234-0.691
No	69	67.60	33	32.40		
in Hospitalized						
ICU	3	17.60	14	82.50	0.003*	6.576 1.835-23.569
Non-ICU	124	58.50	88	41.50		
In-hospital death						
Non-survivor	3	27.30	8	72.70	0.066	0.284 0.073-1.101
Survivor	124	56.90	94	43.10		

*Statistically significant if p-value less than 0.05

Gambar Tabel -3.

Table 3. Factors Associated with PWR Values

Characteristics	PWR				p	OR (CI 95%)
	Low		Normal			
	N	%	N	%		
Age					0.049*	2.202
<60 years	18	51.40	17	48.60		1.063-4.559
≥ 60 years	63	32.50	131	67.50		
Sex					0.088	1.671
Men	47	41.20	67	58.80		0.967-2.889
Women	34	29.60	81	70.40		
Comorbid					0.067	1.745
Yes	52	40.90	75	59.10		1.000-3.046
No	29	28.40	73	71.60		
in Hospitalized					0.433	0.591
ICU	8	47.10	9	52.90		0.219-1.596
Non-ICU	73	34.40	139	65.60		
In-hospital death					0.056	3.105
Non-survivor	7	63.60	4	36.40		0.966-12.006
Survivor	74	33.90	144	66.10		

*Statistically significant if p-value less than 0.05

Gambar Tabel -4

Table 4. Factors Associated with PLR

Characteristics	PLR						p
	Low		Normal		High		
	N	%	N	%	N	%	
Age							
> 60 years	1	2.90	13	37.10	21	60.00	0.003*
≥ 60 years	9	4.70	126	64.90	59	30.40	
Sex							
Men	5	4.40	70	61.40	39	34.20	0.974
Women	5	4.30	69	60.00	41	35.70	
Comorbid							
Yes	3	2.40	67	52.70	57	44.90	0.001*
No	7	6.90	72	70.60	23	22.50	
in Hospitalized							
ICU	0	0.00	6	35.30	11	64.70	0.025*
Non-ICU	10	4.70	133	62.70	69	32.60	
In-hospital death							
Non-survivor	1	9.10	3	27.30	7	63.60	0.066
Survivor	9	4.10	136	62.40	73	33.50	

*Statistically significant if p-value less than 0.05

Gambar Tabel -5

Table 5. Factors Associated with LMR

Characteristics	LMR						p
	Low		Normal		High		
	N	%	N	%	N	%	
Age							0.007
> 60 years	22	62.90	12	34.20	1	2.90	
≥ 60 years	74	38.10	119	61.40	1	0.50	
Sex							<0.001*
Men	62	54.40	50	43.80	2	1.80	
Women	34	29.60	81	70.40	0	0.00	
Comorbid							0.003*
Yes	65	51.20	62	48.80	0	0.00	
No	31	30.40	69	67.60	2	2.00	
in Hospitalized							0.002*
ICU	14	82.40	3	17.60	0	0.00	
Non-ICU	82	38.80	128	60.40	2	0.90	
In-hospital death							0.104
Non-survivor	8	72.70	3	27.30	0	0.00	
Survivor	88	40.40	128	58.70	2	0.90	

*Statistically significant if p-value less than 0.05

BAB IV

DISKUSI

Data Data sekunder dari 229 pasien yang diperoleh dari RS Islam Cempaka Putih dan Sukapura periode Juli-Desember 2020 mengungkapkan mayoritas pasien berusia 60 tahun ke atas dengan median usia 48 tahun, berjenis kelamin perempuan, memiliki penyakit penyerta, berobat di non. Pengaturan rawat inap -ICU, dan selamat. Nilai NLR, PWR, PLR, dan LMR sebagian besar pasien normal. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan hasil serupa, yaitu pasien COVID-19 memiliki usia rata-rata 48 tahun, sebagian besar berjenis kelamin perempuan, memiliki penyakit penyerta, bertahan hidup, dan mengalami keparahan penyakit yang khas.

Dari temuan ini menunjukkan bahwa faktor-faktor yang secara signifikan terkait dengan nilai NLR adalah usia, penyakit penyerta, dan rawat inap. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan NLR dipengaruhi oleh usia dan penyakit penyerta menemukan bahwa NLR dapat mengantisipasi risiko pasien masuk ICU secara mandiri, tanpa memandang karakteristik demografi dan penyakit penyerta. Bukti ini dengan kuat menunjukkan bahwa NLR merupakan prediktor yang independen terhadap pengaruh faktor lain terhadap kematian dan hasil yang lebih buruk pada pasien COVID-19.

NLR dapat berperan dalam mengidentifikasi individu yang berisiko tinggi tertular COVID-19 saat dirawat di rumah sakit. Faktor yang berhubungan secara signifikan dengan nilai PWR adalah umur. Penelitian Ko DG et al. menunjukkan bahwa usia secara signifikan berkontribusi terhadap rendahnya kadar PWR pada pasien Abses Hati Piogenik.¹⁸ Faktor yang berhubungan secara signifikan dengan nilai PLR adalah usia, untuk memperkuat peran penanda hematologi lebih lanjut sebagai indikator respons peradangan sistemik yang hemat biaya dan dapat diterapkan secara universal. Penelitian di masa depan diharapkan dapat melakukan investigasi yang lebih komprehensif dan spesifik terhadap berbagai kondisi peradangan, termasuk COVID-19, dengan memanfaatkan penanda hematologi di semua kelompok umur.

BAB V

KESIMPULAN

Usia dikaitkan dengan nilai NLR, PWR, PLR, dan LMR; gender dikaitkan dengan nilai-nilai LMR; penyakit penyerta dan rawat inap dikaitkan dengan nilai NLR, PLR, dan LMR. Hal ini menyoroti pentingnya mempertimbangkan usia sebagai faktor penting dalam menilai risiko dan perawatan pasien. Tim medis harus memperhatikan perbedaan penatalaksanaan dan pemantauan berdasarkan usia pasien, dengan fokus pada pasien yang lebih tua.

REFERAT
DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA ASMA BRONKIAL BERDASARKAN
GINA ASTHMA 2024



Pembimbing

Dr. dr. Muhammad Fachri Sp. P, FISR, FAPSR

Disusun Oleh:

Naufal Ardhi Muzofar

2019730086

KEPANITERAAN KLINIK ILMU PENYAKIT DALAM
RUMAH SAKIT ISLAM JAKARTA SUKAPURA
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA

2024

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullaahi Wabarakaatuh

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah SWT, Tuhan semesta alam yang telah memberikan rahmat dan nikmat kepada seluruh hamba-Nya. Shalawat dan salam semoga terlimpahkan pada Nabi kita Muhammadi SAW, Keluarganya, Sahabatnya, pengikutnya dan kepada kita sekalian. Alhamdulillah penulis dapat menyelesaikan salah satu rangkaian tugas dalam stase Ilmu Penyakit Dalam yaitu Referat. Dalam laporan kasus ini penulis membahas mengenai “Diagnosis dan tatalaksana Asma Bronkial berdasarkan GINA Astma 2024”

Ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah memberi dukungan, bantuan, semangat dan motivasi selama pengerjaan Laporan referat ini. Pada kesempatan ini penulis ucapkan terimakasih kepada yang terhormat Dr. dr. Muhammad Fachri Sp. P, FISR, FAPSR selaku pembimbing yang telah mendukung dan memberi bimbingan. Serta kepada seluruh teman-teman kelompok stase Interna ini. Saya menyadari bahwa penulisan laporan Referat ini belum sempurna, baik dari segi materi maupun tata cara penulisannya. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat saya harapkan guna sebagai bahan perbaikan dalam pembuatan Laporan berikutnya. Semoga laporan ini bermanfaat dan dapat menambah pengetahuan khususnya dibidang kedokteran.

Wassalamu'alaikum Warahmatullaahi Wabarakaatuh

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	2
DAFTAR ISI	3
BAB I	4
A. Pendahuluan.....	4
BAB II.....	5
A. Definisi.....	5
B. Fenotipe Asma	5
C. Diagnosis	7
D. Diagnosis Banding.....	12
E. Klasifikasi derajat asma	14
F. Management Asma	16
G. Serangan Asma	17
DAFTAR PUSTAKA	24

BAB I

A. Pendahuluan

Asma adalah masalah kesehatan global yang serius, mempengaruhi sekitar 300 juta orang di seluruh dunia, dan menyebabkan sekitar 1000 kematian per hari. sebagian besar kematian ini terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, dan sebagian besar dapat dicegah. asma mengganggu pekerjaan, pendidikan, dan kehidupan keluarga, terutama jika anak-anak menderita asma. asma menjadi semakin lazim di banyak negara yang sedang berkembang secara ekonomi, dan biaya pengobatan asma untuk sistem perawatan kesehatan, masyarakat, dan individu semakin meningkat.

Tujuan dari manajemen asma adalah untuk mencegah kematian akibat asma dan meminimalkan beban asma pada individu, keluarga, masyarakat, sistem kesehatan dan lingkungan. untuk individu dengan asma dari segala usia, tujuan dari manajemen asma adalah untuk mencapai hasil jangka panjang yang terbaik bagi pasien.

Pengendalian gejala asma jangka panjang yang dapat mencakup

- Sedikit/tidak ada gejala asma
- Tidak ada gangguan tidur karena asma
- aktivitas fisik yang tidak terganggu

Minimalisasi risiko asma jangka panjang, yang dapat mencakup

- tidak ada eksaserbasi
- fungsi paru terbaik yang membaik atau stabil
- tidak ada efek samping obat

BAB II

A. Definisi

Asma adalah penyakit heterogen, biasanya ditandai dengan peradangan saluran napas kronis, yang ditentukan oleh riwayat gejala pernapasan, seperti mengi, sesak napas, sesak dada, dan batuk, yang bervariasi dari waktu ke waktu dan intensitasnya, bersama dengan keterbatasan aliran udara ekspirasi yang bervariasi. satu atau beberapa gejala (mis. batuk) dapat mendominasi. keterbatasan aliran udara dapat menjadi menetap.

B. Fenotipe Asma

asma adalah penyakit yang heterogen, dengan proses penyakit yang mendasari yang berbeda. sekelompok karakteristik demografis, klinis dan/atau patofisiologis yang dapat dikenali sering disebut fenotipe asma pada pasien dengan asma yang lebih parah, beberapa pengobatan yang dipandu oleh fenotipe telah tersedia. namun, kecuali pada pasien dengan asma yang berat, tidak ada hubungan yang kuat yang ditemukan antara ciri-ciri patologis yang spesifik dan partikular.

Banyak fenotipe klinis asma yang telah diidentifikasi, beberapa yang paling umum adalah:

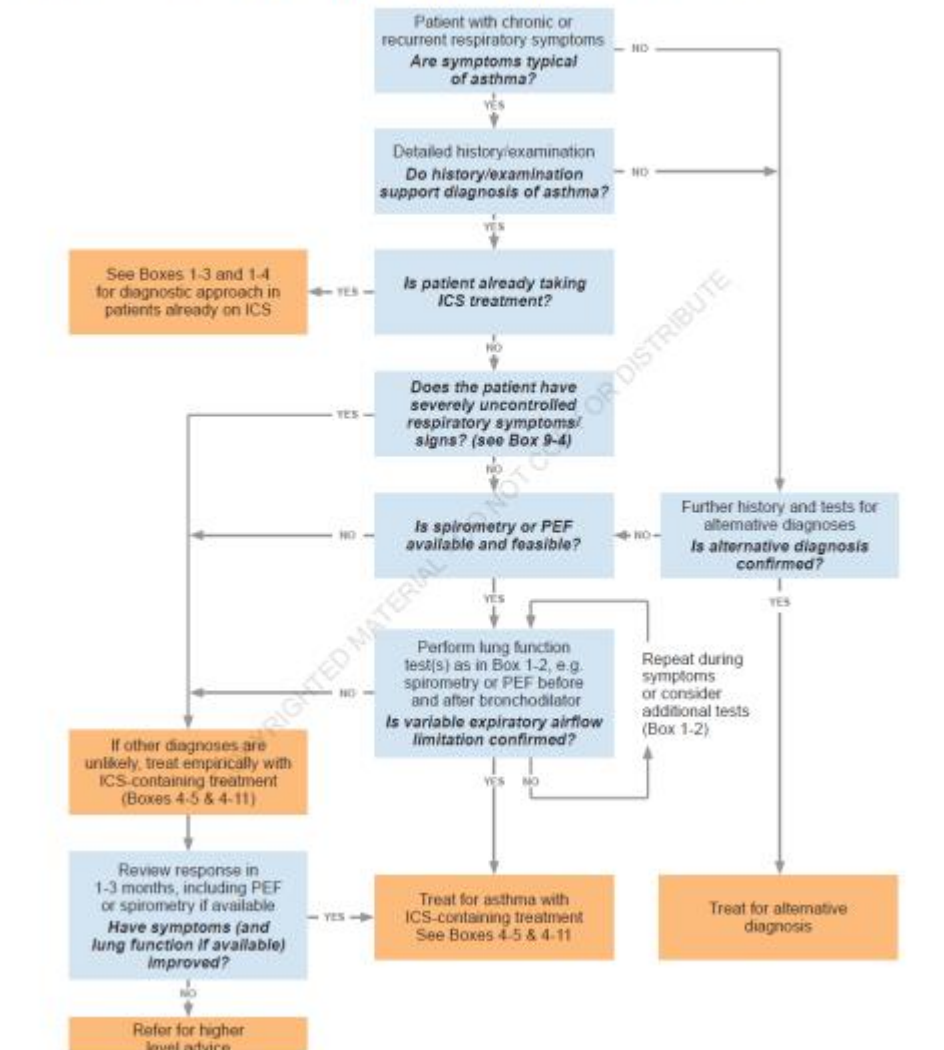
- Asma alergi: ini adalah fenotipe asma yang paling mudah dikenali, yang sering dimulai pada masa kanak-kanak dan dikaitkan dengan riwayat penyakit alergi di masa lalu dan/atau keluarga, seperti eksim, rinitis alergi, alergi terhadap makanan atau obat. pemeriksaan dahak yang diinduksi pada pasien-pasien ini sebelum pengobatan sering kali menunjukkan peradangan saluran napas eosinofilik. pasien dengan fenotipe asma ini biasanya merespons dengan baik terhadap pengobatan ICS.
- Asma non-alergi: beberapa pasien memiliki asma yang tidak berhubungan dengan alergi. profil seluler dahak pasien ini mungkin neutrofilik, eosinofilik, atau hanya mengandung sedikit sel radang (paukigranulositik). pasien dengan asma non-alergi sering kali menunjukkan respons jangka pendek yang lebih rendah terhadap ICS.

- Cough variant asthma dan cough predominant asthma. pada beberapa anak dan orang dewasa, batuk mungkin merupakan satu-satunya gejala asma, dan bukti keterbatasan airflow yang bervariasi mungkin tidak ada selain selama pengujian provokasi bronkial. beberapa pasien kemudian juga mengalami mengi dan responsif terhadap broncodilator. Pengobatan yang mengandung ICS efektif.
- Asma onset dewasa (onset lambat); beberapa orang dewasa, khususnya wanita, muncul dengan asma untuk pertama kalinya dalam kehidupan orang dewasa. pasien-pasien ini cenderung tidak alergi, dan sering kali membutuhkan dosis ICS yang lebih tinggi atau relatif tidak mempan terhadap pengobatan kortikosteroid. asma akibat kerja (yaitu, asma akibat pajanan di tempat kerja) harus dikesampingkan pada pasien yang muncul dengan asma onset dewasa.
- Asma dengan keterbatasan airflow yang menetap: beberapa pasien dengan asma yang sudah berlangsung lama mengalami keterbatasan aliran udara yang menetap atau tidak dapat dipulihkan secara sempurna. hal ini diduga disebabkan oleh remodeling dinding saluran napas.
- Asma dengan obesitas: beberapa pasien obesitas dengan asma memiliki gejala pernapasan yang menonjol dan pola peradangan saluran napas yang berbeda, dengan sedikit peradangan eosinofilik.

C. Diagnosis

Box 1-1. Diagnostic flowchart for adults, adolescents and children 6–11 years in clinical practice

This flowchart is for patients presenting with chronic or recurrent respiratory symptoms in clinical practice. See Box 9-4 (p.167) and Box 9-6 (p.171) for information on patients presenting with an acute exacerbation.



Box 1-2. Criteria for initial diagnosis of asthma in adults, adolescents, and children 6–11 years

1. HISTORY OF TYPICAL VARIABLE RESPIRATORY SYMPTOMS	
Feature	Symptoms or features that support the diagnosis of asthma
Wheeze, shortness of breath, chest tightness and/or cough (Descriptors may vary between cultures and by age)	<ul style="list-style-type: none"> • Symptoms occur variably over time and vary in intensity • Symptoms are often worse at night or on waking • Symptoms are often triggered by exercise, laughter, allergens, cold air • Symptoms often appear or worsen with viral infections
2. CONFIRMED VARIABLE EXPIRATORY AIRFLOW LIMITATION	
Feature	Considerations, definitions, criteria
Excessive variability in expiratory lung function (one or more of the following):	The greater the variations, or the more occasions excess variation is seen, the more confident the diagnosis of asthma. If initially negative, tests can be repeated during symptoms or in the early morning. If spirometry is not possible, PEF [†] may be used, but it is less reliable.
Positive bronchodilator (BD) responsiveness (reversibility) test with spirometry (or PEF [†])	<p><i>Adults:</i> increase from baseline in FEV₁ or FVC of ≥12% and ≥200 mL, with greater confidence if the increase is ≥15% and ≥400 mL; or increase in PEF[†] ≥20% if spirometry is not available.</p> <p><i>Children:</i> increase from baseline in FEV₁ of ≥12% predicted (or in PEF[†] of ≥15%).</p> Measure change 10–15 minutes after 200–400 mcg salbutamol (albuterol) or equivalent, compared with pre-BD readings. Positive test more likely if BD withheld before test: SABA ≥4 hours, long-acting bronchodilators 24–48 hours (see below).
Excessive variability in twice-daily PEF over 2 weeks*	<p><i>Adults:</i> average daily diurnal PEF variability >10%*</p> <p><i>Children:</i> average daily diurnal PEF variability >13%*</p>
Increase in lung function after 4 weeks of treatment	<p><i>Adults:</i> increase from baseline in FEV₁ by ≥12% and ≥200 mL (or PEF[†] by ≥20%) after 4 weeks of daily ICS-containing treatment</p> <p><i>Children:</i> increase from baseline in FEV₁ of ≥12% predicted (or in PEF[†] of ≥15%).</p>
Positive bronchial challenge test	<p><i>Adults:</i> Fall from baseline in FEV₁ of ≥20% with standard doses of methacholine, or ≥15% with standardized hyperventilation, hypertonic saline or mannitol challenge, or >10% and >200 mL with standardized exercise challenge.</p> <p><i>Children:</i> fall from baseline in FEV₁ of >12% predicted (or fall in PEF[†] >15%) with standardized exercise challenge.</p> <p>If FEV₁ decreases during a challenge test, check that FEV₁/FVC ratio has also decreased, since incomplete inhalation, e.g., due to inducible laryngeal obstruction or poor effort, can result in a false reduction in FEV₁.</p>
Excessive variation in lung function between visits (good specificity but poor sensitivity)	<p><i>Adults:</i> variation in FEV₁ of ≥12% and ≥200 mL (or in PEF[†] of ≥20%) between visits.</p> <p><i>Children:</i> variation in FEV₁ of ≥12% in FEV₁ (or ≥15% in PEF[†]) between visits</p>

- **Pemeriksaan Fisik**

Hasil pemeriksaan fisik pada orang dengan asma sering kali normal. kelainan yang paling sering terjadi adalah mengi ekspirasi (ronchi) pada auskultasi, tetapi hal ini mungkin tidak ada atau hanya terdengar saat ekspirasi paksa. mengi juga mungkin tidak ada selama eksaserbasi asma yang parah, karena aliran udara yang sangat berkurang (disebut silent chest), tetapi pada saat seperti itu, tanda-tanda fisik lain dari kegagalan repirasi biasanya ada. mengi juga dapat terdengar pada obstruksi laring yang dapat diinduksi, PPOK, infeksi saluran pernapasan, trakeomalasia, atau benda asing yang terhirup (bila mengi mungkin unilateral). crackles (krepitasi) dan mengi inspirasi.

- Uji fungsi paru

Fungsi paru paling baik dinilai dengan pengujian spirometri, dengan penilaian volume ekspirasi paksa dalam 1 detik (FEV1) dan rasio FEV1 terhadap kapasitas vital paksa (FEV1/FVC). pengujian spirometri harus dilakukan oleh operator yang terlatih dengan peralatan yang terawat dan dikalibrasi secara teratur, dengan filter inline untuk melindungi dari penularan infeksi. Namun, secara global, banyak klinik tidak memiliki akses yang siap (atau ada) ke spirometri. dalam konteks ini, penilaian PEF, meskipun kurang dapat diandalkan, lebih baik daripada tidak ada pengukuran objektif dari fungsi paru. jika PEF digunakan, pengukuran terbaik dari 3 pengukuran harus digunakan setiap kali, dan meteran yang sama harus digunakan untuk pengujian lanjutan, karena pengukuran dapat berbeda dari satu meteran ke meteran lainnya hingga 20%.

Penurunan FEV1 atau PEF dapat ditemukan pada banyak penyakit paru-paru lainnya, atau teknik yang buruk dengan inhalasi yang tidak inadequate hal ini mungkin disebabkan oleh obstruksi laring. Dalam praktik klinis, setelah defek obstruktif dikonfirmasi, variasi dalam keterbatasan aliran udara umumnya dinilai dari variasi FEV1 atau PEF, "variabilitas" mengacu pada peningkatan dan/atau penurunan gejala dan fungsi paru.

- Variasi yang didapatkan pada diagnosis asma

- peningkatan fungsi paru-paru 10-15 menit setelah pemberian brokodilator, atau setelah uji coba pengobatan yang mengandung ICS
- penurunan fungsi paru setelah latihan (spontan atau standar) atau selama tes provokasi bronkial
- variasi fungsi paru di luar kisaran normal ketika diulang dari waktu ke waktu, baik pada kunjungan terpisah, atau pada pemantauan di rumah dua kali sehari selama setidaknya 1-2 minggu
 - Pemeriksaan lain untuk diagnosis asma
- Bronchial provocation tests

Salah satu pilihan untuk mendokumentasikan keterbatasan airflow ekspirasi yang bervariasi adalah dengan merujuk pasien untuk menjalani tes provokasi bronkial untuk menilai hiperresponsifitas jalan napas. Agen pemicu termasuk metakolin yang dihirup, histamin, olahraga, hiperventilasi sukarela eucapnic atau manitol yang dihirup. Tes-tes ini cukup sensitif untuk diagnosis asma tetapi memiliki spesifisitas yang terbatas. Sebagai contoh, hiperresponsif saluran napas terhadap metakolin yang dihirup telah dijelaskan pada pasien dengan rinitis alergi, fibrosis kistik, displasia bronkopulmonalis dan PPOK. Ini berarti bahwa tes negatif pada pasien yang tidak menggunakan ICS dapat membantu menyingkirkan asma, tetapi tes positif tidak selalu berarti bahwa pasien menderita asma - pola gejala dan gambaran klinis lainnya harus juga harus dipertimbangkan.

- Allergy test

Adanya atopi meningkatkan kemungkinan bahwa pasien dengan gejala pernapasan memiliki asma alergi, tetapi ini ini tidak spesifik untuk asma dan juga tidak terdapat pada semua fenotipe asma. Status atopi dapat diidentifikasi dengan uji tusuk kulit atau dengan mengukur kadar imunoglobulin E (sIgE) spesifik dalam serum. Pengujian tusuk kulit dengan lingkungan umum alergen sederhana dan cepat untuk dilakukan dan, ketika dilakukan oleh penguji berpengalaman dengan ekstrak standar, adalah murah dan memiliki sensitivitas tinggi. Pengukuran sIgE tidak lebih dapat diandalkan daripada tes tusuk kulit dan lebih mahal, tetapi mungkin lebih disukai untuk pasien yang tidak kooperatif, mereka yang memiliki penyakit kulit yang meluas, atau jika riwayatnya menunjukkan adanya risiko anafilaksis. Adanya tes kulit positif atau IgE positif, bagaimanapun, tidak berarti bahwa alergen menyebabkan gejala - relevansi paparan alergen dan hubungannya dengan gejala harus harus dikonfirmasi oleh riwayat pasien.

- Imaging

Studi pencitraan tidak secara rutin digunakan dalam diagnosis asma, tetapi mungkin berguna untuk menyelidiki kemungkinan kondisi komorbiditas atau diagnosis alternatif pada orang dewasa dengan asma yang sulit

diobati. Pencitraan juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi kelainan bawaan pada bayi dengan gejala mirip asma, dan diagnosis alternatif pada anak-anak dengan asma yang sulit diobati. Computed tomography (CT) resolusi tinggi pada paru-paru dapat mengidentifikasi kondisi seperti bronkiektasis, emfisema, nodul paru, penebalan dinding saluran napas dan distensi paru, dan dapat menilai jalan napas distensibilitas. Adanya emfisema yang terdeteksi secara radiografi dipertimbangkan ketika membedakan asma dari PPOK, tetapi tidak ada ambang batas yang dapat diterima, dan kondisi ini dapat hidup berdampingan. Selain itu, perangkap udara (yang mungkin ada pada asma, dan juga merupakan ciri penuaan) dapat sulit dibedakan dari emfisema. Pencitraan dada saat ini tidak direkomendasikan untuk memprediksi hasil pengobatan atau penurunan fungsi paru-paru, atau untuk menilai respon pengobatan. CT pada sinus dapat mengidentifikasi perubahan yang mengarah ke rinosinusitis kronis dengan atau tanpa polip hidung, yang pada pasien dengan asma berat dapat membantu dalam memilih terapi biologis.

- Exhaled nitric oxide

Oksida nitrat yang dihembuskan Konsentrasi fraksional oksida nitrat yang dihembuskan (FeNO) sedikit berhubungan dengan kadar dahak dan darah eosinofil, tetapi hubungan ini hilang pada obesitas. FeNO belum terbukti berguna untuk menentukan atau memutuskan diagnosis asma. Karena, sementara FeNO lebih tinggi pada asma yang ditandai dengan peradangan saluran napas Tipe 2 dengan peningkatan interleukin (IL)-4 dan IL-13, juga meningkat pada kondisi non asma (misalnya, bronkitis eosinofilik, atopi, rinitis alergi, eksim), dan tidak meningkat pada beberapa asma fenotipe asma (misalnya, asma neutrofilik, asma dengan obesitas). FeNO juga lebih rendah pada perokok dan selama bronkokonstriksi dan fase awal respons alergi; dapat meningkat atau menurun selama infeksi virus Untuk informasi mengenai peran FeNO dalam pengobatan asma,

D. Diagnosis Banding

Box 1-3. Differential diagnosis of asthma in adults, adolescents and children 6–11 years

Age	If the symptoms or signs below are present, consider...	Condition
6–11 years	Sneezing, itching, blocked nose, throat-clearing	Chronic upper airway cough syndrome
	Sudden onset of symptoms, unilateral wheeze	Inhaled foreign body
	Recurrent infections, productive cough	Bronchiectasis
	Recurrent infections, productive cough, sinusitis	Primary ciliary dyskinesia
	Cardiac murmurs	Congenital heart disease
	Pre-term delivery, symptoms since birth	Bronchopulmonary dysplasia
	Excessive cough and mucus production, gastrointestinal symptoms	Cystic fibrosis
12–39 years	Sneezing, itching, blocked nose, throat-clearing	Chronic upper airway cough syndrome
	Dyspnea, inspiratory wheezing (stridor)	Inducible laryngeal obstruction
	Dizziness, paresthesia, sighing	Hyperventilation, dysfunctional breathing
	Productive cough, recurrent infections	Bronchiectasis
	Excessive cough and mucus production	Cystic fibrosis
	Cardiac murmurs	Congenital heart disease
40+ years	Shortness of breath, family history of early emphysema	Alpha ₁ -antitrypsin deficiency
	Sudden onset of symptoms	Inhaled foreign body
	Dyspnea, inspiratory wheezing (stridor)	Inducible laryngeal obstruction
	Dizziness, paresthesia, sighing	Hyperventilation, dysfunctional breathing
	Cough, sputum, dyspnea on exertion, smoking or noxious exposure	COPD*
	Productive cough, recurrent infections	Bronchiectasis
	Dyspnea with exertion, nocturnal symptoms, ankle edema	Cardiac failure
	Treatment with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor	Medication-related cough
	Dyspnea with exertion, non-productive cough, finger clubbing	Parenchymal lung disease
	Sudden onset of dyspnea, chest pain	Pulmonary embolism
Dyspnea, unresponsive to bronchodilators	Central airway obstruction	
All ages	Chronic cough, hemoptysis, dyspnea; and/or fatigue, fever, (night) sweats, anorexia, weight loss	Tuberculosis
	Prolonged paroxysms of coughing, sometimes stridor	Pertussis

- Faktor resiko eksaserbasi

Kontrol gejala asma yang buruk itu sendiri secara substansial meningkatkan risiko eksaserbasi. Namun, beberapa tambahan telah diidentifikasi, yaitu faktor-faktor yang, bila ada, meningkatkan risiko pasien eksaserbasi meskipun gejalanya sedikit. Faktor-faktor risiko ini termasuk riwayat ≥ 1 eksaserbasi pada tahun sebelumnya, kepatuhan yang buruk, teknik inhaler yang salah, sinusitis kronis dan merokok, yang semuanya dapat Risiko eksaserbasi berat dan kematian meningkat secara bertahap dengan penggunaan SABA yang lebih

tinggi, terlepas dari langkah pengobatan.penggunaan SABA yang lebih tinggi, terlepas dari langkah pengobatan. Peresepan tiga atau lebih inhaler SABA 200 dosis dalam setahun, sesuai dengan lebih dari penggunaan sehari-hari, dikaitkan dengan peningkatan risiko eksaserbasi parah dan, dalam sebuah penelitian, meningkat kematian. Faktor risiko dan komorbiditas yang dapat dimodifikasi (atau berpotensi dimodifikasi).

a. Risk factors for exacerbations
Uncontrolled asthma symptoms: Having uncontrolled symptoms is an important risk factor for exacerbations. ⁸⁵
Factors that increase the risk of exacerbations even if the patient has few asthma symptoms†
SABA over-use: High SABA use (≥3 x 200-dose canisters/year associated with increased risk of exacerbations, increased mortality particularly if ≥1 canister per month) ⁸⁶⁻⁸⁹
Inadequate ICS: not prescribed ICS, poor adherence, ⁹⁰ or incorrect inhaler technique ⁹¹
Other medical conditions: Obesity, ⁹²⁻⁹³ chronic rhinosinusitis, ⁹³ GERD, ⁹³ confirmed food allergy, ⁹⁴ pregnancy ⁹⁵
Exposures: Smoking, ⁹⁶ e-cigarettes, ⁹⁷ allergen exposure if sensitized, ^{96,98} air pollution ⁹⁹⁻¹⁰²
Psychosocial: Major psychological or socioeconomic problems ^{103,104}
Lung function: Low FEV ₁ (especially <60% predicted), ^{96,105} high bronchodilator responsiveness ^{93,106,107}
Type 2 inflammatory markers: Higher blood eosinophils, ^{93,108,109} high FeNO (adults with allergic asthma on ICS) ¹¹⁰
Exacerbation history: Ever intubated or in intensive care unit for asthma; ¹¹¹ ≥1 severe exacerbation in last year ^{112,113}
b. Risk factors for developing persistent airflow limitation
History: Preterm birth, low birth weight and greater infant weight gain, ¹¹⁴ chronic mucus hypersecretion ^{115,116}
Medications: Lack of ICS treatment in patient with history of severe exacerbation ¹¹⁷
Exposures: Tobacco smoke, ¹¹⁵ noxious chemicals; occupational or domestic exposures ⁸²
Investigation findings: Low initial FEV ₁ , ¹¹⁸ sputum or blood eosinophilia ¹¹⁶
c. Risk factors for medication side-effects
Systemic Frequent OCS, long-term, high-dose and/or potent ICS, P450 inhibitors ¹¹⁸
Local: High-dose or potent ICS, ^{118,119} poor inhaler technique ¹²⁰

Beberapa pasien terus mengalami eksaserbasi bahkan dengan dosis maksimal pengobatan saat ini. Memiliki satu eksaserbasi saja eksaserbasi meningkatkan risiko pasien akan mengalami eksaserbasi dalam 12 bulan ke depan. Ada peningkatan minat penelitian dalam mengidentifikasi pasien yang berisiko, dan dalam menyelidiki strategi baru untuk mengurangi risiko eksaserbasi. risiko eksaserbasi. Dalam praktik klinis, risiko eksaserbasi dapat dikurangi baik dengan mengoptimalkan obat asma, dan dengan mengidentifikasi dan dengan mengidentifikasi dan mengobati faktor risiko yang dapat dimodifikasi.

Tidak semua faktor risiko memerlukan atau merespons peningkatan pengontrol pengobatan.

Merokok memiliki beberapa efek buruk pada orang dengan asma yang sudah ada, selain efek lain yang sudah diketahui seperti peningkatan risiko kanker paru-paru, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan penyakit kardiovaskular; dan, dengan paparan selama kehamilan, peningkatan risiko asma dan infeksi saluran pernapasan bawah pada anak-anak. Pada penderita asma (anak-anak dan orang dewasa), paparan asap tembakau di lingkungan meningkatkan risiko rawat inap dan kontrol asma yang buruk. Perokok aktif dikaitkan dengan peningkatan risiko kontrol asma yang buruk, rawat inap di rumah sakit dan, dalam beberapa penelitian, kematian akibat asma; peningkatan laju penurunan fungsi paru-paru dan dapat menyebabkan PPOK; dan mengurangi efektivitas kortikosteroid inhalasi dan oral. Setelah berhenti merokok, fungsi paru-paru membaik dan peradangan saluran napas menurun. Pengurangan paparan asap tembakau di lingkungan meningkatkan meningkatkan kontrol asma dan mengurangi penerimaan rumah sakit pada orang dewasa dan anak-anak. Penggunaan rokok elektrik (vaping) dikaitkan dengan peningkatan risiko gejala atau diagnosis asma dan dengan peningkatan risiko asma.

E. Klasifikasi derajat asma

I.	Intermiten (bulanan)	Gejala malam
	- Gejala <1x/minggu - Tanpa gejala di luar serangan - Serangan singkat	≤ 2x sebulan
II.	Persisten Ringan (mingguan)	Gejala malam
	- Gejala >1x/minggu tetapi <1x /hari	>2x sebulan
III.	Persisten sedang (harian)	Gejala malam
	- Gejala setiap hari - Serangan mengganggu	>1x/minggu

	aktivitas dan tidur - Membutuhkan bronkodilator setiap hari	
IV.	Persisten Berat (continue)	Gejala malam
	- Gejala terus menerus - Sering kambuh - Aktivitas fisik berkurang	sering

- Level kontrol Asma

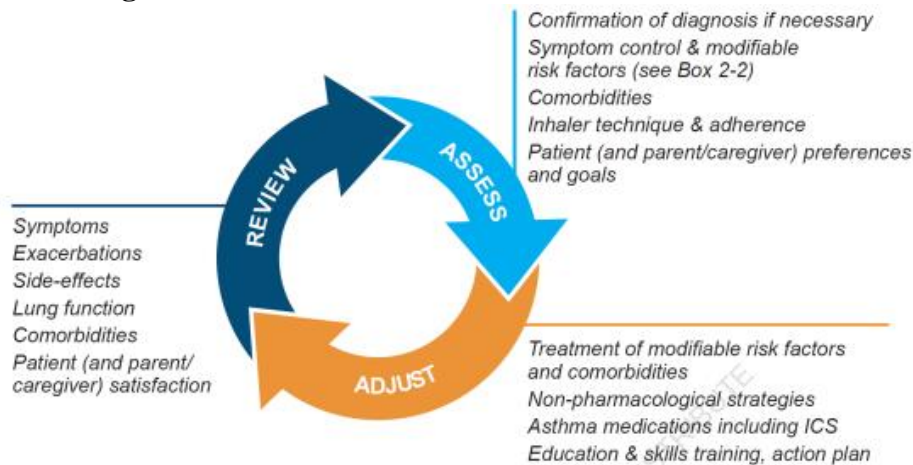
Karakteristik	Terkontrol Penuh	Sebagian	Tidak terkontrol
Gejala sehari-hari	Tidak ada (max/minggu)	>2x /minggu	Didapatkan 3 tanda atau lebih
Keterbatasan aktivitas	-	ada	
Gejala malam hari	-	Ada	
Penggunaan reliver	Tidak ada (max 2x/minggu)	>2x/minggu	
Fungsi paru (FEV1/PEF)	normal	<80% prediksi	
Eksaserbasi	-	1/ > / tahun	1x /minggu

A. Recent asthma symptom control (but also ask the patient/caregiver about the whole period since last review#)

In the past 4 weeks, has the patient had:

		Well controlled	Partly controlled	Uncontrolled
• Daytime asthma symptoms more than twice/week?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	} None of these	} 1-2 of these	} 3-4 of these
• Any night waking due to asthma?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
• SABA* reliever for symptoms more than twice/week?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
• Any activity limitation due to asthma?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			

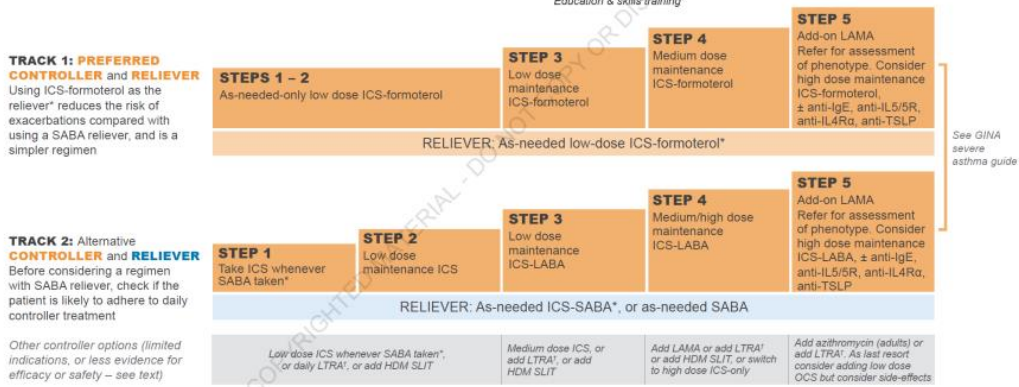
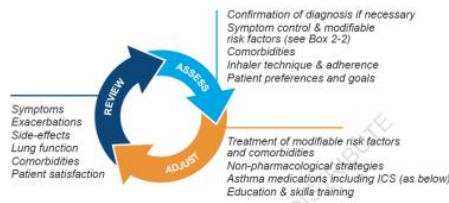
F. Management Asma



- Assess: gejala pasien dan faktor risiko eksaserbasi, penurunan fungsi paru, dan efek samping obat, dengan perhatian khusus pada teknik dan kepatuhan penggunaan inhaler. Assess komorbiditas dan tujuan serta preferensi pasien, dan pastikan diagnosis asma jika belum dilakukan.
- Adjust: tatalaksana pasien, berdasarkan penilaian ini. Hal ini termasuk pengobatan risiko yang dapat dimodifikasi risiko yang dapat dimodifikasi (Kotak dan komorbiditas, strategi non-farmakologis yang relevan pendidikan dan pelatihan keterampilan, dan penyesuaian pengobatan sesuai kebutuhan. Untuk orang dewasa dan remaja, pengobatan pengontrol dan pereda yang lebih disukai di semua langkah adalah dengan kombinasi ICS formoterol, seperti yang ditunjukkan pada GINA Track 1.
- Review ulang pasien sesuai dengan tujuan pengobatan, kaji ulang faktor-faktor yang mempengaruhi gejala, risiko hasil yang merugikan dan kepuasan pasien, mengatur penyelidikan lebih lanjut jika diperlukan, dan menyesuaikan kembali pengobatan jika diperlukan.

GINA 2024 – Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs



Membagian pengobatan untuk dewasa dan remaja menjadi dua jalur, dimana masing-masing jalur terdiri dari 5 langkah berdasarkan keparahan gejala asma. Pada jalur 1, obat pereda (reliever) yang paling di rekomendasikan adalah kombinasi ICS-folmeterol dosis rendah sesuai kebutuhan. Pada jalur 2 menggunakan SABA sebagai pereda bersama dengan inhaler pencegah terpisah, dan merupakan pendekatan pengobatan alternatif.

Terapi tambahan pada asma umumnya adalah dengan penambahan LAMA, yakni dapat kombinasi ICS-LAMA-LABA pasien belum merespon adekuat. Terapi tambahan antibiotik umumnya tidak direkomendasikan secara rutin kecuali terdapat bukti infeksi paru secara klinis maupun berdasarkan pemeriksaan penunjang. Bila diperlukan add on, dapat diberikan azithromycin selama 6 bulan, terutama pada pasien dewasa dengan asma simptomatik persisten meski telah diberikan ICS-LABA dosis tinggi.

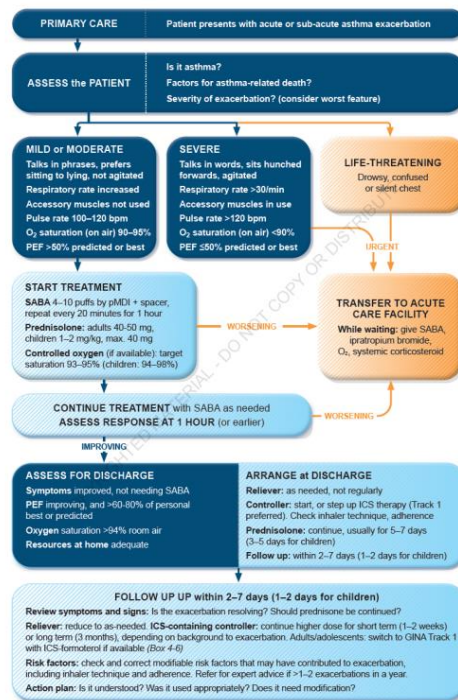
G. Serangan Asma

- Definisi Asma Eksaserbasi

Episode yang di tandai dengan peningkatan progresif gejala sesak napas, batuk, mengi atau sesak dada dan penurunan progresif fungsi paru-paru. Perubahan dari kondisi biasa yang cukup untuk memerlukan perubahan pengobatan. Terjadi pada pasien dengan diagnosis asma sudah ada sebelumnya atau, kadang-kadang, sebagai gejala pertama asma.

Gejala dan tanda	Ringan	Sedang	Berat	Mengancam jiwa
Sesak napas	Berjalan	Berbicara	Istirahat	
Posisi	Dapat tidur terlentang	duduk	Duduk membungkuk	
Cara berbicara	Satu kalimat	Beberapa kata	Kata demi kata	
Kesadaran	Mungkin gelisah	gelisah	Sangat gelisah	Mengantuk, gelisah, kesadaran menurun
F. Nafas	< 20x/m	20-30x	>30x	
Nadi	<100x	100-120	>120	Bradikardi
Pulsus paradoksus	10 mmHg	±10-20 mmHg	>25 mmHg	
Otot bantu napas dan retraksi suprasternal	-	+	+	Kelelahan otot torakoabdominal paradoksal
Wheezing	Akhir ekspirasi	Akhir ekspirasi	Inspirasi dan ekspirasi	Silent chest
SpO2	>95%	91-95%	<90%	

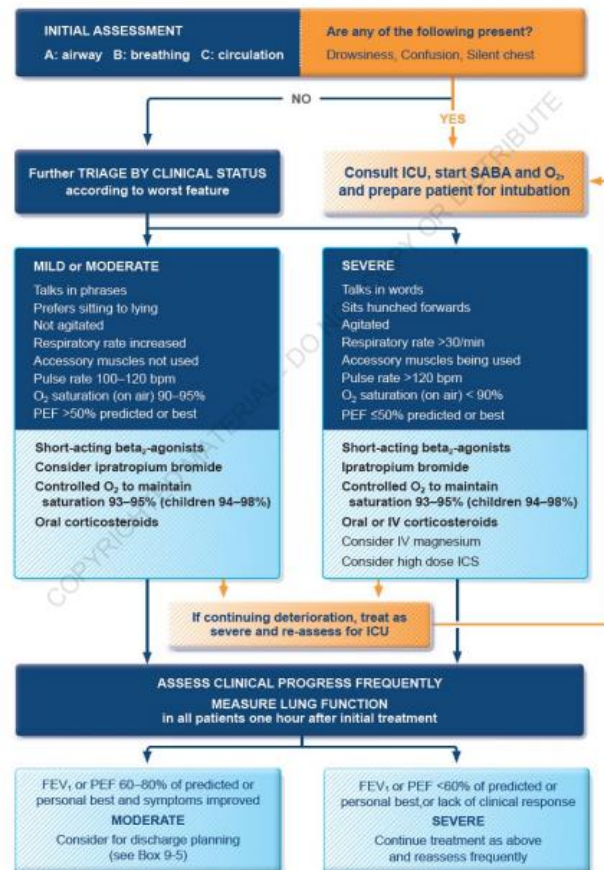
Management of asthma exacerbations in primary care (adults, adolescents, children 6–11 years)



Mengobati eksaserbasi di layanan primer Terapi awal utama meliputi pemberian bronkodilator inhalasi yang bekerja cepat secara berulang, pemberian pemberian kortikosteroid sistemik, dan suplementasi oksigen dengan aliran terkontrol. Tujuannya adalah untuk meredakan obstruksi aliran udara dan hipoksia dengan cepat. obstruksi aliran udara dan hipoksemia, mengatasi patofisiologi inflamasi yang mendasari, dan mencegah kekambuhan. Infeksi Prosedur pengendalian infeksi harus diikuti. Agonis beta2 kerja pendek yang dihirup Saat ini, salbutamol inhalasi (albuterol) adalah bronkodilator yang biasa digunakan untuk penanganan asma akut. Untuk yang ringan hingga sedang eksaserbasi, pemberian SABA inhalasi berulang (hingga 4-10 isapan setiap 20 menit selama satu jam pertama) adalah cara yang efektif dan efisien untuk mencapai pembalikan yang cepat dari keterbatasan aliran udara. Setelah satu jam pertama, dosis SABA yang dibutuhkan bervariasi dari 4-10 isapan setiap 3-4 jam hingga 6-10 isapan setiap 1-2 jam, atau lebih sering. Tidak ada tambahan SABA diperlukan jika ada respons yang baik terhadap pengobatan awal (misalnya, PEF > 60-80% dari yang diprediksi atau terbaik pribadi

selama 3-4 jam). Pemberian SABA melalui pMDI dan spacer atau DPI menghasilkan peningkatan fungsi paru yang serupa dengan pemberian melalui nebulizer. Namun, pasien dengan asma berat akut tidak termasuk dalam penelitian ini. Rute pemberian yang paling hemat biaya adalah pMDI dan spacer, 731 asalkan pasien dapat menggunakan alat ini. Karena muatan statis, beberapa spacer memerlukan pencucian terlebih dahulu dengan deterjen.

i. Management of asthma exacerbations in acute care facility (e.g., emergency department)



Kombinasi ICS-formoterol (budesonide-formoterol atau beclometasone-formoterol) sekarang banyak digunakan sebagai pereda antiinflamasi sebagai bagian dari penatalaksanaan asma rutin pada orang dewasa dan remaja, karena dapat mengurangi risiko eksaserbasi parah dan paparan OCS, dibandingkan dengan penggunaan pereda SABA (GINA Track 1, hal. 62). Hingga total maksimum 12 inhalasi budesonide-formoterol 200/6 mcg (160/4,5 mcg dosis yang diberikan) dapat diambil

dalam satu hari jika diperlukan (total sesuai kebutuhan dan dosis pemeliharaan, jika digunakan), berdasarkan bukti dari penelitian besar kemanjuran dan keamanannya hingga tingkat penggunaan ini. Mengingat bukti yang luas ini, GINA menyarankan agar total penggunaan maksimum yang sama maksimum yang sama dalam satu hari harus diterapkan pada beclometasone-formoterol (lihat Kotak 4-8, hal. 84 untuk perincian obat dan dosis). Di unit gawat darurat, uji coba terkontrol secara acak pada pasien dewasa dan remaja dengan rata-rata FEV1 42-45%. memperkirakan membandingkan efek 2 dosis budesonide-formoterol 400/12 mcg (dosis yang diberikan 320/9 mcg) versus 8 dosis salbutamol (albuterol) 100 mcg (dosis yang diberikan 90 mcg), dengan dosis ini diulang lagi setelah 5 menit; semua pasien menerima OCS. Fungsi paru-paru serupa selama 3 jam, tetapi denyut nadi lebih tinggi pada kelompok SABA.⁷³² Sebuah metaanalisis dari RCT sebelumnya menemukan bahwa kemanjuran dan keamanan formoterol itu sendiri serupa dengan salbutamol (albuterol) pada manajemen asma.

Terapi oksigen terkontrol (jika tersedia). Terapi oksigen harus dititrasi dengan oksimetri nadi (jika tersedia) untuk mempertahankan saturasi oksigen pada 93-95% untuk anak-anak 6-11 tahun); perhatikan potensi saturasi oksigen yang terlalu tinggi pada orang dengan warna kulit gelap. Di dalam pasien asma yang dirawat di rumah sakit, terapi oksigen terkontrol atau dititrasi dikaitkan dengan kematian yang lebih rendah dan hasil yang lebih baik daripada terapi oksigen konsentrasi tinggi (100%). Oksigen tidak boleh ditahan jika oksimetri tidak tersedia, tetapi pasien harus dipantau untuk kemunduran, mengantuk, atau kelelahan karena risiko hiperkapnia dan gagal napas. Jika oksigen tambahan diberikan, saturasi oksigen harus dipertahankan tidak lebih tinggi dari 96% pada orang dewasa.⁷³⁸

OCS harus segera diberikan, terutama jika kondisi pasien memburuk, atau telah meningkatkan obat pereda dan obat yang mengandung ICS sebelum diberikan (Bukti B). Dosis prednisolon yang direkomendasikan untuk dewasa adalah 1 mg/kg/hari atau setara hingga

maksimum 50 mg/hari, dan 1-2 mg/kg/hari untuk anak usia 6-11 tahun hingga maksimum 40 mg/hari). OCS biasanya harus dilanjutkan selama 5-7 hari pada orang dewasa, dan 3-5 hari pada anak-anak (Bukti B).⁷⁴¹ Pasien harus diberi tahu mengenai efek samping jangka pendek yang umum terjadi, termasuk gangguan tidur, peningkatan nafsu makan, dan perubahan suasana hati. Pada orang dewasa, risiko sepsis dan tromboemboli juga meningkat setelah penggunaan OCS dalam waktu singkat. OCS. Meskipun OCS menyelamatkan nyawa untuk asma akut yang parah, penggunaan 4-5 kali seumur hidup pada orang dewasa dikaitkan dengan peningkatan risiko efek samping jangka panjang yang bergantung pada dosis seperti osteoporosis, patah tulang, diabetes, gagal jantung dan katarak. Hal ini menekankan pentingnya mengoptimalkan manajemen asma setelah eksaserbasi parah untuk mengurangi mengurangi risiko eksaserbasi lebih lanjut.

Obat yang mengandung ICS untuk pemeliharaan Pasien yang sudah diberi resep obat yang mengandung ICS untuk perawatan harus diberi saran untuk meningkatkan dosis untuk 2-4 minggu ke depan, seperti dirangkum dalam . Pasien yang saat ini tidak memakai obat pengontrol harus memulai terapi yang mengandung ICS, karena pengobatan asma yang hanya menggunakan SABA tidak lagi direkomendasikan. Sebuah eksaserbasi yang membutuhkan perawatan medis menunjukkan bahwa pasien berisiko tinggi mengalami eksaserbasi di masa depan.

- **Perbedaan Asma dengan PPOK**

- Faktor resiko
Asma: riwayat penyakit keluarga, alergi
PPOK: merokok
- Usia
Asma: pada anak-anak dan remaja
PPOK: usia lanjut
- Gejala
Asma: sesak pada malam hari, batuk, mengi yang bervariasi waktu ke waktu dan intensitasnya.

PPOK: batuk produktif

- Spirometri

Asma: Reversibel

PPOK: Irreversibel

- Tomografi

Asma: penebalan bronkus

PPOK: emfisema lobular sentral.

- **Efek samping Kortikosteroid jangka panjang**

1. Ulkus duodenum

2. Osteoporosis

3. Berpotensi memicu penyakit jantung

4. Penipisan lapisan kulit sehingga memicu memar

5. Terhambatnya proses penyembuhan luka

6. Peningkatan nafsu makan yang menyebabkan faktor resiko obesitas

DAFTAR PUSTAKA

GINA-2024-Main-Report-WMS. (n.d.).

REFRESHING
PPOK berdasarkan GOLD 2024



Dokter Pembimbing:

Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp.P, FAPSR, FISR

Disusun oleh:

Putri Meutia Tasya

2019730147

KEPANTERAAN KLINIK DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
RUMAH SAKIT ISLAM JAKARTA SUKAPURA
PROGRAM STUDI PROFESI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA
2024

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah Rabbil ‘alamin, segala puji bagi Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, anugerah, dan hidayah-Nya sehingga penulis bisa menyelesaikan laporan refreshing dengan tema PPOK berdasarkan GOLD 2024 sebagai salah satu syarat untuk mengikuti stase Ilmu Saraf Program Studi Profesi Dokter Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta.

Dalam penyelesaian penulisan laporan refreshing ini, penulis banyak mendapatkan masukan, bimbingan, dan arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp.P, FAPSR, FISR, sebagai pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya untuk memberikan bimbingan, arahan, serta motivasi kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa laporan refreshing ini masih jauh dari sempurna dan masih banyak terdapat kesalahan serta kekurangan di dalamnya. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan kritik dan saran dari pembaca supaya laporan refreshing ini nantinya dapat menjadi laporan yang lebih baik lagi. Apabila terdapat banyak kesalahan pada laporan ini penulis mohon maaf yang sebesar-besarnya. Demikian yang dapat penulis sampaikan, semoga laporan refreshing ini dapat bermanfaat bagi pembacanya.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	2
DAFTAR ISI	3
BAB I PENDAHULUAN	4
1.1 Latar Belakang	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
1.2 Tujuan Penyusunan.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
1. Tujuan umum.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
2. Tujuan khusus.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Definisi	6
2.2 Epidimiologi.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
2.3 Etiologi dan patofisiologi	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
2.4 Klasifikasi cedera kepala	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
2.5 Diagnosis	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
2.6 Tatalaksana	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
2.7 Komplikasi	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
BAB III PENUTUP	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
DAFTAR PUSTAKA	27

BAB I

PENDAHULUAN

Tujuan dari Laporan GOLD adalah untuk memberikan ulasan yang tidak bias terhadap bukti terkini untuk penilaian, diagnosis, dan pengobatan orang dengan COPD. Salah satu kekuatan laporan GOLD adalah tujuan pengobatan. Ini punya bertahan dalam ujian waktu, dan disusun menjadi dua kelompok: tujuan yang diarahkan untuk menghilangkan dan mengurangi dampak gejala, dan tujuan yang mengurangi risiko kejadian kesehatan yang merugikan yang dapat mempengaruhi pasien di beberapa titik di masa depan (eksaserbasi adalah contoh kejadian tersebut). Ini menekankan perlunya dokter untuk fokus pada dampak jangka pendek dan jangka panjang PPOK pada pasien mereka. Kekuatan kedua dari strategi asli adalah sistem yang sederhana dan intuitif untuk mengklasifikasikan tingkat keparahan COPD. Ini didasarkan pada FEV1 dan disebut sistem stadium karena diyakini, pada saat itu, bahwa sebagian besar pasien mengikuti jalur perkembangan penyakit di mana tingkat keparahan PPOK mengikuti tingkat keparahan obstruksi aliran udara. Banyak yang sekarang diketahui tentang karakteristik pasien pada stadium GOLD yang berbeda – misalnya, risiko eksaserbasi, rawat inap, dan kematian. Namun, pada tingkat individu pasien, FEV1 merupakan penanda yang tidak dapat diandalkan untuk keparahan sesak napas, keterbatasan olahraga, gangguan status kesehatan, dan risiko eksaserbasi. Pada saat laporan awal, perbaikan gejala dan status kesehatan adalah tujuan pengobatan EMAS, tetapi penilaian gejala tidak memiliki hubungan langsung dengan pilihan manajemen, dan pengukuran status kesehatan merupakan proses kompleks yang sebagian besar terbatas pada studi klinis. Sekarang, ada kuesioner sederhana dan andal yang dirancang untuk digunakan dalam praktik klinis rutin sehari-hari. Ini tersedia dalam banyak bahasa. Perkembangan ini telah memungkinkan dikembangkannya sistem penilaian yang menyatukan ukuran dampak gejala pasien dan penilaian risiko pasien mengalami peristiwa kesehatan yang merugikan yang serius. Pendekatan manajemen ini dapat digunakan dalam pengaturan klinis di mana pun di dunia dan menggerakkan pengobatan PPOK

menuju pengobatan individual – mencocokkan terapi pasien lebih dekat dengan kebutuhannya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah kondisi paru heterogen yang ditandai dengan gejala pernapasan kronis (dispnea, batuk, produksi sputum eksaserbasi) akibat kelainan pada saluran pernapasan (bronkitis, bronkiolitis) dan/atau alveoli (emfisema) yang menyebabkan obstruksi aliran udara yang bersifat progresif. Bronkitis obstruksi kronis merupakan akibat dari inflamasi bronkus, yang merangsang peningkatan produksi mukus, batuk kronis, dan kemungkinan terjadi luka pada lapisan bronkus. Berbeda dengan bronkitis akut, manifestasi klinis bronkitis kronis berlangsung minimal tiga bulan selama satu tahun dalam dua tahun berturut-turut. Bila pasien memiliki resiko FEV1 (Forced expiratory volume in one second) / FVC (Force vital capacity) kurang dari 70% setelah pemberian bronkodilator dan bronkitis kronis, maka pasien tersebut dapat didiagnosa bronkitis obstruktif kronis, yang menunjukkan pasien memiliki kombinasi obstruksi paru dan batuk kronis. Bronkitis kronis ditandai dengan hal-hal berikut : 1) Peningkatan ukuran dan jumlah kelenjar submukosa pada bronkus yang menyebabkan peningkatan produksi mukus. 2) Peningkatan jumlah sel goblet yang juga memproduksi mukus. 3) Terganggunya fungsi silia, sehingga menurunkan pembersihan mukus. Kemampuan pertahanan mukosilier paru berkurang, sehingga paru akan lebih mudah terinfeksi. Ketika terjadi infeksi, produksi mukus akan menjadi lebih banyak, serta dinding bronkus akan meradang dan menebal. Bronkitis kronis awalnya hanya mengenai bronkus besar, namun pada akhirnya seluruh saluran nafas akan terpengaruh. Mukus kental dan inflamasi bronkus akan menghalangi jalan nafas, terutama di bagian bawah paru. Obstruksi ini menyebabkan udara terjebak di bagian bawah paru. Obstruksi ini menyebabkan ventilasi alveolus berkurang dan akhirnya mempengaruhi terhadap turunnya PaO₂. Selanjutnya akan terjadi polisitemia (produksi eritrosit berlebih), sebagai kompensasi dari hipoksemia. Emfisema adalah

gangguan yang berupa terjadinya kerusakan pada dinding alveolus. Kerusakan tersebut menyebabkan ruang udara terdistensi secara permanen. Akibatnya aliran udara akan terhambat, tetapi bukan karena produksi mukus yang berlebih seperti bronchitis kronis. Beberapa bentuk dari emfisema dapat terjadi akibat rusaknya fungsi pertahanan normal pada paru melawan enzim-enzim tertentu. Peneliti menunjukkan enzim protease dan elastase dapat menyerang dan menghancurkan jaringan ikat paru. Ekspirasi yang sulit pada penderita emfisema merupakan akibat dari rusaknya dinding di antara alveolus (septa), kolaps parsial pada jalan nafas, dan hilangnya kelenturan alveolus untuk mengembang dan mengempis. Dengan kolapsnya alveolus dan septa, terbentuk kantong udara di antara alveoli (belb) dan di dalam parenkim paru (bula). Proses tersebut menyebabkan peningkatan ruang rugi ventilasi (ventilator dead space), yaitu area yang tidak berperan dalam pertukaran udara maupun darah. Usaha untuk bernafas akan meningkat karena jaringan fungsional paru untuk pertukaran oksigen dan karbon dioksida berkurang. Emfisema menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah kapiler paru, serta penurunan perfusi dan ventilasi oksigen lebih jauh

2.2 Penyebab dan Faktor Risiko

- COPD dihasilkan dari interaksi gen(G)-lingkungan(E) yang terjadi selama masa hidup(T) individu (GETomics) yang dapat merusak paru-paru dan/atau mengubah perkembangan/penuaan normal mereka proses.
- Paparan lingkungan utama yang menyebabkan PPOK adalah merokok tembakau dan menghirup partikel dan gas beracun dari polusi udara rumah tangga dan luar ruangan, tetapi faktor lingkungan dan tuan rumah lainnya (termasuk perkembangan paru yang tidak normal dan percepatan penuaan paru) juga dapat berkontribusi.
- Faktor risiko genetik yang paling relevan (walaupun jarang) untuk PPOK yang teridentifikasi sampai saat ini adalah mutasi pada Gen SERPINA1 yang menyebabkan defisiensi antitripsin alfa-1. Sejumlah varian genetik lain juga dikaitkan dengan penurunan fungsi paru-paru dan risiko PPOK, tetapi ukuran efek masing-masingnya kecil

2.3 Epidemiologi

PPOK adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia dengan beban ekonomi dan sosial yang substansial dan terus meningkat. Prevalensi, morbiditas, dan mortalitas PPOK bervariasi antar negara. Prevalensi PPOK seringkali secara langsung terkait dengan prevalensi merokok tembakau, tetapi di banyak negara polusi udara luar ruangan, pekerjaan dan rumah tangga (akibat pembakaran kayu dan bahan bakar biomassa lainnya) merupakan faktor risiko PPOK yang penting.

PPOK jauh lebih tinggi pada perokok dan mantan perokok dibandingkan dengan bukan perokok, pada mereka yang berusia > 40 tahun dibandingkan dengan mereka yang < 40, dan pada pria dibandingkan dengan Wanita. Prevalensi PPOK meningkat tajam seiring bertambahnya usia, dengan prevalensi tertinggi pada usia > 60 tahun. Prevalensi terjadinya PPOK pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan. Morbiditas pada PPOK juga dapat dipengaruhi oleh kondisi kronis yang menyertai (misalnya, penyakit kardiovaskular, gangguan muskuloskeletal, diabetes mellitus) yang berhubungan dengan merokok, penuaan, dan PPOK. Peningkatan kematian terkait COPD ini terutama didorong oleh meluasnya epidemi merokok; penurunan angka kematian akibat penyebab umum kematian lainnya (misalnya, penyakit jantung iskemik, penyakit menular); penuaan populasi dunia, khususnya di negara-negara berpenghasilan tinggi; dan kelangkaan terapi modifikasi penyakit yang efektif

2.4 Kriteria Diagnostik

Dalam konteks klinis yang sesuai, adanya keterbatasan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel (yaitu, $FEV_1/FVC < 0,7$ pasca bronkodilatasi) yang diukur dengan spirometri memastikan diagnosis PPOK. Beberapa individu dapat mengalami gejala pernapasan dan/atau lesi paru struktural (misalnya, emfisema) dan/atau kelainan fisiologis (termasuk FEV1 normal rendah, gas trapping, hiperinflasi, penurunan kapasitas difusi paru dan/atau penurunan FEV1 cepat) tanpa obstruksi aliran udara ($FEV_1/FVC > 0,7$ pasca bronkodilatasi). Para subjek ini diberi label 'Pra-PPOK'. Istilah 'PRISm' (Preserved Ratio Impaired Spirometri) telah diusulkan untuk mengidentifikasi

mereka yang memiliki rasio normal tetapi spirometri abnormal. Subjek dengan Pre-COPD atau PRISm berisiko mengalami obstruksi aliran udara dari waktu ke waktu, tetapi tidak semuanya demikian.

A. Anamnesis

- Paparan pasien terhadap factor risiko, seperti merokok dan paparan lingkungan (rumah tangga/luar ruangan)
- Riwayat medis sebelumnya, termasuk peristiwa awal kehidupan (prematunitas, berat badan lahir rendah, ibu yang merokok selama kehamilan, paparan merokok pasif selama masa bayi), asma alergi, sinusitis, atau polip hidung, indeksi pernapasan di masa kecil, HIV, tuberculosis.
- Riwayat keluarga PPOK atau penyakit kronis lainnya
- Pola perkembangan gejala: PPOK biasanya berkembang pada usia dewasa dan Sebagian besar pasien sadar akan peningkatan sesak napas, “pilek musim dingin” yang lebih sering atau berkepanjangan, dan beberapa pembatasan social selama beberapa tahun sebelum mencari bantuan medis.
- Riwayat eksaserbasi atau rawat inap sebelumnya karena gangguan pernapasan. Pasien mungkin menyadari perburukan gejala secara berkala bahkan jika episode ini belum diidentifikasi sebagai eksaserbasi PPOK.
- Kehadiran komorbiditas, seperti penyakit jantung, osteoporosis, gangguan musculoskeletal, kecemasan, dan depresi dan keganasan yang juga dapat menyebabkan pembatasan aktivitas.
- Dampak penyakit pada kehidupan pasien, termasuk keterbatasan aktivitas, kehilangan pekerjaan dan dampak ekonomi, efek pada rutinitas keluarga, perasaan depresi atau kecemasan, kesejahteraan, dan aktivitas seksual.
- Dukungan social dan keluarga tersedia untuk pasien
- Kemungkinan untuk mengurangi factor risiko, terutama berhenti merokok.

B. Pemeriksaan Fisik

- Dispnea
- Batuk kronis
- Produksi dahak
- Mengi dan dada sesak
- Kelelahan
- Gambaran klinis tambahan pada penyakit berat : penurunan berat badan, kehilangan massa otot, dan anoreksia. Dan juga bisa menjadi tanda penyakit lain, seperti tuberculosis atau kanker paru-paru. Pembengkakan pergelangan kaki dapat mengindikasikan adanya cor pulmonal. Gejala depresi dan/atau kecemasan memerlukan penyelidikan khusus saat memperoleh Riwayat medis karena umum terjadi pada PPOK, berhubungan dengan status Kesehatan yang lebih buruk, peningkatan risiko eksaserbasi, dan rawat inap darurat di rumah sakit.

C. Pemeriksaan Penunjang

1. Spirometri

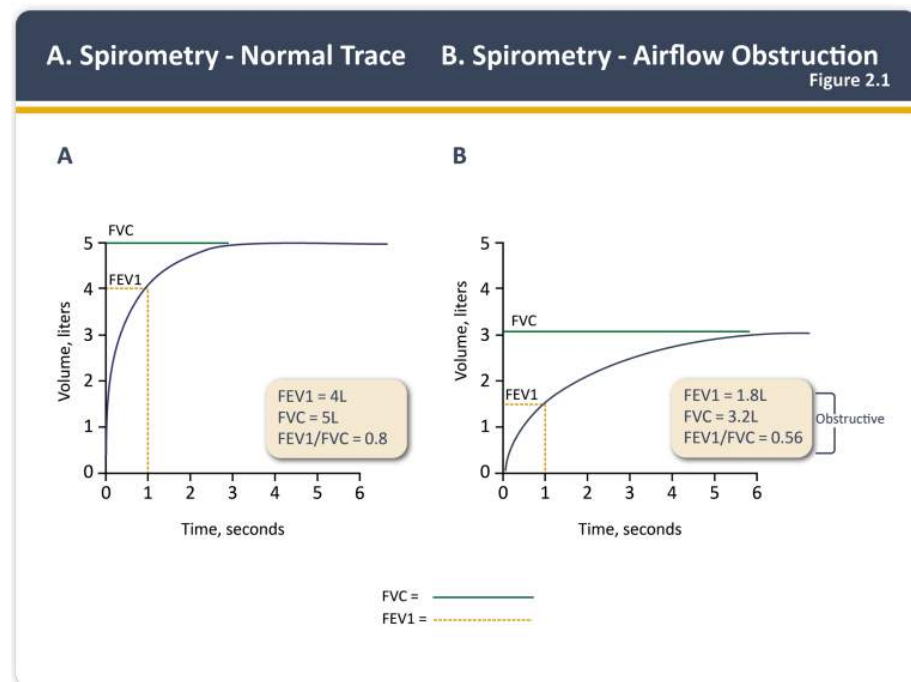
Spirometri paksa adalah pengukuran obstruksi aliran udara yang paling dapat direproduksi dan objektif. Ini adalah tes non-invasif, dapat direproduksi, murah, dan tersedia. Pengukuran spirometri yang berkualitas baik dapat dilakukan di semua rangkaian layanan kesehatan dan semua petugas layanan kesehatan yang merawat orang dengan COPD harus memiliki akses ke spirometri. Beberapa faktor yang diperlukan untuk mencapai hasil pengujian yang akurat dirangkum dalam Tabel di bawah. Meskipun memiliki sensitivitas yang baik, pengukuran aliran ekspirasi puncak saja tidak dapat diandalkan sebagai satu-satunya tes diagnostik karena spesifisitasnya yang lemah.

Considerations in Performing Spirometry	
	Table 7.4
PREPARATION	<ul style="list-style-type: none"> Spirometers should produce hard copy or have a digital display of the expiratory curve to permit detection of technical errors, or have an automatic prompt to identify an unsatisfactory test and the reason for it. The supervisor of the test needs training in optimal technique and quality performance. Maximal patient effort in performing the test is required to avoid underestimation of values and hence errors in diagnosis and management.
PERFORMANCE	<ul style="list-style-type: none"> Spirometry should be performed following national and/or international recommendations¹. The expiratory volume/time traces should be smooth and free from irregularities. The pause between inspiration and expiration should be < 0.1 sec. The recording should go on long enough for a volume plateau to be reached, which may take more than 15 seconds in severe disease. Both FVC and FEV1 should be the largest value obtained from any of three technically satisfactory curves and the FVC and FEV1 values in these three curves should vary by no more than 5% or 150 mL, whichever is greater. The FEV1/FVC ratio should be taken from the technically acceptable curve with the largest sum of FVC and FEV1.
BRONCHODILATION	<ul style="list-style-type: none"> Possible dosage protocols are 400 mcg short-acting beta₂-agonist, 160 mcg short-acting anticholinergic, or the two combined²; FEV1 should be measured 10-15 minutes after a short-acting beta₂-agonist is given, or 30-45 minutes after a short-acting anticholinergic; or a combination of both classes of drugs. Patients already on bronchodilator treatment, in whom spirometry is requested for monitoring purposes do not need to stop their regular treatment for spirometry.
EVALUATION	<ul style="list-style-type: none"> Spirometry measurements are evaluated by comparison of the results with appropriate reference values based on age, height, sex, and race. The presence of a postbronchodilator FEV1/FVC < 0.7 confirms the presence of non-fully reversible airflow obstruction.

¹Milosevic et al. Eur Respir J. 2005; 26(2): 319; ²Hellebrandt et al. Eur Respir J. 2005; 26(5): 888.

Pengukuran spirometri paksa:

- 1) volume udara yang dihembuskan secara paksa dari titik inspirasi maksimal (kapasitas vital paksa, FVC);
- 2) volume udara yang dihembuskan selama detik pertama manuver ini (terpaksa volume ekspirasi dalam satu detik, FEV1); dan
- 3) rasio dari kedua pengukuran tersebut (FEV1/FVC). Pengukuran spirometri dievaluasi dengan perbandingan dengan nilai referensi berdasarkan usia, tinggi badan, jenis kelamin, dan ras.



Gambar A menunjukkan penelusuran spirometri normal dan Gambar B menunjukkan penelusuran yang diperoleh pada orang dengan PPOK. Pasien dengan COPD biasanya menunjukkan penurunan FEV1 (karena obstruksi aliran udara) dan (pada tingkat yang lebih rendah) FVC (karena terperangkap gas).

Kriteria spirometri untuk obstruksi aliran udara yang dipilih oleh GOLD tetap merupakan rasio pasca-bronkodilator FEV1/FVC dan under-diagnosis pada dewasa muda, terutama pada penyakit ringan, dibandingkan dengan menggunakan cut-off berdasarkan batas bawah nilai normal (LLN) untuk FEV1/FVC. Penting untuk ditekankan bahwa obstruksi aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel tidak spesifik untuk PPOK; klinis konteks dan faktor risiko juga harus dipertimbangkan. Obstruksi aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel juga dapat ditemukan pada pasien asma dan penyakit lainnya.

Penilaian ada atau tidaknya obstruksi aliran udara berdasarkan pengukuran tunggal rasio FEV1/FVC pasca bronkodilator harus dikonfirmasi dengan spirometri berulang pada kesempatan terpisah jika nilainya antara 0,60 dan 0,80, karena dalam beberapa kasus rasio dapat berubah sesuai hasil dari variasi biologis ketika diukur pada interval berikutnya. Jika rasio FEV1/FVC pasca-bronkodilator awal kurang dari 0,60 sangat tidak mungkin untuk meningkat secara spontan di atas 0,7. Sebagai catatan, pada pasien dari kohort SPIROMICS, di mana rasio FEV1/FVC pra-bronkodilator 0,7 setelah bronkodilator inhalasi, memiliki 6,2 kali bahaya perkembangan PPOK di masa mendatang dibandingkan dengan kelompok referensi tanpa obstruksi.

Sementara spirometri pasca-bronkodilator diperlukan untuk diagnosis dan penilaian PPOK, menilai tingkat reversibilitas obstruksi aliran udara (misalnya, mengukur FEV1 sebelum dan sesudah bronkodilator atau kortikosteroid) untuk menginformasikan keputusan

terapi tidak lagi direkomendasikan. Derajat reversibilitas pada satu pasien bervariasi dari waktu ke waktu dan belum terbukti dapat membedakan diagnosis dari asma, atau untuk memprediksi respon terhadap pengobatan jangka panjang dengan bronkodilator atau kortikosteroid. Oleh karena itu, tidak perlu menghentikan pengobatan inhalasi sebelum mendapatkan pengukuran spirometri baru selama tindak lanjut pasien.

D. Penilaian awal

Setelah diagnosis PPOK telah dikonfirmasi oleh spirometri, untuk memandu terapi penilaian PPOK harus fokus pada penentuan empat aspek mendasar berikut :

- Tingkat keparahan obstruksi aliran udara.

GOLD Grades and Severity of Airflow Obstruction in COPD
(based on post-bronchodilator FEV1) Figure 2.7

In COPD patients (FEV1/FVC < 0.7):

GOLD 1:	Mild	FEV1 ≥ 80% predicted
GOLD 2:	Moderate	50% ≤ FEV1 < 80% predicted
GOLD 3:	Severe	30% ≤ FEV1 < 50% predicted
GOLD 4:	Very Severe	FEV1 < 30% predicted

- Sifat dan besarnya gejala saat ini

Kuesioner dispnea: skala dispnea Medical Research Council (mMRC) yang dimodifikasi.

Skala mMRC adalah kuesioner pertama yang dikembangkan untuk mengukur sesak napas, yang merupakan gejala utama pada banyak pasien PPOK, meskipun seringkali tidak dikenali. Sebagai catatan, skor mMRC berhubungan baik dengan ukuran status kesehatan multidimensi lainnya dan memprediksi risiko kematian di masa mendatang.

Modified MRC Dyspnea Scale Figure 2.8

PLEASE TICK IN THE BOX THAT APPLIES TO YOU | ONE BOX ONLY | Grades 0 - 4

mMRC Grade 0	mMRC Grade 1	mMRC Grade 2	mMRC Grade 3	mMRC Grade 4
I only get breathless with strenuous exercise	I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill	I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking on my own pace on the level	I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on the level	I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Reference: ATS (1982) Am Rev Respir Dis. Nov;126(5):952-6.

Kuisiener multidimensi

Sekarang diketahui bahwa PPOK berdampak pada pasien melebihi dispnea. Untuk alasan ini, kuisiener multidimensi direkomendasikan. CATTM adalah kuisiener 8-item yang menilai status kesehatan pada pasien PPOK. Kuisiener ini dikembangkan agar dapat diterapkan di seluruh dunia dan terjemahan tervalidasi tersedia dalam berbagai bahasa. Nilai berkisar dari 0 sampai 40, berkorelasi sangat erat dengan SGRQ, dan telah banyak didokumentasikan dalam banyak publikasi.

CAT™ Assessment Figure 2.9

For each item below, place a mark (x) in the box that best describes you currently. Be sure to only select one response for each question.

EXAMPLE: I am very happy	0 1 2 3 4 5	I am very sad	Score
I never cough	0 1 2 3 4 5	I cough all the time	
I have no phlegm (mucus) in my chest at all	0 1 2 3 4 5	My chest is completely full of phlegm (mucus)	
My chest does not feel tight at all	0 1 2 3 4 5	My chest feels very tight	
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	0 1 2 3 4 5	When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless	
I am not limited doing any activities at home	0 1 2 3 4 5	I am very limited doing activities at home	
I am confident leaving my home despite my lung condition	0 1 2 3 4 5	I am not at all confident leaving my home because of my lung condition	
I sleep soundly	0 1 2 3 4 5	I don't sleep soundly because of my lung condition	
I have lots of energy	0 1 2 3 4 5	I have no energy at all	

Reference: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.

TOTAL SCORE:

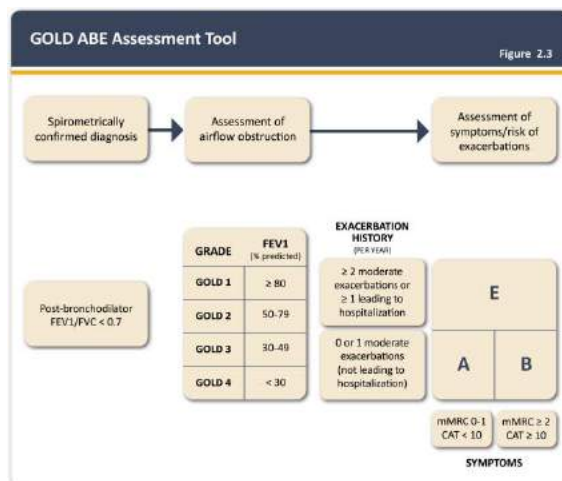
SGRQ adalah tindakan komprehensif yang paling banyak didokumentasikan; skor < 25 jarang pada pasien PPOK yang didiagnosis (93) dan skor >25 sangat jarang pada orang sehat. (94,95) Oleh karena itu, direkomendasikan bahwa skor gejala yang setara dengan skor SGRQ > 25 harus digunakan sebagai ambang batas untuk mempertimbangkan pengobatan reguler untuk gejala termasuk sesak napas, terutama karena ini 18 sesuai dengan rentang keparahan yang terlihat pada pasien yang direkrut untuk uji coba yang telah memberikan dasar bukti untuk rekomendasi pengobatan. Titik potong ekuivalen untuk CATTM adalah 10.

- Riwayat eksaserbasi sedang dan berat sebelumnya
Eksaserbasi PPOK (ECOPD) adalah episode perburukan gejala pernapasan akut yang sering dikaitkan dengan peningkatan peradangan lokal dan sistemik.
- Adanya dan jenis penyakit lain (multimorbiditas)
Penyakit multimorbid yang sering terjadi pada PPOK termasuk penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik, osteoporosis, depresi dan kecemasan, kemungkinan terkait dengan faktor risiko bersama (misalnya, penuaan, merokok, alkohol, diet, dan tidak aktif. Selain itu, PPOK sendiri dapat meningkatkan risiko penyakit penyerta lainnya (misalnya PPOK (terutama emfisema) dan kanker paru-paru).

E. Gabungan penilaian PPOK awal

Pada tahun 2011, GOLD mengusulkan untuk beralih dari sistem penilaian spirometri sederhana untuk penilaian keparahan penyakit dan pengobatan ke strategi penilaian gabungan berdasarkan tingkat gejala (mMRC atau CATTM), tingkat keparahan keterbatasan aliran udara (GOLD grade 1-4), dan frekuensi eksaserbasi sebelumnya. Klasifikasi ini diusulkan untuk memandu pengobatan farmakologis awal. Langkah maju utama yang dicapai oleh strategi penilaian gabungan ini adalah menggabungkan hasil yang dilaporkan pasien dan menyoroti pentingnya pencegahan eksaserbasi dalam pengelolaan PPOK. Versi awal penilaian

gabungan bergantung pada tingkat keparahan obstruksi aliran udara (GOLD grade 1-4) dan frekuensi eksaserbasi sebelumnya untuk menilai risiko eksaserbasi. Sekarang, dalam dokumen 2023 ini, GOLD mengusulkan evolusi lebih lanjut dari alat penilaian gabungan ABCD yang mengakui relevansi klinis eksaserbasi, terlepas dari tingkat gejala pasien. Penyajian proposal baru ini. Kelompok A dan B tidak berubah, tetapi kelompok C dan D sekarang digabungkan menjadi satu kelompok yang disebut "E" untuk menyoroti relevansi klinis dari eksaserbasi. Kami mengakui, bahwa proposal ini harus divalidasi oleh penelitian klinis yang sesuai.



F. Investigasi tambahan

Dalam kasus dimana ada ketidaksesuaian yang nyata antara tingkat obstruksi aliran udara dan gejala yang dirasakan, evaluasi yang lebih rinci harus dilakukan untuk lebih memahami mekanika paru (misalnya, tes fungsi paru lengkap). dan tes olahraga), struktur paru-paru (misalnya, computed tomography) dan/atau komorbiditas (misalnya, penyakit jantung iskemik) yang mungkin berdampak pada gejala pasien.

- Tes fisiologis
 - Volume paru-paru
 - Kapasitas difusi karbon monoksida paru-paru
 - Oksimetri dan pengukuran gas darah arteri
 - Latihan pengujian dan penilaian aktivitas fisik
- Pencitraan

- Rontgen dada

Foto rontgen dada tidak berguna untuk menegakkan diagnosis pada PPOK, tetapi berguna untuk menyingkirkan diagnosis alternatif dan menetapkan adanya penyakit penyerta yang signifikan seperti pernapasan bersamaan 20 (fibrosis paru, bronkiektasis, penyakit pleura), tulang (misalnya kifoskoliosis), dan penyakit jantung (misalnya kardiomegali). Perubahan yang terkait dengan COPD mungkin termasuk tanda-tanda hiperinflasi paru (diafragma yang rata dan peningkatan volume ruang udara retrosternal), hiperlusensi paru-paru, dan tanda vaskular yang meruncing dengan cepat.

- Computes tomography (CT)

Secara historis CT dada belum dianggap sebagai persyaratan untuk diagnosis PPOK, tetapi semakin banyak pasien PPOK yang menjalani CT sebagai bagian dari evaluasi nodul paru yang terdeteksi pada rontgen dada atau penilaian untuk penyakit paru bersamaan. Singkatnya, untuk pasien PPOK dengan eksaserbasi persisten, gejala yang tidak sebanding dengan tingkat keparahan penyakit pada tes fungsi paru, FEV1 kurang dari 45% diprediksi dengan hiperinflasi dan gas trapping yang signifikan, atau bagi mereka yang memenuhi kriteria untuk skrining kanker paru, pencitraan CT dada harus dipertimbangkan.

- o Defisiensi antitrypsin alfa-1 (AATD)

WHO merekomendasikan bahwa semua pasien dengan diagnosis PPOK harus diskriminasi sekali untuk AATD, terutama di daerah dengan prevalensi AATD yang tinggi

- o Skor komposit

Beberapa variabel mengidentifikasi pasien dengan peningkatan risiko kematian termasuk FEV1, toleransi olahraga yang dinilai dengan jarak berjalan kaki atau konsumsi oksigen puncak, penurunan berat badan, dan pengurangan oksigenasi arteri. Metode

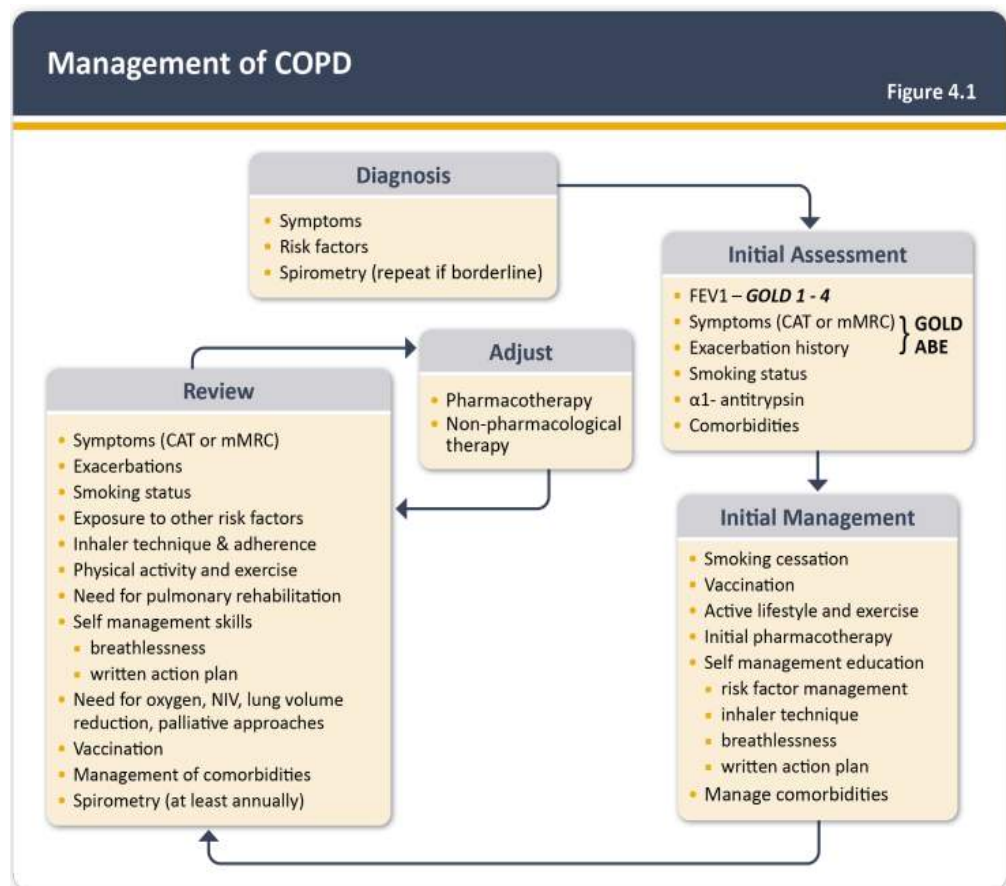
BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, and Exercise) memberikan skor komposit yang merupakan prediktor yang lebih baik untuk bertahan hidup selanjutnya daripada komponen tunggal mana pun.

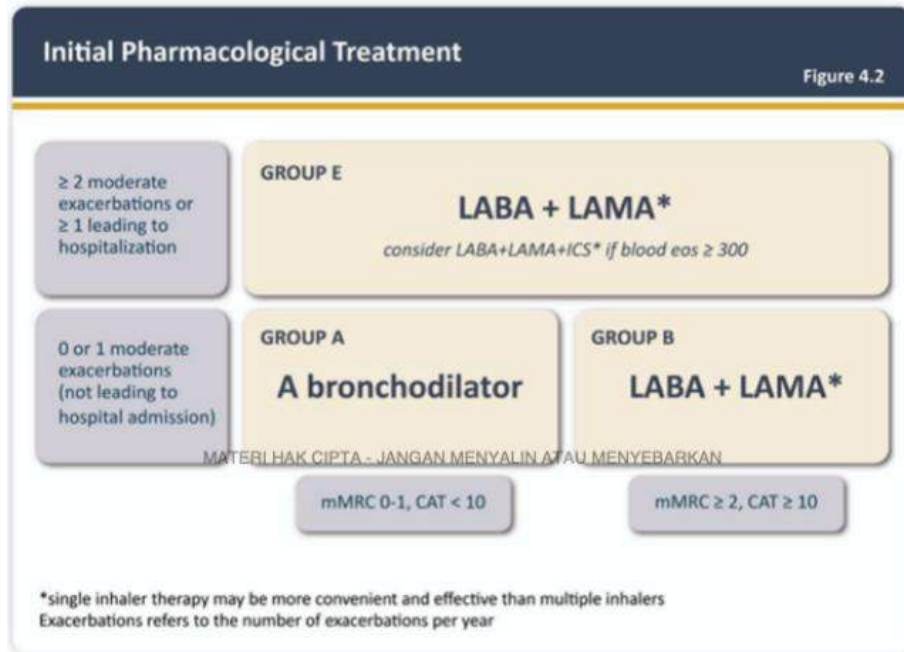
o Biomarker

Ada minat yang meningkat pesat dalam penggunaan biomarker di COPD. Biomarker adalah 'karakteristik (baik klinis, fungsional, biologis dan/atau pencitraan) yang diukur dan dievaluasi secara objektif sebagai indikator proses biologis atau patogenik normal atau respons farmakologis terhadap intervensi terapeutik.

2.5 Tatalaksana farmakologi

A. PPOK Stabil





Manajemen farmakologis awal Penyelamatan bronkodilator short-acting harus diresepkan untuk semua pasien untuk menghilangkan gejala segera.

Grup A

- Semua pasien Grup A harus ditawarkan pengobatan bronkodilator berdasarkan efeknya terhadap sesak napas. Ini bisa berupa bronkodilator kerja pendek atau panjang. Jika tersedia dan terjangkau, bronkodilator kerja lama adalah pilihan yang lebih disukai kecuali pada pasien dengan sesak napas yang sangat jarang.
- Ini harus dilanjutkan jika manfaat didokumentasikan.

Grup B

- Pengobatan harus dimulai dengan kombinasi LABA+LAMA. Telah ditunjukkan dalam RCT bahwa pada pasien dengan ≤ 1 eksaserbasi sedang pada tahun sebelum penelitian dan $CAT^{TM} \geq 10$ LABA+LAMA lebih unggul daripada LAMA sehubungan dengan beberapa titik akhir. Oleh karena itu, asalkan tidak ada masalah terkait ketersediaan, biaya dan efek samping

LABA+LAMA adalah pilihan farmakologis awal yang direkomendasikan.

- Jika kombinasi LABA+LAMA tidak dianggap tepat, tidak ada bukti yang merekomendasikan satu kelas bronkodilator jangkapanjang di atas yang lain (LABA atau LAMA) untuk menghilangkan gejala awal pada kelompok pasien ini. Pada masing-masingpasien, pilihan harus bergantung pada persepsi pasien tentang pengurangan gejala.
- Pasien Grup B cenderung memiliki komorbiditas yang dapat menambah simptomatologi mereka dan berdampak pada prognosis mereka, dan kemungkinan ini harus diselidiki dan diobati, jika ada, dengan mengikuti pedoman nasional dan internasional.

Grup E

- Tinjauan sistematis Cochrane dan meta-analisis jaringan yang membandingkan terapi kombinasi ganda versus bronkodilator monolongacting menunjukkan bahwa kombinasi LABA + LAMA adalah kelompok pengobatan dengan peringkat tertinggi untuk mengurangi eksaserbasi PPOK. Oleh karena itu, asalkan tidak ada masalah mengenai ketersediaan, biaya dan efek samping LABA+LAMA adalah pilihan yang lebih disukai. LABA+LAMA adalah pilihan yang lebih disukai untuk terapi awal pada pasien grup E.
- Penggunaan LABA+ICS pada PPOK tidak dianjurkan. Jika ada indikasi untuk ICS, maka LABA+LAMA+ICS telah terbukti lebihunggul dari LABA+ICS dan oleh karena itu merupakan pilihan yang lebih disukai.
- Pertimbangkan LABA+LAMA+ICS di grup E jika eos ≥ 300 sel/ μ L (rekomendasi praktis). Seperti yang diuraikan dibagian 3 efek ICSp ada pencegahan eksaserbasi berkorelasi dengan jumlah eosinofil darah. Karena tidak ada data langsung dalam literatur mengenai inisiasi pengobatan terapi tiga kali lipat pada

pasien yang baru didiagnosis, kami berpikir ada alasan untukmencadangkan pengobatan ini untuk pasien dengan jumlah eosinofil yang tinggi (≥ 300 sel/ μL).

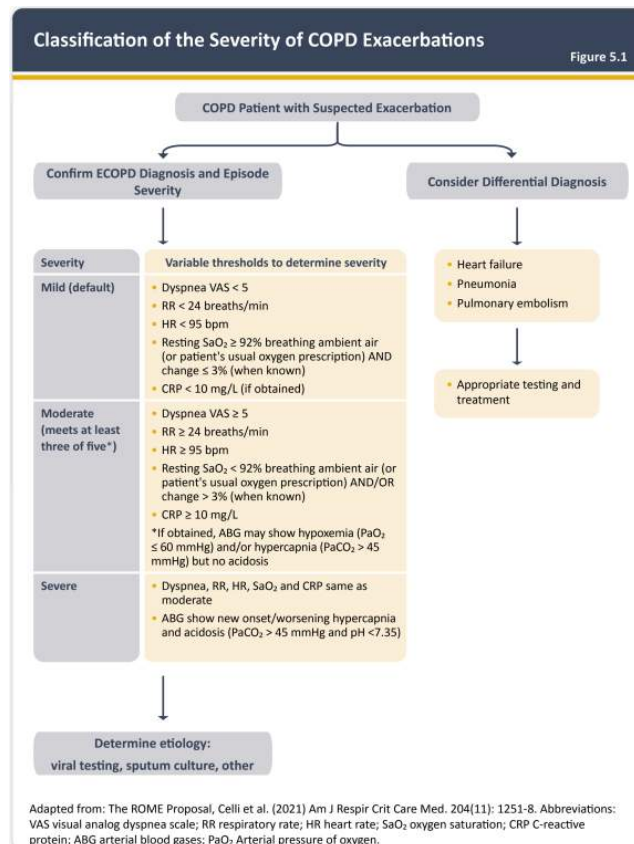
- Jika pasien dengan COPD memiliki asma bersamaan mereka harus diperlakukan seperti pasien dengan asma. Dalamkeadaan ini penggunaan ICS adalah wajib.

B. PPOK Eksaserbasi

Eksaserbasi PPOK didefinisikan sebagai kejadian yang ditandai dengan dispnea dan/atau batuk dan dahak yang memburuk selama.

Saat ini, eksaserbasi diklasifikasikan setelah peristiwa terjadi sebagai:

- Ringan (diobati hanya dengan bronkodilator kerja singkat, SABD)
- Sedang (diobati dengan SABD dan kortikosteroid oral \pm antibiotik) atau
- Parah (pasien memerlukan rawat inap atau mengunjungi ruang gawat darurat). Eksaserbasi parah jugadapat dikaitkan dengan gagal napas akut.



Tujuan pengobatan eksaserbasi PPOK adalah untuk meminimalkan dampak negatif dari eksaserbasi saat inidan mencegah perkembangan kejadian selanjutnya. Bergantung pada keparahan eksaserbasi dan/atau keparahan penyakit yang mendasarinya, eksaserbasi dapat dikelola baik di rawat jalan atau rawat inap. Lebih dari 80% eksaserbasi dikelola secara rawat jalan dengan terapi farmakologis termasuk bronkodilator, kortikosteroid, dan antibiotik. Indikasi untuk menilai perlunya rawat inap selama eksaserbasi PPOK ditunjukkan pada table di bawah ini:

Potential Indications for Hospitalization Assessment*

Table 5.3

- Severe symptoms such as sudden worsening of resting dyspnea, high respiratory rate, decreased oxygen saturation, confusion, drowsiness
- Acute respiratory failure
- Onset of new physical signs (e.g., cyanosis, peripheral edema)
- Failure of an exacerbation to respond to initial medical management
- Presence of serious comorbidities (e.g., heart failure, newly occurring arrhythmias, etc.)
- Insufficient home support

*Local resources need to be considered

Ketika pasien dengan eksaserbasi PPOK datang ke unit gawat darurat, jika hipoksemia mereka harus diberikan oksigentambahan dan menjalani penilaian untuk menentukan apakah eksaserbasi mengancam jiwa dan jika peningkatan kerjapernapasan atau gangguan pertukaran gas memerlukan pertimbangan untuk ventilasi non-invasif. Jika demikian, penyedia layanan kesehatan harus mempertimbangkan masuk ke area di mana pemantauan dan perawatan yang tepat dapat diberikan. Dalam kasus yang kurang parah, pasien dapat dikelola di unit gawat darurat atau bangsal rumah sakit. Selain terapi farmakologis, penatalaksanaan eksaserbasi di rumah sakit meliputi dukungan pernapasan (terapi oksigen, ventilasi).

Management of Severe but not Life-threatening Exacerbations*

Table 5.4

- Assess severity of symptoms, blood gases, chest radiograph
- Administer supplemental oxygen therapy, obtain serial arterial blood gas, venous blood gas and pulse oximetry measurements
- Bronchodilators:
 - Increase doses and/or frequency of short-acting bronchodilators
 - Combine short-acting beta₂-agonists and anticholinergics
 - Consider use of long-acting bronchodilators when patient becomes stable
 - Use spacers or air-driven nebulizers when appropriate
- Consider oral corticosteroids
- Consider antibiotics (oral) when signs of bacterial infection are present
- Consider noninvasive mechanical ventilation (NIV)
- At all times:
 - Monitor fluid balance
 - Consider subcutaneous heparin or low molecular weight heparin for thromboembolism prophylaxis
 - Identify and treat associated conditions (e.g., heart failure, arrhythmias, pulmonary embolism etc.)

*Local resources need to be considered

Key Points for the Management of Exacerbations

Table 5.5

- Short-acting inhaled beta₂-agonists, with or without short-acting anticholinergics, are recommended as the initial bronchodilators to treat an acute exacerbation (**Evidence C**)
- Systemic corticosteroids can improve lung function (FEV1), oxygenation and shorten recovery time and hospitalization duration. Duration of therapy should not normally be more than 5 days (**Evidence A**)
- Antibiotics, when indicated, can shorten recovery time, reduce the risk of early relapse, treatment failure, and hospitalization duration. Duration of therapy should normally be 5 days (**Evidence B**)
- Methylxanthines are not recommended due to increased side effect profiles (**Evidence B**)
- Non-invasive mechanical ventilation should be the first mode of ventilation used in COPD patients with acute respiratory failure who have no absolute contraindication because it improves gas exchange, reduces work of breathing and the need for intubation, decreases hospitalization duration and improves survival (**Evidence A**)

2.6 Tatalaksana non-farmakologi

A. Penghentian Merokok

- Farmakoterapi untuk berhenti merokok Produk pengganti nikotin (permen karet nikotin, inhaler, semprotan hidung, patch transdermal, tablet sublingual, atau tablet hisap)

B. Vaksinasi

- Vaksin flu
- Vaksin pneumokokus
- Vaksin lainnya

Pada orang dewasa dengan PPOK, CDC merekomendasikan vaksinasi Tdap (juga disebut dtaP/dTPa) untuk melindungi dari pertusis (batuk rejan), tetanus dan difteri, pada mereka yang tidak divaksinasi pada

masa remaja dan juga penggunaan rutin dari vaksin herpes zoster. Orang dengan COPD harus mendapatkan vaksinasi COVID-19 sesuai dengan rekomendasi nasional.

C. Rehabilitasi, Pendidikan & Mandiri

D. Supportive, Palliative, End-Of-Life & Hospice Care

- Kontrol gejala dan perawatan paliatif

o Pengobatan paliatif dispnea

Opiat, stimulasi listrik neuromuskuler (NMES), getaran dinding dada (CWV) (407) dan kipas yang meniupkan udara ke wajah dapat meredakan sesak napas. Morfin meningkatkan status kesehatan pada pasien PPOK. Morfin pelepasan segera memperpanjang waktu ketahanan latihan pada lebih dari separuh pasien dengan PPOK lanjut, meskipun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan karakteristik pasien yang memprediksi respons. Formulasi optimal dan rute pemberian tetap dalam diskusi. Oksigen dapat menawarkan beberapa manfaat bahkan jika pasien tidak hipoksemia ($SpO_2 > 92\%$). Rehabilitasi paru efektif dan pada kasus yang parah 25 ventilasi non-invasif juga dapat mengurangi sesak napas di siang hari. Akupunktur dan akupresur adalah pendekatan non-farmakologis lainnya pada pasien dengan PPOK lanjut yang dapat meningkatkan sesak napas dan kualitas hidup. Dispnea refraktori mungkin lebih efektif dikelola dengan layanan perawatan paliatif dan pernapasan terpadu multidisiplin.

- Dukungan nutrisi

Pada orang yang kekurangan gizi dengan PPOK, suplementasi nutrisi mendorong penambahan berat badan yang signifikan dan mengarah pada peningkatan yang signifikan pada kekuatan otot pernapasan dan kualitas hidup terkait kesehatan secara keseluruhan. Suplemen antioksidan nutrisi (vitamin C dan E, seng, dan selenium) telah terbukti meningkatkan defisit antioksidan, kekuatan paha depan,

dan protein total serum, tanpa perbaikan lebih lanjut dalam daya tahan paha depan.

- Panik, cemas dan depresi

Terapi perilaku kognitif dan intervensi pikiran-tubuh (misalnya, terapi berbasis kesadaran, yoga, dan relaksasi) dapat mengurangi kecemasan dan depresi; intervensi pikiran-tubuh juga meningkatkan hasil fisik seperti fungsi paru-paru, dispnea, kapasitas olahraga, dan kelelahan pada orang dengan COPD dan masalah psikologis

- Kelelahan

Penatalaksanaan Non-Farmakologis PPOK*

Tabel 4.9

Kelompok Pasien	Penting	Direkomendasikan	Tergantung pada Pedoman Lokal
A	Penghentian Merokok (dapat mencakup pengobatan farmakologi)	Aktivitas fisik	Vaksinasi flu Vaksinasi Pneumokokus Vaksinasi Pertusis Vaksinasi COVID-19 Vaksinasi Herpes Zoster
B dan E	Penghentian Merokok (dapat mencakup farmakologi pertukuan) Rehabilitasi Paru	Aktivitas fisik	Vaksinasi flu Vaksinasi Pneumokokus Vaksinasi Pertusis Vaksinasi COVID-19 Vaksinasi Herpes Zoster

*Dapat mencakup pengobatan farmakologis

2.7 Covid-19 dan PPOK

- Orang dengan PPOK yang menunjukkan gejala pernapasan baru atau yang memburuk, demam, dan/atau gejala lain yang mungkin terkait dengan COVID-19, meskipun ringan, harus diuji untuk kemungkinan infeksi SARS-CoV-2.
- Pasien harus tetap meminum obat pernapasan oral dan inhalasi untuk PPOK diarahkan.
- Selama periode prevalensi COVID-19 yang tinggi di masyarakat, spirometri harus dibatasi pada pasien yang membutuhkan tes mendesak atau esensial untuk diagnosis PPOK, dan/atau untuk menilai status fungsi paru untuk prosedur intervensi atau pembedahan.
- Jarak fisik dan perlindungan, atau berlindung di tempat, tidak boleh menyebabkan isolasi sosial dan ketidakaktifan. Pasien harus tetap

berhubungan dengan teman dan keluarga mereka melalui telekomunikasi dan terus aktif. Mereka juga harus memastikan bahwa mereka memiliki obat yang cukup.

- Pasien harus didorong untuk menggunakan sumber daya yang memiliki reputasi baik untuk informasi medis terkait COVID-19 dan penanganannya.
- Panduan untuk tindak lanjut pasien PPOK jarak jauh (telepon/virtual/online) dan dapat dicetak daftar periksa disediakan.

Key Points for the Management of Patients with COPD and Suspected or Proven COVID-19	
Table 7.2	
SARS-CoV-2 Testing	<ul style="list-style-type: none"> • Swab/saliva PCR if new or worsening respiratory symptoms, fever, and/or any other symptoms that could be COVID related
Other Investigations	<ul style="list-style-type: none"> • Avoid spirometry unless essential • Consider CT for COVID pneumonia and to exclude other diagnoses e.g. PE • Avoid bronchoscopy unless essential • Assess for co-infection
COPD Pharmacotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • Ensure adequate supplies of medication • Continue maintenance therapy unchanged including ICS • Use antibiotics and oral steroids in line with recommendations for exacerbations • Avoid nebulization when possible
COPD Non-Pharmacological Therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Maintain physical activity as able
Protective Strategies	<ul style="list-style-type: none"> • Have the COVID-19 vaccinations in line with national recommendations • Follow basic infection control measures • Maintain physical distancing • Wear a face covering
COVID-19 Therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Use antivirals, corticosteroids, IL-6 receptor blockers and baricitinib as recommended for patients with COVID-19 • Use HFNT or NIV for respiratory failure if possible • Use invasive mechanical ventilation if HFNT or NIV fails • Post COVID-19 rehabilitation • Ensure appropriate post COVID-19 follow-up

DAFTAR PUSTAKA

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2024. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2024 report).

LAPORAN KASUS

TUBERCULOSIS PARU DAN HEMOPTYSIS



Dokter Pembimbing :

Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp. P, FISR, FAPSR

Disusun Oleh :

Sultan Umar Hadi

2019730104

**KEPANITERAAN KLINIK ILMU PENYAKIT DALAM
RUMAH SAKIT ISLAM JAKARTA SUKAPURA
PROGRAM STUDI PROFESI DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA
PERIODE 22 APRIL – 30 JUNI 2024**

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb.

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, karena berkat rahmat dan karunia-Nya saya dapat menyelesaikan penulisan laporan kasus dengan kasus **“TUBERCULOSIS PARU DAN HEMOPTYSIS”**. Penulisan laporan ini dibuat untuk memenuhi tugas pada stase Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta.

Dalam penyusunan laporan ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan, kerjasama berbagai pihak dan berkah dari Allah SWT. Oleh karena itu, pada kesempatan kali ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp. P, FISR, FAPSR. Kebaikan serta ketulusan yang telah diberikan kepada penulis tidak akan pernah penulis lupakan.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan laporan kasus ini masih jauh dari kata sempurna dan berharap penulisan laporan ini dapat dipergunakan sebagai salah satu sarana pengetahuan bagi pembaca maupun saya selaku penulis.

Semoga segala keterbatasan dan kekurangan yang penulis miliki dapat disempurnakan di masa yang akan datang. Akhir kata penulis berharap semoga laporan kasus ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Jakarta, 10 Mei 2024

Sultan Umar Hadi

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
BAB I STATUS PASIEN	1
A. IDENTITAS PASIEN	1
B. ANAMNESIS.....	1
C. PEMERIKSAAN FISIK.....	2
D. PEMERIKSAAN PENUNJANG	3
E. RESUME.....	7
F. DAFTAR MASALAH	7
G. ASSESMENT	7
H. PLANNING	8
I. PROGNOSIS	9
J. MONITORING DAN EVALUASI.....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1 TUBERKULOSIS.....	11
2.2 COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA.....	34
2.3 HEMOPTISIS.....	64
2.4 ANEMIA.....	70
BAB III ANALISA KASUS	75
3.1 TB PARU.....	75
3.2 COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA.....	77
3.3 HEMOPTISIS.....	78
3.4 ANEMIA.....	80
DAFTAR PUSTAKA	81

BAB I

STATUS PASIEN

A. IDENTITAS PASIEN

Nama : Tn. I
Usia : 28 tahun
Alamat : Kp. Paljaya RT.01/02
Agama : Islam
Pekerjaan : Buruh
No Rekam Medis : 0030****
Tanggal Masuk RS : 30 April 2024
Ruang Perawatan : Abu Dzar ATAS
Dokter yang Merawat : dr. Muhammad Fachri, Sp. P, FISR, FAPSR

B. ANAMNESIS

Keluhan Utama

Batuk berdarah sejak 1 hari SMRS

Keluhan Tambahan

Demam naik turun sejak masuk rumah sakit, penurunan berat badan

Riwayat Penyakit Sekarang

Pasien datang ke IGD RSIJ Sukapura dengan keluhan batuk berdarah sejak 1 hari SMRS, batuk berdarah 5x dengan warna merah segar, pada awalnya pasien batuk kering tidak disertai dahak, pasien mengeluhkan adanya demam pada saat masuk rumah sakit demam dirasakan naik turun, merasakan seperti adanya penurunan berat badan dan lemas, pasien menyangkal adanya keringat di malam hari.

Riwayat Penyakit Dahulu

Pasien tidak pernah memiliki keluhan yang sama, pasien menyangkal adanya riwayat penyakit dahulu.

Riwayat Penyakit Keluarga

Pada keluarga tidak ada yang mengalami keluhan yang sama dan pada keluarga pasien tidak ada yang memiliki riwayat penyakit paru paru, Diabetes dan hipertensi.

Riwayat Pengobatan

Pasien tidak mengkonsumsi obat obatan

Riwayat Psikosial

Pasien sehari-hari bekerja sebagai karyawan, pasien merokok sehari 1 bungkus.

C. PEMERIKSAAN FISIK

- Pemeriksaan Umum

- a. Keadaan Umum : Tampak sakit sedang
- b. Kesadaran : Compos Mentis

- Tanda-Tanda Vital

- a. Tekanan Darah : 90/60 mmHg
- b. Suhu : 39°C
- c. Frekuensi Napas : 20 x/menit
- d. Nadi : 119 x/menit
- e. SpO2 : 98%

- Status Gizi

- a. BB : 50 kg
- b. TB : 160 cm
- c. IMT : 19,5 kg/m²

- Pemeriksaan Fisik Generalis

- a. Kepala : Normocephal
- b. Mata : Konjungtiva anemis (+/+), Sklera ikterik (-/-), Refleks cahaya langsung (+/+), Refleks cahaya tidak langsung (+/+)
- c. Leher : Pembesaran KGB (-/-), Pembesaran tiroid (-/-)
- d. Thorax : Normochest

e. Paru-Paru

- Inspeksi : Dinding dada simetris
- Palpasi : Vokal fremitus simetris
- Perkusi : Sonor pada kedua lapang paru
- Auskultasi: Vesikuler (-/-), ronkhi (+/+), wheezing (-/-)

f. Jantung

- Inspeksi : Ictus cordis tidak terlihat
- Palpasi : Ictus cordis tidak teraba
- Perkusi : Batas Atas : ICS 2 Parasternal dextra Batas Kanan : ICS 4 Parasternal dextra Batas Kiri : ICS 5 Midklavikula sinistra
- Auskultasi: Bunyi jantung I/II, regular, Gallop (-), Murmur (-)

g. Abdomen

- Inspeksi : Tampak datar, distensi (-), jaringan parut (-), spider nervi (-),
- Auskultasi: Bising usus (+) dalam batas normal 12x/menit.
- Palpasi : Supel (+), nyeri tekan (+) epigastrium
- Perkusi : Timpani

Ekstremitas Atas : Akral hangat (+/+), Edema (-/-), dan CRT \leq 2 detik

Ekstremitas Bawah : Akral hangat (+/+), Edema (-/-), dan CRT \leq 2 detik

D. PEMERIKSAAN PENUNJANG

1. Pemeriksaan Laboratorium

Pada tanggal 30 April 2024

PEMERIKSAAN	HASIL	SATUAN	NILAI RUJUKAN
Hematologi			
Hemoglobin	11.3	mg/dL	(13.7 – 17.5)
Hematokrit	33.8	%	(40.1 – 51.0)

Leukosit	18.330	/mm ³	(4.23 - 9.07)
Basofil	0	%	0 – 1
Eosinofil	1	%	1 – 6
Neutrofil	71	%	34 – 71
Limfosit	21	%	19 – 52
Monosit	7	%	4 - 12
Trombosit	531	Ribu/mm ³	(163 – 337)
Laju Endap Darah (LED)	62	mm	0 – 10
Kimia Klinik			
SGOT	13	U/L	< 35
SGPT	10	U/L	0 - 50
Bilirubin Total	0.7	mg/dL	0.1 – 1.0
Bilirubin direk	0.3	mg/dL	0 – 0.2
Ureum	32	mg/dL	15 - 40
Kreatinin	0.9	mg/dL	0.9 – 1.3
Gula Darah Sewaktu	97	Mg/dL	<120

Pada tanggal 2 Mei 2024

PEMERIKSAAN	HASIL	SATUAN	NILAI RUJUKAN
Hematologi			
Hemoglobin	8.3	mg/dL	(13.7 – 17.5)
Hematokrit	25.0	%	(40.1 – 51.0)
Leukosit	7.21	/mm ³	(4.23 - 9.07)
Trombosit	328	Ribu/mm ³	(163 – 337)
Kimia Klinik			
Albumin	3.6	Mg/dL	3.5 – 5.2
Imunologi			
HIV Rapid Test	Non Reaktif		Non Reaktif
Infeksi Lain			
TCM TB	RIF SEN		Negatif

Pada tanggal 4 Mei 2024

PEMERIKSAAN	HASIL	SATUAN	NILAI RUJUKAN
Hematologi			
Hemoglobin	10.5	mg/dL	(13.7 – 17.5)
Hematokrit	30.8	%	(40.1 – 51.0)
Leukosit	5.97	/mm ³	(4.23 - 9.07)
Trombosit	271	Ribu/mm ³	(163 – 337)

2. Pemeriksaan Radiologi



Expertise :

Cor dan Aorta Normal

Pulmo :

- Hili normal, corakan vascular normal
- Tampak jaringan fibrotik dan infiltrat pada paru kanan
- Tampak cavitas di apex paru kanan
- Sinus kostofrenikus dan diafragma baik

Kesan :

TB PARU DEXTRA DENGAN CAVITAS DI APEX DEXTRA

E. RESUME

Pasien datang ke IGD RSIJ Sukapura dengan keluhan batuk berdarah sejak 1 hari SMRS, batuk berdarah 5x dengan warna merah segar, pada awalnya pasien merasakan keluhan batuk sejak 3 minggu yang lalu, batuk yang muncul awalnya adalah batuk kering tidak disertai dahak, pasien mengeluhkan adanya demam pada saat masuk rumah sakit demam dirasakan naik turun, pasien merasakan seperti adanya penurunan berat badan, lemas dan pasien terkadang juga merasakan sesak, pasien menyangkal adanya keringat di malam hari.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran compos mentis, tekanan darah 90/60 mmHg, suhu 38°C, Nadi 120 x/menit, frekuensi napas 18 x/menit, SpO2 98%, pada auskultasi paru paru didapatkan adanya rhonki (+/+) dan nyeri tekan epigastrium pada abdomen. Pada pemeriksaan penunjang laboratorium didapatkan hemoglobin 11.3, leukositosis, trombotosis dan TCM TB hasilnya RIF SEN.

F. DAFTAR MASALAH

1. TB paru
2. Hemoptisis
3. Anemia

G. ASSESMENT

1. TB Paru Terkonfirmasi Bakteriologis Kasus Baru

- Anamnesis :

keluhan batuk berdarah sejak 1 hari SMRS, batuk berdarah 5x dengan warna merah segar, pada awalnya pasien merasakan keluhan batuk sejak 3 minggu yang lalu, batuk yang muncul awalnya adalah batuk kering tidak disertai dahak, pasien mengeluhkan adanya demam sejak 3 hari yang lalu, pasien juga mengeluhkan nafsu makan yang menurun, merasakan seperti

adanya penurunan berat badan, lemas dan pasien terkadang juga merasakan sesak.

- Pemeriksaan Fisik :
Auskultasi paru paru didapatkan rhonki (+/+)
- Pemeriksaan Penunjang :
TCM TB : RIF SEN

2. Community Acquired Pneumonia

- Anamnesis :
keluhan batuk berdarah sejak 1 hari SMRS, batuk berdarah 5x dengan warna merah segar, pada awalnya pasien merasakan keluhan batuk sejak 3 minggu yang lalu, batuk yang muncul awalnya adalah batuk kering tidak disertai dahak.
- Pemeriksaan Fisik : Auskultasi pada paru paru di dapatkan ronkhi (+/+)
- Pemeriksaan Penunjang :
Radiologi : infiltrat pada paru kanan

3. Hemoptisis

- Anamnesis : batuk berdarah sejak 1 hari SMRS sebanyak 5x
- Pemeriksaan Fisik : Auskultasi pada paru paru di dapatkan ronkhi (+/+)
- Pemeriksaan penunjang : -

4. Anemia

- Anamnesis : pasien merasakan lemas
- Pemeriksaan fisik : kunjingtiva anemis (+/+)
- Pemeriksaan penunjang : Hb :
Pada tanggal 30 April 2024 Hb pasien 11.3 gr
Pada tanggal 2 Mei 2024 Hb pasien 8.3 gr
Pada tanggal 4 Mei 2024 Hb pasien 10.5 gr

H. PLANNING

- Infus rl 1500cc/24jam
- Ceftriaxone 2gr/24jam/iv
- Omeprazole 40mg/12jam/iv
- Sucralfat SYR 4X15 CC
- 4FDC Kat I 1x3 Tab

- B Complek 2x1
- Inj Asam Tranexamat 3x500 Mg
- VIT K 10MG/8JAM/IV
- TRANSFUSI PRC 400CC PREMEDI
- DIPENHIDRAMINE 10MG/IV

I. PROGNOSIS

Ad vitam : Dubia ad Bonam

Ad fungsionam : Dubia ad Bonam

Ad sanasionam : Dubia ad Bonam

J. MONITORING DAN EVALUASI

Tanggal	S	O	A	P
3/05/24	batuk darah (+), Demam (+)	TD: 110/70 mmHg HR: 85 x/menit RR: 20 x/menit Suhu: 37.5 °C SpO2: 99% on RA	TB paru CAP Hemoptisis Anemia	<ul style="list-style-type: none"> • Infus rl 1500cc/24jam • ceftriaxone 2gr/24jam/iv • 4FDC Kat I 1x3 Tab • B Complek 2x1 • VIT K 10MG/8JAM/IV • TRANSFUSI PRC 400CC PREMEDI • DIPENHIDRAMINE 10MG/IV • Omeprazole 40mg/12jam/iv • Sucralfat SYR 4X15 CC
4/05/24	Batuk berdarah (-), Demam (-)	TD: 120/73 mmHg HR: 80 x/menit RR: 20 x/menit Suhu: 36 °C SpO2: 99% on	TB paru CAP Hemoptisis Anemia	<ul style="list-style-type: none"> • CODEIN 10MG 3X1 • LANSOPRAZOLE 30MG 2X1 • ASAM TRANEXAMAT 500MG 3X1 • OAT DILANJUTKAN • RAWAT JALAN

		RA		
--	--	----	--	--

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 TUBERKULOSIS

Definisi

Tuberkulosis adalah suatu penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam sehingga sering dikenal dengan Basil Tahan Asam (BTA). Sebagian besar kuman TB sering ditemukan menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan TB paru, namun bakteri ini juga memiliki kemampuan menginfeksi organ tubuh lainnya (TB ekstra paru) seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ ekstra paru lainnya.

Etiologi dan transmisi TB

Terdapat 5 bakteri yang berkaitan erat dengan infeksi TB: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti* and *Mycobacterium canettii*. *M.tuberculosis* (M.TB), hingga saat ini merupakan bakteri yang paling sering ditemukan, dan menular antar manusia melalui rute udara.

Tidak ditemukan hewan yang berperan sebagai agen penularan M.TB. Namun, *M. bovis* dapat bertahan dalam susu sapi yang terinfeksi dan melakukan penetrasi ke mukosa saluran cerna serta menginvasi jaringan limfe orofaring saat seseorang mengonsumsi susu dari sapi yang terinfeksi tersebut. Angka kejadian infeksi *M.bovis* pada manusia sudah mengalami penurunan signifikan di negara berkembang, hal ini dikarenakan proses pasteurisasi susu dan telah diberlakukannya strategi kontrol tuberkulosis yang efektif pada ternak. Infeksi terhadap organisme lain relatif jarang ditemukan.

Tuberkulosis biasanya menular dari manusia ke manusia lain lewat udara melalui percik renik atau droplet nucleus (<5 microns) yang keluar ketika seorang yang terinfeksi TB paru atau TB laring batuk, bersin, atau bicara. Percik juga dapat dikeluarkan saat pasien TB paru melalui prosedur pemeriksaan yang

menghasilkan produk aerosol seperti saat dilakukannya induksi sputum, bronkoskopi dan juga saat dilakukannya manipulasi terhadap lesi atau pengolahan jaringan di laboratorium. Percik renik, yang merupakan partikel kecil berdiameter 1 sampai 5 μm dapat menampung 1-5 basilli, dan bersifat sangat infeksius, dan dapat bertahan di dalam udara sampai 4 jam. Karena ukurannya yang sangat kecil, percik renik ini memiliki kemampuan mencapai ruang alveolar dalam paru, dimana bakteri kemudian melakukan replikasi. Ada 3 faktor yang menentukan transmisi M.TB :

1. Jumlah organisme yang keluar ke udara.
2. Konsentrasi organisme dalam udara, ditentukan oleh volume ruang dan ventilasi.
3. Lama seseorang menghirup udara terkontaminasi.

Faktor Risiko

Terdapat beberapa kelompok orang yang memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami penyakit TB, kelompok tersebut adalah :

1. Orang dengan HIV positif dan penyakit imunokompromais lain.
2. Orang yang mengonsumsi obat immunosupresan dalam jangka waktu panjang.
3. Perokok
4. Konsumsi alkohol tinggi
5. Anak usia < 5 tahun dan lansia
6. Memiliki kontak erat dengan orang dengan penyakit TB aktif yang infeksius.
7. Berada di tempat dengan risiko tinggi terinfeksi tuberkulosis (contoh: lembaga permasyarakatan, fasilitas perawatan jangka panjang)
8. Petugas kesehatan

Patogenesis TB

Setelah inhalasi, nukleus percik renik terbawa menuju percabangan trakea-bronkial dan dideposit di dalam bronkiolus respiratorik atau alveolus, di mana nukleus percik renik tersebut akan dicerna oleh makrofag alveolus yang kemudian akan memproduksi sebuah respon nonspesifik terhadap basilus. Infeksi bergantung pada kapasitas virulensi bakteri dan kemampuan bakterisid makrofag alveolus yang mencernanya. Apabila basilus dapat bertahan melewati mekanisme pertahanan awal ini, basilus dapat bermultiplikasi di dalam makrofag. Tuberkel

bakteri akan tumbuh perlahan dan membelah setiap 23 - 32 jam sekali di dalam makrofag. Mycobacterium tidak memiliki endotoksin ataupun eksotoksin, sehingga tidak terjadi reaksi imun segera pada host yang terinfeksi. Bakteri kemudian akan terus tumbuh dalam 2 - 12 minggu dan jumlahnya akan mencapai 10³-10⁴, yang merupakan jumlah yang cukup untuk menimbulkan sebuah respon imun seluler yang dapat dideteksi dalam reaksi pada uji tuberkulin skin test. Bakteri kemudian akan merusak makrofag dan mengeluarkan produk berupa tuberkel basilus dan kemokin yang kemudian akan menstimulasi respon imun.

Sebelum imunitas seluler berkembang, tuberkel basili akan menyebar melalui sistem limfatik menuju nodus limfe hilus, masuk ke dalam aliran darah dan menyebar ke organ lain. Beberapa organ dan jaringan diketahui memiliki resistensi terhadap replikasi basili ini. Sumsum tulang, hepar dan limpa ditemukan hampir selalu mudah terinfeksi oleh Mycobacteria. Organisme akan dideposit di bagian atas (apeks) paru, ginjal, tulang, dan otak, di mana kondisi organ-organ tersebut sangat menunjang pertumbuhan bakteri Mycobacteria. Pada beberapa kasus, bakteri dapat berkembang dengan cepat sebelum terbentuknya respon imun seluler spesifik yang dapat membatasi multiplikasinya.

1. TB primer

Infeksi primer terjadi pada paparan pertama terhadap tuberkel basili. Hal ini biasanya terjadi pada masa anak, oleh karenanya sering diartikan sebagai TB anak. Namun, infeksi ini dapat terjadi pada usia berapapun pada individu yang belum pernah terpapar M.TB sebelumnya. Percik renik yang mengandung basili yang terhirup dan menempati alveolus terminal pada paru, biasanya terletak di bagian bawah lobus superior atau bagian atas lobus inferior paru. Basili kemudian mengalami terfagositosis oleh makrofag; produk mikobakterial mampu menghambat kemampuan bakterisid yang dimiliki makrofag alveolus, sehingga bakteri dapat melakukan replikasi di dalam makrofag. Makrofag dan monosit lain bereaksi terhadap kemokin yang dihasilkan dan bermigrasi menuju fokus infeksi dan memproduksi respon imun. Area inflamasi ini kemudian disebut sebagai Ghon focus. Basili dan antigen kemudian bermigrasi keluar dari Ghon focus melalui jalur limfatik menuju Limfe nodus hilus dan membentuk kompleks (Ghon) primer. Respon inflamasinya menghasilkan gambaran tipikal nekrosis kaseosa. Di dalam

nodus limfe, limfosit T akan membentuk suatu respon imun spesifik dan mengaktivasi makrofag untuk menghambat pertumbuhan basili yang terfagositosis. Fokus primer ini mengandung 1,000–10,000 basili yang kemudian terus melakukan replikasi. Area inflamasi di dalam fokus primer akan digantikan dengan jaringan fibrotik dan kalsifikasi, yang didalamnya terdapat makrofag yang mengandung basili terisolasi yang akan mati jika sistem imun host adekuat. Beberapa basili tetap dorman di dalam fokus primer untuk beberapa bulan atau tahun, hal ini dikenal dengan “kuman laten”. Infeksi primer biasanya bersifat asimtomatik dan akan menunjukkan hasil tuberkulin positif dalam 4-6 minggu setelah infeksi. Dalam beberapa kasus, respon imun tidak cukup kuat untuk menghambat perkembangbiakan bakteri dan basili akan menyebar dari sistem limfatik ke aliran darah dan menyebar ke seluruh tubuh, menyebabkan penyakit TB aktif dalam beberapa bulan. TB primer progresif pada parenkim paru menyebabkan membesarnya fokus primer, sehingga dapat ditemukan banyak area menunjukkan gambaran nekrosis kaseosa dan dapat ditemukan kavitas, menghasilkan gambaran klinis yang serupa dengan TB post primer.

2. TB pasca primer

TB pasca primer merupakan pola penyakit yang terjadi pada host yang sebelumnya pernah tersensitisasi bakteri TB. Terjadi setelah periode laten yang memakan waktu bulanan hingga tahunan setelah infeksi primer. Hal ini dapat dikarenakan reaktivasi kuman laten atau karena reinfeksi. Reaktivasi terjadi ketika basili dorman yang menetap di jaringan selama beberapa bulan atau beberapa tahun setelah infeksi primer, mulai kembali bermultiplikasi. Hal ini mungkin merupakan respon dari melemahnya sistem imun host oleh karena infeksi HIV. Reinfeksi terjadi ketika seorang yang pernah mengalami infeksi primer terpapar kembali oleh kontak dengan orang yang terinfeksi penyakit TB aktif. Dalam sebagian kecil kasus, hal ini merupakan bagian dari proses infeksi primer. Setelah terjadinya infeksi primer, perkembangan cepat menjadi penyakit intra-torakal lebih sering terjadi pada anak dibanding pada orang dewasa. Foto toraks mungkin dapat memperlihatkan gambaran limfadenopati intratorakal dan infiltrat pada lapang paru. TB post-primer biasanya mempengaruhi parenkim paru namun dapat juga melibatkan organ tubuh lain. Karakteristik dari TB post primer adalah ditemukannya kavitas pada lobus

superior paru dan kerusakan paru yang luas. Pemeriksaan sputum biasanya menunjukkan hasil yang positif dan biasanya tidak ditemukan limfadenopati intratorakal.

Gejala Klinis

Gejala penyakit TB tergantung pada lokasi lesi, sehingga dapat menunjukkan manifestasi klinis sebagai berikut:

1. Batuk \geq 2 minggu
2. Batuk berdahak
3. Batuk berdahak dapat bercampur darah
4. Dapat disertai nyeri dada
5. Sesak napas

Dengan gejala lain meliputi :

1. Malaise
2. Penurunan berat badan
3. Menurunnya nafsu makan
4. Menggigil
5. Demam
6. Berkeringat di malam hari

Klasifikasi dan tipe pasien TB

Terduga (presumptive) pasien TB adalah seseorang yang mempunyai keluhan atau gejala klinis mendukung TB (sebelumnya dikenal sebagai terduga TB). Pasien TB yang terkonfirmasi bakteriologis adalah pasien TB yang terbukti positif bakteriologi pada hasil pemeriksaan (contoh uji bakteriologi adalah sputum, cairan tubuh dan jaringan) melalui pemeriksaan mikroskopis langsung, TCM TB, atau biakan.

Termasuk dalam kelompok pasien ini adalah :

1. Pasien TB paru BTA positif
2. Pasien TB paru hasil biakan M.TB positif
3. Pasien TB paru hasil tes cepat M.TB positif
4. Pasien TB ekstra paru terkonfirmasi secara bakteriologis, baik dengan BTA, biakan maupun tes cepat dari contoh uji jaringan yang terkena.

5. TB anak yang terdiagnosis dengan pemeriksaan bakteriologis.

Pasien TB terdiagnosis secara klinis adalah pasien yang tidak memenuhi kriteria terdiagnosis secara bakteriologis tetapi didiagnosis sebagai pasien TB aktif oleh dokter, dan diputuskan untuk diberikan pengobatan TB.

Termasuk dalam kelompok pasien ini adalah :

1. Pasien TB paru BTA negatif dengan hasil pemeriksaan foto toraks mendukung TB.
2. Pasien TB paru BTA negatif dengan tidak ada perbaikan klinis setelah diberikan antibiotika non OAT, dan mempunyai faktor risiko TB
3. Pasien TB ekstra paru yang terdiagnosis secara klinis maupun laboratoris dan histopatologis tanpa konfirmasi bakteriologis.
4. TB anak yang terdiagnosis dengan sistim skoring.

Pasien TB yang terdiagnosis secara klinis dan kemudian terkonfirmasi bakteriologis positif (baik sebelum maupun setelah memulai pengobatan) harus diklasifikasi ulang sebagai pasien TB terkonfirmasi bakteriologis.

Guna menghindari terjadinya over diagnosis dan situasi yang merugikan pasien, pemberian pengobatan TB berdasarkan diagnosis klinis hanya dianjurkan pada pasien dengan pertimbangan sebagai berikut :

1. Keluhan, gejala dan kondisi klinis sangat kuat mendukung diagnosis TB
2. Kondisi pasien perlu segera diberikan pengobatan misal: pada kasus meningitis TB, TB milier, pasien dengan HIV positif, perikarditis TB dan TB adrenal

Klasifikasi TB

Diagnosis TB dengan konfirmasi bakteriologis atau klinis dapat diklasifikasikan berdasarkan :

1. Klasifikasi berdasarkan lokasi anatomis :
 - a. TB paru adalah kasus TB yang melibatkan parenkim paru atau trakeobronkial. TB milier diklasifikasikan sebagai TB paru karena terdapat lesi di paru. Pasien yang mengalami TB paru dan ekstra paru harus diklasifikasikan sebagai kasus TB paru.

- b. TB ekstra paru adalah kasus TB yang melibatkan organ di luar parenkim paru seperti pleura, kelenjar getah bening, abdomen, saluran genitorurinaria, kulit, sendi dan tulang, selaput otak. Kasus TB ekstra paru dapat ditegakkan secara klinis atau histologis setelah diupayakan semaksimal mungkin dengan konfirmasi bakteriologis.
2. Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan :
 - a. Kasus baru adalah pasien yang belum pernah mendapat OAT sebelumnya atau riwayat mendapatkan OAT kurang dari 1 bulan (< dari 28 dosis bila memakai obat program)
 - b. Kasus dengan riwayat pengobatan adalah pasien yang pernah mendapatkan OAT 1 bulan atau lebih (>28 dosis bila memakai obat program). Kasus ini diklasifikasikan lebih lanjut berdasarkan hasil pengobatan terakhir sebagai berikut :
 - c. Kasus kambuh adalah pasien yang sebelumnya pernah mendapatkan OAT dan dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap pada akhir pengobatan dan saat ini ditegakkan diagnosis TB episode kembali (karena reaktivasi atau episode baru yang disebabkan reinfeksi).
 - d. Kasus pengobatan setelah gagal adalah pasien yang sebelumnya pernah mendapatkan OAT dan dinyatakan gagal pada akhir pengobatan.
 - e. Kasus setelah loss to follow up adalah pasien yang pernah menelan OAT 1 bulan atau lebih dan tidak meneruskannya selama lebih dari 2 bulan berturut-turut dan dinyatakan loss to follow up sebagai hasil pengobatan.
 - f. Kasus lain-lain adalah pasien sebelumnya pernah mendapatkan OAT dan hasil akhir pengobatannya tidak diketahui atau tidak didokumentasikan.
 - g. Kasus dengan riwayat pengobatan tidak diketahui adalah pasien yang tidak diketahui riwayat pengobatan sebelumnya sehingga tidak dapat dimasukkan dalam salah satu kategori di atas.
 3. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan uji kepekaan obat Berdasarkan hasil uji kepekaan, klasifikasi TB terdiri dari :
 - a. Monoresisten: resistensi terhadap salah satu jenis OAT lini pertama.
 - b. Poliresisten: resistensi terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama selain isoniazid (H) dan rifampisin (R) secara bersamaan.
 - c. Multidrug resistant (TB MDR) : minimal resisten terhadap isoniazid (H) dan rifampisin (R) secara bersamaan.

- d. Extensive drug resistant (TB XDR) : TB-MDR yang juga resistan terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon dan salah satu dari OAT lini kedua jenis suntikan (kanamisin, kapreomisin, dan amikasin).
 - e. Rifampicin resistant (TB RR) : terbukti resistan terhadap Rifampisin baik menggunakan metode genotip (tes cepat) atau metode fenotip (konvensional), dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain yang terdeteksi. Termasuk dalam kelompok TB RR adalah semua bentuk TB MR, TB PR, TB MDR dan TB XDR yang terbukti resistan terhadap rifampisin.
4. Klasifikasi berdasarkan status HIV
- a. Kasus TB dengan HIV positif adalah kasus TB terkonfirmasi bakteriologis atau terdiagnosis klinis pada pasien yang memiliki hasil tes HIV-positif, baik yang dilakukan pada saat penegakan diagnosis TB atau ada bukti bahwa pasien telah terdaftar di register HIV (register pra ART atau register ART).
 - b. Kasus TB dengan HIV negatif adalah kasus TB terkonfirmasi bakteriologis atau terdiagnosis klinis pada pasien yang memiliki hasil negatif untuk tes HIV yang dilakukan pada saat ditegakkan diagnosis TB. Bila pasien ini diketahui HIV positif di kemudian hari harus kembali disesuaikan klasifikasinya.
 - c. Kasus TB dengan status HIV tidak diketahui adalah kasus TB terkonfirmasi bakteriologis atau terdiagnosis klinis yang tidak memiliki hasil tes HIV dan tidak memiliki bukti dokumentasi telah terdaftar dalam register HIV. Bila pasien ini diketahui HIV positif dikemudian hari harus kembali disesuaikan klasifikasinya.

Menentukan dan menuliskan status HIV sangat penting dilakukan untuk mengambil keputusan pengobatan, pemantauan dan menilai kinerja program. Dalam kartu berobat dan register TB, WHO mencantumkan tanggal pemeriksaan HIV, kapan dimulainya terapi profilaksis kotrimoksazol, dan kapan dimulainya terapi antiretroviral

Diagnosis Tuberkulosis

Semua pasien terduga TB harus menjalani pemeriksaan bakteriologis untuk mengkonfirmasi penyakit TB. Pemeriksaan bakteriologis merujuk pada pemeriksaan apusan dari sediaan biologis (dahak atau spesimen lain), pemeriksaan biakan dan identifikasi *M. tuberculosis* atau metode diagnostik cepat yang telah mendapat rekomendasi WHO. Pada wilayah dengan laboratorium yang terpantau mutunya

melalui sistem pemantauan mutu eksternal, kasus TB Paru BTA positif ditegaskan berdasarkan hasil pemeriksaan BTA positif, minimal dari satu spesimen. Pada daerah dengan laboratorium yang tidak terpantau mutunya, maka definisi kasus TB BTA positif bila paling sedikit terdapat dua spesimen dengan BTA positif. WHO merekomendasikan pemeriksaan biakan dan uji kepekaan minimal terhadap rifampisin dan isoniazid pada kelompok pasien berikut:

1. Semua pasien dengan riwayat pengobatan OAT. Hal ini dikarenakan TB resistan obat banyak ditemukan terutama pada pasien yang memiliki riwayat gagal pengobatan sebelumnya.
2. Semua pasien dengan HIV yang didiagnosis TB aktif. Khususnya mereka yang tinggal di daerah dengan prevalensi TB resistan obat yang tinggi.
3. Pasien dengan TB aktif yang terpajan dengan pasien TB resistan obat.
4. Semua pasien baru di daerah dengan kasus TB resistan obat primer >3%.
5. Pasien baru atau riwayat OAT dengan sputum BTA tetap positif pada akhir fase intensif. Sebaiknya dilakukan pemeriksaan sputum BTA pada bulan berikutnya.

Pemeriksaan biakan dan uji kepekaan dapat dilakukan dengan 2 metode :

1. Metode konvensional uji kepekaan obat Pemeriksaan biakan M.TB dapat dilakukan menggunakan 2 macam medium padat (Lowenstein Jensen /LJ atau Ogawa) dan media cair MGIT (Mycobacterium growth indicator tube). Biakan M.TB pada media cair memerlukan waktu yang singkat minimal 2 minggu, lebih cepat dibandingkan biakan pada medium padat yang memerlukan waktu 28-42 hari.
2. Metode cepat uji kepekaan obat (uji diagnostik molekular cepat) Pemeriksaan molekular untuk mendeteksi DNA M.TB saat ini merupakan metode pemeriksaan tercepat yang sudah dapat dilakukan di Indonesia. Metode molekular dapat mendeteksi M.TB dan membedakannya dengan Non-Tuberculous Mycobacteria (NTM). Selain itu metode molekular dapat mendeteksi mutasi pada gen yang berperan dalam mekanisme kerja obat antituberkulosis lini 1 dan lini 2. WHO merekomendasikan penggunaan Xpert MTB/RIF untuk deteksi resistan rifampisin. Resistan obat antituberkulosis lini 2 direkomendasikan untuk menggunakan second line line probe assay (SL-LPA) yang dapat mendeteksi resistensi terhadap obat antituberkulosis injeksi dan obat antituberkulosis

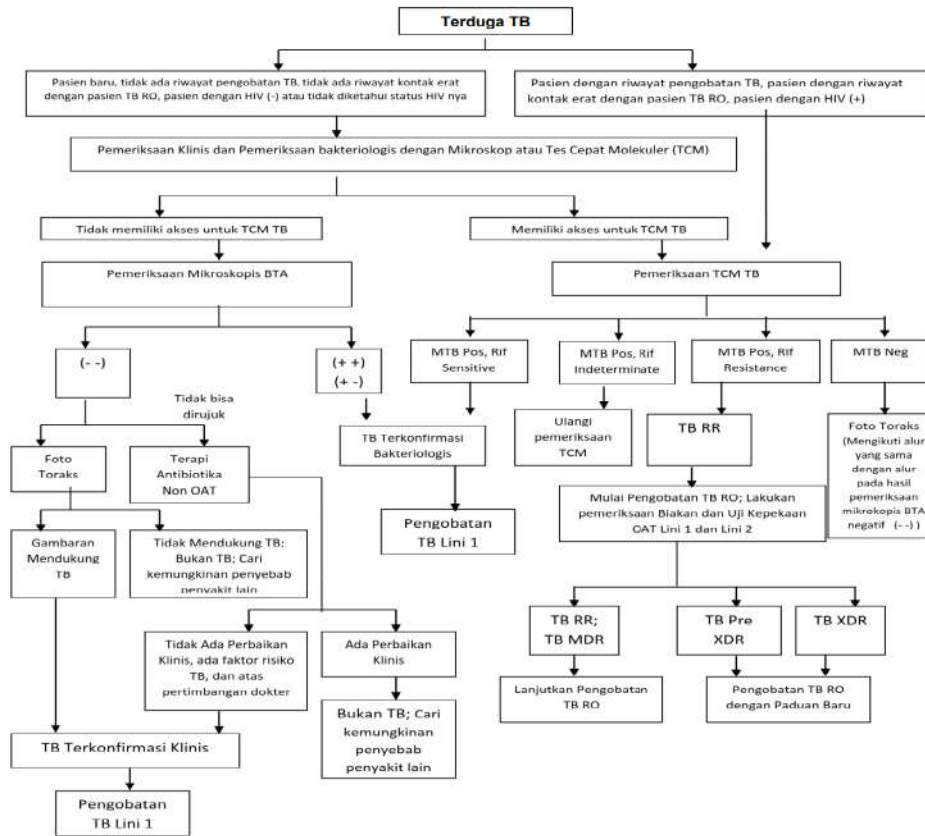
golongan fluorokuinolon. Pemeriksaan molekuler untuk mendeteksi gen pengkode resistensi OAT lainnya saat ini dapat dilakukan dengan metode sekuensing, yang tidak dapat diterapkan secara rutin karena memerlukan peralatan mahal dan keahlian khusus dalam menganalisisnya. WHO telah merekomendasi pemeriksaan molekuler line probe assay (LPA) dan TCM, langsung pada spesimen sputum.

Pemeriksaan dengan TCM dapat mendeteksi *M. tuberculosis* dan gen pengkode resisten rifampisin (*rpoB*) pada sputum kurang lebih dalam waktu 2 (dua) jam. Konfirmasi hasil uji kepekaan OAT menggunakan metode konvensional masih digunakan sebagai baku emas (*gold standard*). Penggunaan TCM tidak dapat menyingkirkan metode biakan dan uji kepekaan konvensional yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis definitif TB, terutama pada pasien dengan pemeriksaan mikroskopis apusan BTA negatif, dan uji kepekaan OAT untuk mengetahui resistensi OAT selain rifampisin.

Pada kondisi tidak berhasil mendapatkan sputum secara ekspektorasi spontan maka dapat dilakukan tindakan induksi sputum atau prosedur invasif seperti bronkoskopi atau torakoskopi.

Pemeriksaan tambahan pada semua pasien TB yang terkonfirmasi bakteriologis maupun terdiagnosis klinis adalah pemeriksaan HIV dan gula darah. Pemeriksaan lain dilakukan sesuai indikasi misalnya fungsi hati, fungsi ginjal, dan lain-lain.

Alur diagnosis TB



Keterangan alur:

1. Prinsip penegakan diagnosis TB:

- a. Diagnosis TB Paru pada orang dewasa harus ditegakkan terlebih dahulu dengan pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan bakteriologis yang dimaksud adalah pemeriksaan mikroskopis, tes cepat molekuler TB dan biakan.
- b. Pemeriksaan TCM digunakan untuk penegakan diagnosis TB, sedangkan pemantauan kemajuan pengobatan tetap dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis.
- c. Tidak dibenarkan mendiagnosis TB hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang spesifik pada TB paru, sehingga dapat menyebabkan terjadi over diagnosis ataupun under diagnosis.
- d. Tidak dibenarkan mendiagnosis TB dengan pemeriksaan serologis.

2. Fasyankes yang mempunyai alat tes cepat molukuler (TCM) TB:

- a. Fasyankes yang mempunyai akses pemeriksaan TCM, penegakan diagnosis TB pada terduga TB dilakukan dengan pemeriksaan TCM. Pada kondisi dimana pemeriksaan TCM tidak memungkinkan (misalnya alat TCM melampaui kapasitas pemeriksaan, alat TCM mengalami kerusakan, dll.), penegakan diagnosis TB dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis.
- b. Jika terduga TB adalah kelompok terduga TB RO dan terduga TB dengan HIV positif, harus tetap diupayakan untuk dilakukan penegakan diagnosis TB dengan TCM TB, dengan cara melakukan rujukan ke layanan tes cepat molekuler terdekat, baik dengan cara rujukan pasien atau rujukan contoh uji.
- c. Jumlah contoh uji dahak yang diperlukan untuk pemeriksaan TCM sebanyak 2 (dua) dengan kualitas yang bagus. Satu contoh uji untuk diperiksa TCM, satu contoh uji untuk disimpan sementara dan akan diperiksa jika diperlukan (misalnya pada hasil indeterminate, pada hasil Rif Resistan pada terduga TB yang bukan kriteria terduga TB RO, pada hasil Rif Resistan untuk selanjutnya dahak dikirim ke Laboratorium LPA untuk pemeriksaan uji kepekaan lini-2 dengan metode cepat)
- d. Contoh uji non-dahak yang dapat diperiksa dengan MTB/RIF terdiri atas cairan serebrospinal (cerebro spinal fluid/CSF), jaringan biopsi, bilasan lambung (gastric lavage), dan aspirasi cairan lambung (gastric aspirate).
- e. Pasien dengan hasil M.tb resistan rifampisin tetapi bukan berasal dari kriteria terduga TB-RO harus dilakukan pemeriksaan TCM ulang. Jika terdapat perbedaan hasil, maka hasil pemeriksaan TCM yang terakhir yang menjadi acuan tindakan selanjutnya.
- f. Jika hasil TCM indeterminate, lakukan pemeriksaan TCM ulang. Jika hasil tetap sama, berikan pengobatan TB lini 1, lakukan biakan dan uji kepekaan.
- g. Pengobatan standar TB-MDR segera diberikan kepada semua pasien TB-RR, tanpa menunggu hasil pemeriksaan uji kepekaan OAT lini 1 dan lini 2 keluar. Jika hasil resistensi menunjukkan MDR, lanjutkan pengobatan TB MDR. Bila ada tambahan resistensi terhadap OAT lainnya, pengobatan harus disesuaikan dengan hasil uji kepekaan OAT.
- h. Pemeriksaan uji kepekaan menggunakan metode LPA (line probe assay) lini-2 atau dengan metode konvensional
- i. Pengobatan TB pre XDR/ TB XDR menggunakan paduan standar TB pre XDR atau TB XDR atau menggunakan paduan obat baru.

- j. Pasien dengan hasil TCM M.TB negatif, lakukan pemeriksaan foto toraks. Jika gambaran foto toraks mendukung TB dan atas pertimbangan dokter, pasien dapat didiagnosis sebagai pasien TB terkonfirmasi klinis. Jika gambaran foto toraks tidak mendukung TB kemungkinan bukan TB, dicari kemungkinan penyebab lain.
3. Fasyankes yang tidak mempunyai alat tes cepat molekuler (TCM) TB
- a. Fasyankes yang tidak mempunyai alat TCM dan kesulitan mengakses TCM, penegakan diagnosis TB tetap menggunakan mikroskop.
 - b. Jumlah contoh uji dahak untuk pemeriksaan mikroskop sebanyak 2 (dua) dengan kualitas yang bagus. Contoh uji dapat berasal dari dahak sewaktu-sewaktu atau sewaktu-Pagi.
 - c. BTA (+) adalah jika salah satu atau kedua contoh uji dahak menunjukkan hasil pemeriksaan BTA positif. Pasien yang menunjukkan hasil BTA (+) pada pemeriksaan dahak pertama, pasien dapat segera ditegakkan sebagai pasien dengan BTA (+) .
 - d. BTA (-) adalah jika kedua contoh uji dahak menunjukkan hasil BTA negatif. Apabila pemeriksaan secara mikroskopis hasilnya negatif, maka penegakan diagnosis TB dapat dilakukan secara klinis menggunakan hasil pemeriksaan klinis dan penunjang (setidak-tidaknya pemeriksaan foto toraks) yang sesuai dan ditetapkan oleh dokter.
 - e. Apabila pemeriksaan secara mikroskopis hasilnya negatif dan tidak memiliki akses rujukan (radiologi/TCM/biakan) maka dilakukan pemberian terapi antibiotika spektrum luas (Non-OAT dan Non-kuinolon) terlebih dahulu selama 1-2 minggu. Jika tidak ada perbaikan klinis setelah pemberian antibiotik, pasien perlu dikaji faktor risiko TB. Pasien dengan faktor risiko TB tinggi maka pasien dapat didiagnosis sebagai TB Klinis.
- Faktor risiko TB yang dimaksud antara lain:
- 1) Terbukti ada kontak dengan pasien TB
 - 2) Ada penyakit komorbid: HIV, DM
 - 3) Tinggal di wilayah berisiko TB: Lapas/Rutan, tempat penampungan pengungsi, daerah kumuh, dll
4. Diagnosis TB ekstra paru
- a. Gejala dan keluhan tergantung pada organ yang terkena, misalnya kaku kuduk pada meningitis TB, nyeri dada pada TB pleura (Pleuritis), pembesaran

kelenjar limfe superfisialis pada limfadenitis TB serta deformitas tulang belakang (gibbus) pada spondilitis TB dan lain-lainnya.

- b. Diagnosis pasti pada pasien TB ekstra paru ditegakkan dengan pemeriksaan klinis, bakteriologis dan atau histopatologis dari contoh uji yang diambil dari organ tubuh yang terkena.
 - c. Pemeriksaan mikroskopis dahak wajib dilakukan untuk memastikan kemungkinan TB Paru.
 - d. Pemeriksaan TCM pada beberapa kasus curiga TB ekstra paru dilakukan dengan contoh uji cairan serebrospinal (cerebro spinal fluid/CSF) pada kecurigaan TB meningitis, contoh uji kelenjar getah bening melalui pemeriksaan biopsi aspirasi jarum halus/BAJAH (fine needle aspirate biopsy/FNAB) pada pasien dengan kecurigaan TB kelenjar, dan contoh uji jaringan pada pasien dengan kecurigaan TB jaringan lainnya.
5. Diagnosis TB resistan obat

Seperti juga pada diagnosis TB maka diagnosis TB-RO juga diawali dengan penemuan pasien terduga TB-RO. Terduga TB-RO adalah pasien yang memiliki risiko tinggi resistan terhadap OAT, yaitu pasien yang mempunyai gejala TB yang memiliki riwayat satu atau lebih di bawah ini:

- a. Pasien TB gagal pengobatan kategori 2.
- b. Pasien TB pengobatan kategori 2 yang tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan.
- c. Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB yang tidak standar serta menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua paling sedikit selama 1 bulan.
- d. Pasien TB gagal pengobatan kategori 1.
- e. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi setelah 2 bulan pengobatan.
- f. Pasien TB kasus kambuh (relaps), dengan pengobatan OAT kategori 1 dan kategori 2.
- g. Pasien TB yang kembali setelah loss to follow-up (lalai berobat/default).
- h. Terduga TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB- RO, termasuk dalam hal ini warga binaan yang ada di lapas/rutan, hunian padat seperti asrama, barak, buruh pabrik.

- i. Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak respons secara bakteriologis maupun klinis terhadap pemberian OAT, (bila pada penegakan diagnosis awal tidak menggunakan TCM TB).

Selain 9 kriteria di atas, kasus TB-RO dapat juga dijumpai pada kasus TB baru, sehingga pada kasus ini perlu juga dilakukan penegakan diagnosis dengan TCM yang saat ini sudah tersedia. Kriteria terduga TB-MDR menurut program manajemen TB resistan obat di Indonesia

- a. Pasien TB gagal pengobatan kategori 2 Pasien TB dengan hasil pemeriksaan dahak positif pada bulan ke-5 atau pada akhir pengobatan
- b. Pasien TB pengobatan kategori 2 yang tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan Pasien TB dengan hasil pemeriksaan dahak positif setelah pengobatan tahap awal.
- c. Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB yang tidak standar serta menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua minimalis selama 1 bulan
Pasien TB yang memiliki riwayat pengobatan TB tidak sesuai dengan paduan OAT standar, dan atau menggunakan kuinolon serta obat injeksi lini kedua paling sedikit selama 1 bulan
- d. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang gagal Pasien TB dengan hasil pemeriksaan dahak positif pada bulan ke-5 atau pada akhir pengobatan.
- e. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tetap positif setelah 3 bulan pengobatan (yang tidak konversi) Pasien TB dengan hasil pemeriksaan dahak tetap positif setelah pengobatan tahap awal.
- f. Pasien TB kasus kambuh (relaps) kategori 1 dan 2 Pasien TB yang pernah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap dan saat ini diagnosis TB berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis.
- g. Pasien TB yang kembali setelah loss to follow up (lalai berobat/default Pasien TB yang pernah diobati dan dinyatakan putus berobat selama dua bulan berturut-turut atau lebih.
- h. Terduga TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB-MDR
Terduga TB yang pernah memiliki riwayat atau masih kontak erat dengan pasien TB-RO.
- i. Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak respons secara klinis maupun bakteriologis terhadap pemberian OAT (bila penegakan diagnosis awal tidak

menggunakan TCM Pasien ko-infeksi TB-HIV dalam penggunaan OAT selama dua minggu tidak memperlihatkan perbaikan klinis.

6. Diagnosis TB pada anak

Tanda dan gejala klinis

Gejala klinis berupa gejala sistemik/umum atau sesuai organ terkait. Gejala klinis TB pada anak tidak khas, karena gejala serupa juga dapat disebabkan oleh berbagai penyakit selain TB. Gejala khas TB sebagai berikut:

- a. Batuk ≥ 2 minggu
- b. Demam ≥ 2 minggu
- c. BB turun atau tidak naik dalam 2 bulan sebelumnya
- d. Lesu atau malaise ≤ 2 minggu
- e. Gejala – gejala tersebut menetap walau sudah diberikan terapi

Pengobatan tuberkulosis paru

1. Tujuan pengobatan TB adalah :

- a. Menyembuhkan, mempertahankan kualitas hidup dan produktivitas pasien
- b. Mencegah kematian akibat TB aktif atau efek lanjutan
- c. Mencegah kekambuhan TB
- d. Mengurangi penularan TB kepada orang lain
- e. Mencegah perkembangan dan penularan resistan obat

2. Prinsip Pengobatan TB :

Obat anti-tuberkulosis (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan TB. Pengobatan TB merupakan salah satu upaya paling efisien untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari bakteri penyebab TB. yang adekuat harus memenuhi prinsip:

- a. Pengobatan diberikan dalam bentuk paduan OAT yang tepat mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi
- b. Diberikan dalam dosis yang tepat
- c. Ditelan secara teratur dan diawasi secara langsung oleh PMO (pengawas menelan obat) sampai selesai masa pengobatan.
- d. Pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang cukup terbagi dalam tahap awal serta tahap lanjutan untuk mencegah kekambuhan.

3. Tahapan pengobatan TB terdiri dari 2 tahap, yaitu :

a. Tahap awal

Pengobatan diberikan setiap hari. Paduan pengobatan pada tahap ini adalah dimaksudkan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resistan sejak sebelum pasien mendapatkan pengobatan. Pengobatan tahap awal pada semua pasien baru, harus diberikan selama 2 bulan. Pada umumnya dengan pengobatan secara teratur dan tanpa adanya penyulit, daya penularan sudah sangat menurun setelah pengobatan selama 2 minggu pertama.

- b. Tahap lanjutan Pengobatan tahap lanjutan bertujuan membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh, khususnya kuman persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan. Durasi tahap lanjutan selama 4 bulan. Pada fase lanjutan seharusnya obat diberikan setiap hari.

Tabel 3.1. Dosis rekomendasi OAT lini pertama untuk dewasa

	dosis rekomendasi harian		3 kali per minggu	
	dosis (mg/kgBB)	maksimum (mg)	dosis (mg/kgBB)	maksimum (mg)
Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampisin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamid	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
Etambutol	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomisin*	15 (12-18)	-	15 (12-18)	-

*) Pasien berusia diatas 60 tahun tidak dapat mentoleransi lebih dari 500-700 mg perhari, beberapa pedoman merekomendasikan dosis 10 mg/kg BB pada pasien kelompok usia ini. Pasien dengan berat badan di bawah 50 kg tidak dapat mentoleransi dosis lebih dari 500-750 mg perhari.

4. Paduan obat standar untuk pasien dengan kasus baru Pasien dengan kasus baru diasumsikan peka terhadap OAT kecuali:

- Pasien tinggal di daerah dengan prevalensi tinggi resisten isoniazid ATAU
- Terdapat riwayat kontak dengan pasien TB resistan obat. Pasien kasus baru seperti ini cenderung memiliki pola resistensi obat yang sama dengan kasus sumber. Pada kasus ini sebaiknya dilakukan uji kepekaan obat sejak

awal pengobatan dan sementara menunggu hasil uji kepekaan obat maka paduan obat yang berdasarkan uji kepekaan obat kasus sumber sebaiknya dimulai.

Tabel 3.2 Paduan obat standar pasien TB kasus baru (dengan asumsi atau diketahui peka OAT)

Fase Intensif	Fase Lanjutan
RHZE 2 bulan	RH 4 bulan

Berdasarkan hasil penelitian meta analisis WHO merekomendasikan paduan standar untuk TB paru kasus baru adalah 2RHZE/4RH

Rekomendasi A

Jika tidak tersedia paduan dosis harian, dapat dipakai paduan 2RHZE/4R3H3 dengan syarat harus disertai pengawasan yang lebih ketat secara langsung untuk setiap dosis obat (Rekomendasi B)

Pada akhir fase intensif, bila hasil apusan dahak tetap positif maka fase sisipan tidak lagi direkomendasikan namun dievaluasi untuk TB-RO (uji kepekaan), sementara pengobatan diteruskan sebagai fase lanjutan.

Rekomendasi A

Pasien TB paru sebaiknya mendapatkan paduan obat : 2RHZE/4HR, selama 6 bulan. Untuk TB ekstra paru biasanya diperlukan durasi pengobatan yang lebih dari 6 bulan.

Semua pemberi layanan harus memastikan pemantauan pengobatan dan dukungan untuk semua pasien TB agar dapat menjalankan pengobatan hingga selesai.

Semua pasien dengan riwayat pengobatan OAT harus diperiksa uji kepekaan OAT pada awal pengobatan. Uji kepekaan dapat dilakukan dengan metode cepat atau rapid test (TCM, LPA lini 1 dan 2), dan metode konvensional baik metode padat (LJ), atau metode cair (MGIT) .

Bila terdapat laboratorium yang dapat melakukan uji kepekaan obat berdasarkan uji molekular cepat dan mendapatkan hasil dalam 1-2 hari maka hasil ini digunakan untuk menentukan paduan OAT pasien. Bila laboratorium hanya dapat melakukan uji kepekaan obat konvensional dengan media cair atau padat yang baru dapat menunjukkan hasil dalam beberapa minggu atau bulan maka daerah tersebut sebaiknya menggunakan paduan OAT kategori I sambil menunggu hasil uji kepekaan obat.

Pada daerah tanpa fasilitas biakan, maka pasien TB dengan riwayat pengobatan diberikan OAT kategori 1 sambil dilakukan pengiriman bahan untuk biakan dan uji kepekaan.

5. Pemantauan respon pengobatan

Semua pasien harus dipantau untuk menilai respons terapisnya. Pemantauan reguler akan memfasilitasi pengobatan lengkap, identifikasi dan tata laksana

reaksi obat yang tidak diinginkan. Semua pasien, PMO dan tenaga kesehatan sebaiknya diminta untuk melaporkan gejala TB yang menetap atau muncul kembali, gejala efek samping OAT atau terhentinya pengobatan. Berat badan pasien harus dipantau setiap bulan dan dosis OAT disesuaikan dengan perubahan berat badan. Respon pengobatan TB paru dipantau dengan sputum BTA. Perlu dibuat rekam medis tertulis yang berisi seluruh obat yang diberikan, respons terhadap pemeriksaan bakteriologis, resistensi obat dan reaksi yang tidak diinginkan untuk setiap pasien pada kartu berobat TB. WHO merekomendasi pemeriksaan sputum BTA pada akhir fase intensif pengobatan untuk pasien yang diobati dengan OAT lini pertama baik kasus baru maupun pengobatan ulang. Pemeriksaan sputum BTA dilakukan pada akhir bulan kedua (2RHZE/4RH) untuk kasus baru dan akhir bulan ketiga (2RHZE/1RHZE/5RHE) untuk kasus pengobatan ulang. Rekomendasi ini juga berlaku untuk pasien dengan sputum BTA negatif. Sputum BTA positif pada akhir fase intensif mengindikasikan beberapa hal berikut ini:

- a. Supervisi yang kurang baik pada fase inisial dan ketaatan pasien yang buruk.
- b. Kualitas OAT yang buruk.
- c. Dosis OAT dibawah kisaran yang direkomendasikan.
- d. Resolusi lambat karena pasien memiliki kavitas besar dan jumlah kuman yang banyak
- e. Adanya penyakit komorbid yang mengganggu ketaatan pasien atau respons terapi.
- f. Penyebab TB pada pasien adalah M. tuberculosis resistan obat yang tidak memberikan respons terhadap terapi OAT lini pertama.

Pada kasus yang tidak konversi disarankan mengirimkan sputum ke fasilitas pelayanan kesehatan yang mempunyai TCM atau biakan.

Bila hasil sputum BTA positif pada bulan kelima atau pada akhir pengobatan menandakan pengobatan gagal dan perlu dilakukan diagnosis cepat TB MDR sesuai alur diagnosis TB MDR. Pada pencatatan, kartu TB 01 ditutup dan hasil pengobatan dinyatakan “Gagal”. Pengobatan selanjutnya dinyatakan sebagai tipe pasien “Pengobatan setelah gagal”. Bila seorang pasien didapatkan TB

dengan galur resistan obat maka pengobatan dinyatakan “Gagal” kapanpun waktunya.

Pada pasien dengan sputum BTA negatif di awal pengobatan dan tetap negatif pada akhir bulan kedua pengobatan, maka tidak diperlukan lagi pemantauan dahak lebih lanjut. Pemantauan klinis dan berat badan merupakan indikator yang sangat berguna.

6. Menilai respons OAT lini pertama pada pasien TB dengan riwayat pengobatan sebelumnya

Pada pasien dengan OAT kategori 2, bila BTA masih positif pada akhir fase intensif, maka dilakukan pemeriksaan TCM, biakan dan uji kepekaan. Bila BTA sputum positif pada akhir bulan kelima dan akhir pengobatan (bulan kedelapan), maka pengobatan dinyatakan gagal dan lakukan pemeriksaan TCM, biakan dan uji kepekaan. Hasil pengobatan ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan yang dilakukan pada akhir pengobatan, seperti pada Tabel 3.3

Tabel 3.3 Definisi hasil pengobatan

Hasil	Definisi
Sembuh	Pasien TB paru dengan konfirmasi bakteriologis positif pada awal pengobatan dan BTA sputum negatif atau biakan negatif pada akhir pengobatan dan memiliki hasil pemeriksaan negatif pada salah satu pemeriksaan sebelumnya.
Pengobatan lengkap	Pasien TB yang telah menyelesaikan pengobatan secara lengkap dan tidak memiliki bukti gagal pengobatan tetapi juga tidak memiliki hasil BTA sputum atau biakan negatif pada akhir pengobatan dan satu pemeriksaan sebelumnya, baik karena tidak dilakukan atau karena hasilnya tidak ada.
Pengobatan gagal	Pasien TB dengan hasil pemeriksaan BTA sputum atau biakan positif pada bulan kelima atau akhir pengobatan.
Meninggal	Pasien TB yang meninggal dengan alasan apapun sebelum dan selama pengobatan TB
Putus obat	Pasien TB yang tidak memulai pengobatan setelah terdiagnosis TB atau menghentikan pengobatan selama 2 bulan berturut-turut atau lebih
Tidak dievaluasi	Pasien yang tidak memiliki hasil pengobatan pada saat akhir pelaporan kohort pengobatan, termasuk pasien yang sudah pindah ke fasilitas kesehatan lain dan tidak diketahui hasil pengobatannya oleh fasilitas yang merujuk pada batas akhir pelaporan kohort pengobatan.
Keberhasilan pengobatan	Jumlah kasus dengan hasil pengobatan sembuh dan lengkap.

Catatan :

Pasien TB sensitif OAT yang kemudian terbukti resistan obat dikeluarkan dari pelaporan kohort hasil pengobatan.

Pemeriksaan sputum untuk biakan dan uji kepekaan sebaiknya dilakukan untuk semua pasien dengan riwayat pengobatan TB sebelum atau sesaat sebelum pengobatan dimulai. Pemeriksaan uji kepekaan minimal dilakukan INH dan Rifampisin.

7. Efek samping OAT

Sebagian besar pasien TB dapat menyelesaikan pengobatan tanpa mengalami efek samping yang bermakna. Namun, sebagian kecil dapat mengalami efek

samping yang signifikan sehingga mengganggu pekerjaannya sehari-hari. Penting dilakukannya pemantauan gejala klinis pasien selama pengobatan sehingga efek tidak diinginkan tersebut dapat dideteksi segera dan ditata laksana dengan tepat.

Neuropati perifer menunjukkan gejala kebas atau rasa seperti terbakar pada tangan atau kaki. Hal ini sering terjadi pada perempuan hamil, orang dengan HIV, kasus penyalahgunaan alkohol, malnutrisi, diabetes, penyakit hati kronik, dan gagal ginjal. Pada pasien seperti ini sebaiknya diberikan pengobatan pencegahandengan piridoksin 25 mg/hari diberikan bersama dengan OAT. Efek tidak diinginkan dari OAT dapat diklasifikasikan menjadi efek mayor dan minor. Pasien yang mengalami efek samping OAT minor sebaiknya melanjutkan pengobatan dan diberikan terapi simptomatik. Pada pasien yang mengalami efek samping mayor maka paduan OAT atau OAT penyebab sebaiknya dihentikan pemberiannya.

Tata laksana efek samping dapat dilihat pada Tabel 3.4. Efek samping dibagi atas 2 klasifikasi yaitu efek samping berat dan ringan. Bila terjadi efek samping yang masuk ke dalam klasifikasi berat, maka OAT dihentikan segera dan pasien dirujuk ke fasilitas yang lebih tinggi.

Tabel 3.4. Pendekatan berdasarkan gejala untuk mengobati efek samping dari

OAT

Efek Samping	Kemungkinan obat penyebab	Pengobatan
BERAT		
Ruam kulit dengan atau tanpa gatal	streptomisin isoniazid rifampisin pirazinamid	Hentikan OAT
Tuli	streptomisin	Hentikan streptomisin
Pusing vertigo dan nistagmus	Streptomisin	Hentikan streptomisin
Ikterik tanpa penyakit hepar (hepatitis)	streptomisin, isoniazid, rifampisin, pirazinamid	Hentikan OAT
Bingung (curigai gagal hati imbas obat bila terdapat ikterik)	isoniazid, pirazinamid, rifampisin Sebagian besar OAT	Hentikan OAT
Gangguan penglihatan (singkirkan penyebab lainnya)	Etambutol	Hentikan etambutol
Syok, purpura, gagal ginjal akut (sangat jarang terjadi, akibat gangguan imunologi)	Rifampisin	Hentikan rifampisin
Oligouria	Streptomisin	Hentikan streptomisin
RINGAN		Lanjutkan OAT dan cek dosis OAT
Anoreksia, mual, nyeri perut	Pirazinamid, rifampisin, isoniazid	Berikan obat dengan bantuan sedikit makanan atau menelan OAT sebelum tidur, dan sarankan untuk menelan pil secara lambat dengan sedikit air. Bila gejala menetap atau memburuk, atau muntah

		berkepanjangan atau terdapat tanda tanda perdarahan, pertimbangkan kemungkinan ETD mayor dan rujuk ke dokter ahli segera
Nyeri sendi	isoniazid	Aspirin atau obat anti inflamasi non-steroid, atau parasetamol
Rasa terbakar, kebas atau kesemutan di tangan dan kaki	isoniazid	Piridoksin 50-75 mg/hari ^[13]
Rasa mengantuk	isoniazid	Obat dapat diberikan sebelum tidur
Air kemih berwarna kemerahan	rifampisin	Pastikan pasien diberitahukan sebelum mulai minum obat dan bila hal ini terjadi adalah normal
Sindrom flu (demam, menggigil, malaise, sakit kepala, nyeri tulang)	Pemberian rifampisin intermiten	Ubah pemberian rifampisin intermiten menjadi setiap hari

8. Pengawasan dan ketaatan pasien dalam pengobatan OAT

Ketaatan pasien pada pengobatan TB sangat penting untuk mencapai kesembuhan, mencegah penularan dan menghindari kasus resistan obat. Pada “Stop TB Strategy” mengawasi dan mendukung pasien untuk minum OAT merupakan landasan DOTS dan membantu pencapaian target keberhasilan pengobatan 85%. Kesembuhan pasien dapat dicapai hanya bila pasien dan petugas pelayanan kesehatan bekerjasama dengan baik dan didukung oleh penyedia jasa kesehatan dan masyarakat.

Pengobatan dengan pengawasan membantu pasien untuk minum OAT secara teratur dan lengkap. Directly Observed Treatment Short Course (DOTS) merupakan metode pengawasan yang direkomendasikan oleh WHO dan merupakan paket pendukung yang dapat menjawab kebutuhan pasien. Pengawas menelan obat (PMO) harus mengamati setiap asupan obat bahwa OAT yang ditelan oleh pasien adalah tepat obat, tepat dosis dan tepat interval, disamping itu PMO sebaiknya adalah orang yang telah dilatih, dapat diterima baik dan dipilih bersama dengan pasien. Pengawasan dan komunikasi antara pasien dan

petugas kesehatan akan memberikan kesempatan lebih banyak untuk edukasi, identifikasi dan solusi masalah-masalah selama pengobatan TB. Directly observed treatment short course sebaiknya diterapkan secara fleksibel dengan adaptasi terhadap keadaan sehingga nyaman bagi pasien.

9. Pencatatan dan pelaporan program penanggulangan TB

Pencatatan dan pelaporan adalah komponen penting dalam program nasional TB, hal ini dilakukan agar bisa didapatkannya data yang kemudian dapat diolah, dianalisis, diinterpretasi, disajikan serta kemudian disebarluaskan. Data yang dikumpulkan harus merupakan data yang akurat, lengkap dan tepat waktu sehingga memudahkan proses pengolahan dan analisis data. Data program TB diperoleh dari pencatatan yang dilakukan di semua sarana pelayanan kesehatan dengan satu sistem baku yang sesuai dengan program TB, yang mencakup TB sensitif dan TB RO.

2.2 COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

PNEUMONIA KOMUNITAS

Definisi

Pneumonia komunitas adalah peradangan akut parenkim paru yang disebabkan oleh infeksi patogen yang didapat di luar rumah sakit atau di komunitas (masyarakat).

Etiologi

Tabel 1. Penyebab pneumonia komunitas di Asia

Patogen	Asia
Bakteri	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	114 (11.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	60 (6.3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	59 (6.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26 (2.7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	19 (2)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	13 (1.4)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	12 (1.3)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	61/556 (11)*
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	55/411 (13.4)*
<i>Chlamydia psittaci</i>	0
<i>Legionella pneumophila</i>	7/648 (10.1)
<i>Non-pneumophila legionella spp</i>	0
<i>Coxiella burnetii</i>	0
<i>Gram-negative enteric bacilli</i>	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0

Data penelitian di Indonesia yang dipublikasi pada tahun 2015 mendapatkan hasil biakan sputum di komunitas yaitu *Klebsiella pneumoniae* (14%) dan *Streptococcus pneumoniae* (13%).

Faktor Risiko

Faktor risiko terjadinya pneumonia komunitas meliputi tiga kelompok faktor antara lain:

1. Komorbiditas
 - a. Riwayat pneumonia sebelumnya.
 - b. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), asma.
 - c. Gagal jantung.
 - d. Diabetes mellitus.
 - e. Penyakit serebrovaskular/stroke atau demensia.
 - f. Kondisi immunosupresi (kanker, infeksi HIV).
 - g. Penyakit hati kronik.
 - h. Penyakit ginjal kronik.
 - i. Faktor risiko aspirasi (penyakit kejang, disfagia/refluks).
2. Faktor sosial
 - a. Merokok.
 - b. Konsumsi alkohol.
 - c. Kebersihan gigi dan mulut yang buruk.
 - d. Status gizi yang buruk.
 - e. Penggunaan obat-obatan (terapi immunosupresif, steroid oral, penghambat sekresi asam lambung).
3. Faktor-faktor lainnya
 - a. Kontaminasi pada sistem pendingin ruangan atau pemanas air (*Legionella pneumophila*).
 - b. Institusi yang ramai dan padat/overcrowded (*Mycobacteria*).
 - c. Kontak dengan hewan seperti kucing atau kambing (*Coxiella burnetii*), burung (*Chlamydia psittaci*), kelinci atau hewan pengerat lain (*Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*).

Diagnosis

Diagnosis pneumonia berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan penunjang (radiologi dan laboratorium). Gejala dan tanda klinis tidak memberikan gambaran akurat mengenai pneumonia, sehingga diagnosis pasti pneumonia ditegakkan jika pada pemeriksaan radiologi ditemukan infiltrat/opasitas/konsolidasi/air bronchogram ditambah dengan awitan akut dari beberapa gejala dan tanda di bawah ini:

1. Batuk.
2. Nyeri dada.
3. Sesak napas.
4. Perubahan karakteristik sputum/purulent.
5. Suhu tubuh $> 38\text{ C}$ (aksila)/riwayat demam.
6. Pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan tanda-tanda konsolidasi, suara napas bronkial dan ronki.
7. Jumlah leukosit $> 10.000\text{ sel}/\mu\text{L}$ atau $< 4500\text{ sel}/\mu\text{L}$ dengan peningkatan neutrofil batang atau immature granulocytes.

Adapun manifestasi klinis pneumonia komunitas pada pasien lanjut usia umumnya tidak khas. Gejala awal pada lansia dapat berupa penurunan kesadaran atau disorientasi awitan baru maupun perburukan dengan beberapa gejala lainnya seperti penurunan nafsu makan.

Pemeriksaan Penunjang

1. Pemeriksaan radiologi

Tanda dan gejala klinis saja memiliki akurasi diagnostik yang rendah dalam mendiagnosis pneumonia komunitas. Pemeriksaan radiologi merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang dapat membantu menegakkan diagnosis pneumonia komunitas pada pasien dengan gambaran klinis yang menunjang. Gambaran radiologis yang dapat menunjang pneumonia komunitas adalah sebagai berikut: konsolidasi, infiltrat, opasitas, nodul, dan penebalan dinding bronkial. Pemeriksaan yang rutin dilakukan adalah radiografi toraks, sedangkan ultrasonografi (USG) dan computed tomography (CT Scan) toraks dilakukan sesuai indikasi.

- a. Radiografi toraks proyeksi posteroanterior (PA) digunakan rutin sebagai pemeriksaan diagnostik awal dan evaluasi terapi jika tidak terjadi perbaikan klinis yang diharapkan atau terjadi perburukan klinis pasien serta identifikasi faktor predisposisi. Apabila klinis membaik dalam 5-7 hari, tidak perlu dilakukan rontgen toraks ulang (rekomendasi kondisional, kualitas bukti rendah).
- b. USG toraks dapat dilakukan pada kasus pneumonia komunitas dengan kecurigaan lokasi kelainan di perifer parenkim paru atau komplikasi ekstra paru (contohnya efusi pleura, empiema, pneumotoraks).
- c. CT Scan toraks tanpa/dengan kontras merupakan pemeriksaan radiologi dengan akurasi diagnostik tertinggi untuk pneumonia komunitas, dapat dilakukan pada pasien dengan:
 1. Kecurigaan klinis pneumonia, tetapi gambaran radiografi toraks yang tidak spesifik.
 2. Pneumonia berat atau kompleks atau rekuren.
 3. Gangguan imunitas.
 4. Tidak merespons terapi yang sudah adekuat.
 5. Penyakit yang mendasari atau faktor predisposisi.
 6. Terdapat kecurigaan penyakit lain (contohnya keganasan, TBC paru, penyakit paru interstisial, abses paru). Jika terdapat kecurigaan keganasan, digunakan kontras.

2. Pemeriksaan mikrobiologi

Pemeriksaan mikrobiologi diperlukan untuk menentukan kuman penyebab menggunakan bahan sputum, darah, atau aspirat endotrakeal, aspirat jaringan paru dan bilasan bronkus. Pengambilan sampel untuk pemeriksaan mikrobiologi dengan tindakan invasif (misal bronkoskopi) hanya dilakukan pada pneumonia berat dan pneumonia yang tidak respons dengan pemberian antibiotik. Patogen penyebab pneumonia sulit ditemukan dan memerlukan waktu beberapa hari untuk mendapatkan hasilnya sedangkan pneumonia dapat menyebabkan kematian bila tidak segera diobati, maka pengobatan awal pneumonia diberikan antibiotik secara empiris.

Penyebab spesifik pneumonia harus dicari karena dapat mengubah penatalaksanaan standar yang bersifat empiris. Pemeriksaan lanjutan tersebut berdasarkan kecurigaan patogen penyebab sesuai data klinis dan epidemiologi

spektrum antibiotik dapat diperluas (eskalasi), dipersempit (deeskalasi) atau berubah berdasarkan hasil kepekaan kuman.

Kelemahan utama dari pemeriksaan diagnostik lebih lanjut pada pasien pneumonia komunitas adalah biaya, rendahnya kualitas sebagian besar sampel mikrobiologi sputum dan hasil kepositifan biakan yang rendah.

Pada pasien rawat inap, pemeriksaan pewarnaan gram dan biakan diambil sebelum dilakukan pemberian antibiotik empiris terutama pada pasien:

- a. Pneumonia komunitas berat terutama yang diintubasi (rekomendasi kuat, kualitas bukti sangat rendah).
- b. Pneumonia komunitas tidak berat dengan kriteria:
 1. Pasien yang mendapatkan terapi antibiotik empiris untuk Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) atau Pseudomonas aeruginosa (rekomendasi kuat, kualitas bukti sangat rendah).
 2. Riwayat infeksi saluran napas sebelumnya, terinfeksi dengan MRSA atau P. Aeruginosa, (rekomendasi kondisional, kualitas bukti yang sangat rendah).
 3. Riwayat dirawat di rumah sakit dan menerima antibiotik parenteral, baik selama dirawat inap atau tidak, dalam 90 hari terakhir (rekomendasi kondisional, kualitas bukti yang sangat rendah).

Pemeriksaan mikrobiologi biakan sputum atau saluran nafas bawah merupakan standar baku emas untuk diagnosis penunjang mikrobiologi pneumonia komunitas. Pemeriksaan mikrobiologi sputum didahului dengan pemeriksaan kualitas spesimen atau sampel, dalam hal ini terbanyak adalah sputum. Pemeriksaan biakan sputum dapat dilakukan jika hasil sputum yang dikeluarkan kualitasnya baik dengan kriteria: epitel <10/lpk dan leukosit >25/lpk.

Pemeriksaan urin untuk antigen pneumokokus tidak secara rutin dilakukan pada orang dewasa dengan pneumonia komunitas (rekomendasi kondisional, kualitas bukti rendah), kecuali pada orang dewasa dengan CAP berat (rekomendasi kondisional, kualitas bukti rendah).

Pemeriksaan urin untuk antigen legionella tidak secara rutin dilakukan pada orang dewasa dengan pneumonia komunitas (rekomendasi kondisional, kualitas rendah bukti), kecuali:

- a. Pada kasus dimana terdapat indikasi faktor-faktor epidemiologis, seperti berhubungan dengan wabah legionella atau adanya perjalanan ke daerah endemik baru-baru ini (rekomendasi kondisional, kualitas bukti yang rendah); atau
- b. Pada orang dewasa dengan CAP berat (rekomendasi kondisional, kualitas bukti rendah).

Cara pengambilan dan pengiriman spesimen mikrobiologi.

- a. Cara pengambilan sputum ekspektoran
 1. Sebelum pengambilan spesimen sputum, pasien diminta untuk berkumur dengan air matang. Bila memakai gigi palsu, sebaiknya dilepas terlebih dahulu.
 2. Pasien diberi penjelasan mengenai pemeriksaan dan tindakan yang akan dilakukan, dan dijelaskan perbedaan sputum dengan air liur dan sekret hidung tidak diperkenankan.
 3. Bila pasien mengalami kesulitan mengeluarkan sputum, pada malam hari sebelumnya pasien diminta meminum teh manis atau diberi obat ekspektoran/mukolitik.
 4. Pasien berdiri tegak atau duduk tegak.
 5. Pasien diminta untuk menarik napas 2 – 3 kali kemudian keluarkan napas bersamaan dengan batuk yang kuat dan berulang sampai sputum ke luar.
 6. Sputum yang dikeluarkan ditampung langsung di dalam wadah dengan cara mendekatkan wadah ke mulut.
 7. Tutup wadah dengan erat dan segera kirim ke laboratorium.
 8. Kirim dalam waktu ≤ 2 jam pada suhu kamar.
 9. Penyimpanan ≤ 24 jam pada suhu 40C.
- b. Cara pengambilan sputum induksi
 - 1) Pasien berkumur dengan air matang setelah terlebih dahulu menyikat gigi dan lidah.

- 2) Lakukan inhalasi untuk merangsang dahak dengan alat inhalasi.
 - 3) Kumpulkan spesimen dalam kontainer steril.
 - 4) Kirim dalam waktu ≤ 2 jam pada suhu kamar.
 - 5) Penyimpanan ≤ 24 jam pada suhu kamar.
- c. Cara pengambilan bilasan bronkus, sikatan bronkus, dan aspirat endotrakeal
- 1) Pengambilan spesimen bilasan bronkus dan sikatan bronkus dilakukan oleh dokter klinisi sesuai standar prosedur dan standar kompetensi
 - 2) Aspirat endotrakeal diambil pada pasien yang menggunakan Endotracheal Tube (ETT) atau trakeostomi, oleh dokter klinisi atau perawat sesuai standar prosedur dan standar kompetensi.
 - 3) Spesimen dimasukkan kedalam wadah steril atau mukus ekstraktor.
 - 4) Jumlah bilasan bronkus yang dibutuhkan adalah 40 - 80 ml.
 - 5) Sikat bronkus dimasukkan ke dalam tabung yang berisi 1 ml air garam fisiologis steril.
 - 6) Kirim dalam waktu ≤ 2 jam pada suhu kamar.
 - 7) Penyimpanan ≤ 24 jam pada suhu 40C.
- d. Cara pengiriman spesimen
- 1) Pot diberi label yang bertuliskan tanggal pengambilan spesimen, nama pasien, jenis kelamin, umur, nomor rekam medis/nomor register, asal ruangan/rumah sakit dan diagnosis kerja/diagnosis banding.
 - 2) Pot yang sudah ditutup dengan rapat, selanjutnya harus segera dikirim ke laboratorium pada suhu ruang.
 - 3) Apabila proses pengiriman membutuhkan waktu lebih dari 2 jam maka pengiriman harus dilakukan menggunakan cool box bersuhu 2 - 8°C.
 - 4) Penyimpanan specimen sputum dapat dilakukan pada lemari pendingin bersuhu 2 - 8°C.
- e. Syarat kelayakan sputum untuk pemeriksaan mikrobiologi:
- 1) Ditemukan sel epitel <10 /lpk (lapang pandang kecil)
 - 2) Ditemukan sel epitel 25/lpk (lapang pandang kecil). Sputum yang tidak layak:

1. Spesimen yang dikirim ke laboratorium lebih dari 2 jam tanpa menggunakan cool box dengan suhu 2 - 8°C.
 2. Spesimen berupa saliva.
3. Pemeriksaan kimia darah

Pemeriksaan hematologi rutin, fungsi ginjal (ureum dan kreatinin), glukosa darah, analisis gas darah dilakukan pada pasien dengan kasus gawat nafas (frekuensi nafas > dari 30 atau SPO2 92% dengan udara ruangan) dan pemeriksaan laktat dapat dilakukan bila terdapat gangguan hemodinamik (tekanan sistolik > dari 100).

Pemeriksaan fungsi hepar (SGOT dan SGPT), fungsi ginjal, elektrolit (Na), glukosa darah, dan hematokrit juga dapat dilakukan untuk menilai derajat keparahan pneumonia (Pneumonia Severity Index/PSI).

Peranan penanda infeksi pada pneumonia

a. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT) dapat meningkat saat terjadi bakteremia, sepsis, syok septik, dan sindrom disfungsi multiorgan (MODS). Pada pasien dewasa yang diduga menderita pneumonia komunitas secara klinis dan telah terkonfirmasi melalui pemeriksaan radiologi, terapi antibiotik empiris sebaiknya segera dimulai tanpa mempertimbangkan kadar prokalsitonin serum awal (rekomendasi kuat, kualitas bukti sedang).

Pemeriksaan PCT tidak dilakukan secara rutin karena hasil normal tidak dapat menyingkirkan infeksi bakteri sebagai penyebab pneumonia, dan pemberian antibiotik tidak perlu menunggu hasil PCT (rekomendasi kuat, kualitas bukti sedang). Pemeriksaan PCT dapat dilakukan jika kondisi klinis pasien memburuk, untuk menilai respons terhadap antibiotik, serta sebagai panduan untuk menghentikan antibiotik saat tanda-tanda klinis dari sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS) menetap.

b. C-Reactive Protein (CRP)

CRP disintesis di sel-sel hepatik oleh induksi IL-6, IL-1 β , dan TNF- α saat terjadi infeksi atau inflamasi jaringan. Nilai normal CRP

adalah <5 mg/L, dan kadar di atas 10 mg/L merupakan indikasi inflamasi yang signifikan. Meski demikian CRP mempunyai spesifisitas yang rendah sebagai penanda infeksi, karena kadar tersebut terdapat pada berbagai keadaan lain seperti obesitas, merokok, diabetes melitus, uremia, hipertensi, kurang aktifitas, terapi pengganti hormon, gangguan tidur, kelelahan kronik, konsumsi alkohol, depresi, dan penuaan.

Pemeriksaan CRP dilakukan apabila pemeriksaan PCT tidak dapat dilakukan. Kadar CRP di atas 100 mg/L dapat digunakan untuk menentukan prognosis dan kebutuhan ventilasi mekanik pada pasien pneumonia.

c. Pemeriksaan syndromic testing/multiplex PCR

Salah satu syndromic testing panel pneumonia mampu mendeteksi 27 patogen yang paling sering menjadi penyebab pneumonia yaitu 11 bakteri Gram negatif, 4 bakteri Gram positif, 3 bakteri atipikal, 9 virus, dan 7 gen petanda resisten antibiotik.

Bakteri yang dapat dideteksi adalah *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex, *Serratia marcescens*, *Proteus* spp, *Klebsiella pneumoniae* group, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* complex, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*. Bakteri atipikal yang dapat dideteksi adalah *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, dan *Chlamydia pneumoniae*. Virus yang dapat dideteksi adalah Adenovirus, Coronavirus, Human Rhinovirus/Enterovirus, Human Metapneumovirus, Influenza A, Influenza B, Parainfluenza virus, Respiratory syncytial virus, dan Middle east respiratory syndrome coronavirus.

Gen petanda resisten antibiotik yang dapat dideteksi adalah blaCTX-M (ESBL), blaIMP (Carbapenemase), blaKPC (Carbapenemase), mecA/C – MREJ (Methicillin resistance), blaNDM (Carbapenemase), blaOXA-48-like (Carbapenemase), dan blaVIM (Carbapenemase).

Dari beberapa penelitian yang sudah dilakukan terlihat bahwa syndromic testing panel pneumonia dapat memberi manfaat dalam

mengarahkan terapi empiris yang lebih tepat pada fase awal pneumonia baik untuk bakteri maupun virus.

Tatalaksana

1. Penilaian derajat keparahan penyakit

Penilaian derajat keparahan penyakit pneumonia komunitas dapat dilakukan dengan menggunakan sistem skoring sebagai berikut:

a. CURB-65

Sistem skor ini dapat mengidentifikasi apakah pasien dapat berobat jalan atau rawat inap, dirawat di ruangan biasa atau intensif. Pneumonia Severity Index (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 atau adanya disorientasi tempat, waktu, atau orang yang baru.

U : Ureum.

R : Respiratory rate atau frekuensi napas.

B : Blood pressure atau tekanan darah.

65 : Umur \geq 65 tahun.

Tingkat kesadaran dinilai berdasarkan Abbreviation Mental Test (Uji Mental) yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Tingkat kesadaran berdasarkan uji mental

Respons	Nilai
Umur	
Tanggal lahir	
Waktu (untuk jam terdekat)	
Tahun sekarang	
Nama rumahsakit	
Dapat mengidentifikasi dua orang (misalnya dokter, perawat)	
Alamat rumah	
Tanggal kemerdekaan	
Nama raja/ presiden	
Hitung mundur (mulai dari 20 kebelakang)	

Dikutip dan dimodifikasi dari Kieniger et al.

Catatan:

1. Ada 10 pertanyaan.
2. Tiap pertanyaan dijawab dengan benar mendapat nilai satu.
3. Jawaban yang benar nilai $\leq 8 \rightarrow$ confusion \rightarrow skor 1.
4. Jawaban yang benar nilai $> 8 \rightarrow$ skor 0.

Setelah didapatkan skor untuk confusion maka kemudian dinilai skor lainnya yaitu ureum, frekuensi napas, tekanan darah dan umur. Total skor yang didapat digunakan untuk menentukan apakah pasien dapat berobat jalan atau rawat inap, dirawat di ruangan biasa atau ruangan perawatan intensif.

Tabel 3. Skor CURB-65

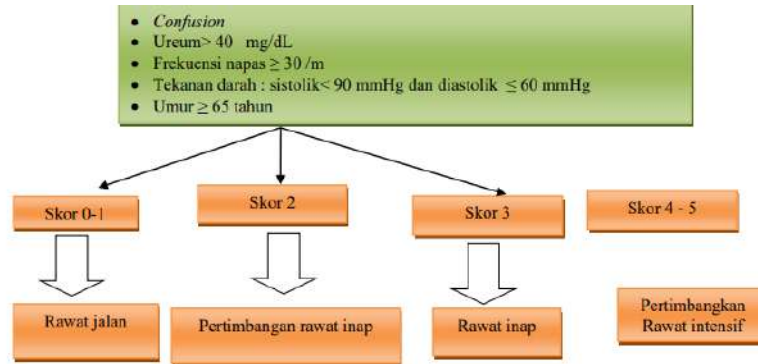
<i>Confusion</i> Uji mental \leq nilai 8 \rightarrow skor 1 Uji mental $>$ nilai 8 \rightarrow skor 0
<i>Ureum</i> Ureum $>$ 40 mg/dL skor 1 Ureum \leq 40 mg/dL skor 0
<i>Respiratory Rate (RR)</i> RR $>$ 30x/menit skor 1 RR \leq 30x/menit skor 0
<i>Blood pressure (BP)</i> BP $<$ 90/60 mmHg skor 1 BP \geq 90/60 mmHg skor 0
<i>Umur</i> Umur \geq 65 tahun skor 1 Umur $<$ 65 tahun skor 0

Dikutip dan dimodifikasi dari Kieniger et al.

Penilaian berat pneumonia dengan menggunakan sistem skor CURB-65 adalah sebagai berikut:

- 1) Skor 0 – 1 : risiko kematian rendah, pasien dapat berobat jalan.
- 2) Skor 2 : risiko kematian sedang, dapat dipertimbangkan untuk dirawat.
- 3) Skor ≥ 3 : risiko kematian tinggi dan dirawat harus ditata laksana sebagai pneumonia berat.
- 4) Skor 4 atau 5 : harus dipertimbangkan perawatan intensif.

Algoritma penentuan derajat ini dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Penilaian berat pneumonia dengan menggunakan sistem skor CURB-65

- b. PSI Penilaian beratnya pneumonia menggunakan PSI dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. *Pneumonia Severity Index (PSI)*

Karakteristik pasien	Nilai
Faktor demografik	
• Umur	
- Laki-laki	Umur (tahun)
- Perempuan	Umur (tahun)-10
• Penghuni panti werda	+10
Penyakit komorbid	
• Keganasan	+30
• Penyakit hati	+20
• Penyakit jantung kongestif	+10
• Penyakit serebro vaskular	+10
• Penyakit ginjal	+10
Pemeriksaan fisis	
• Gangguan kesadaran	+20

c.

• Frekuensi napas > 30 x/menit	+20
• Tekanan darah sistolik < 90 mmHg	+20
• Suhu tubuh < 35°C atau > 40°C	+15
• Frekuensi nadi > 125 x/menit	+10
Hasil laboratorium	
• pH < 7.35	+30
• Ureum > 64,2 mg/dL	+20
• Natrium < 130 mEq/L	+20
• Glukosa > 250 mg/dL	+10
• Hematokrit < 30%	+10
• Tekanan O ₂ darah arteri < 60 mmHg	+10
• Efusi pleura	+10

Dikutip dari Barlet JG et al.

PSI digunakan untuk menetapkan indikasi rawat inap pneumonia komunitas.

- 1) Skor PSI lebih dari 70.
- 2) Bila skor PSI kurang dari 70, pasien tetap perlu dirawat inap bila dijumpai salah satu dari kriteria dibawah ini.
 - a. Frekuensi napas > 30 kali/menit.
 - b. PaO₂/FiO₂ kurang dari 250 mmHg.
 - c. Radiologi menunjukkan infiltrat/opasitas/konsolidasi multi lobus.
 - d. Tekanan sistolik < 90 mmHg.
 - e. Tekanan diastolik < 60 mmHg.
- 3) Pneumonia pada pengguna NAPZA

Total poin yang didapatkan dari PSI dapat digunakan untuk menentukan risiko, kelas risiko, angka kematian, dan jenis perawatan, seperti yang terlihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Derajat skor risiko PSI

Total Poin	Risiko	Kelas risiko	Angka kematian	Perawatan
Tidak diprediksi	Rendah	I	0.1 %	Rawat jalan
≤ 70		II	0.6 %	Rawat jalan
71 – 90		III	2.8 %	Rawat inap/jalan
91 – 130	Sedang	IV	8.2 %	Rawat inap
> 130	Berat	V	29.2 %	Rawat inap

Dikutip dari Iksan M et al.

Gunakan skor CURB 65. Bagi RS yang memiliki fasilitas yang lebih lengkap dapat menggunakan PSI

d. Kriteria IDSA/ATS 2007

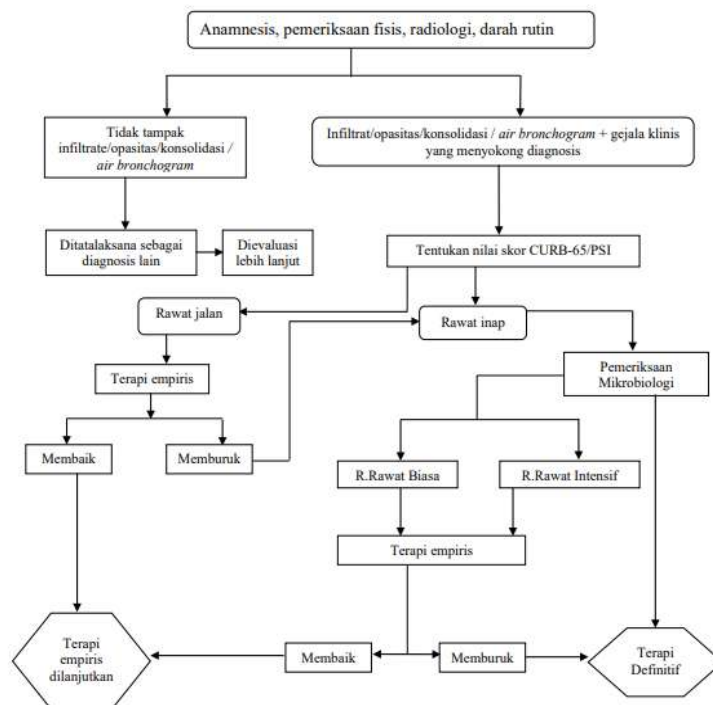
Selain menggunakan kriteria PSI, IDSA/ATS mendefinisikan kriteria pneumonia berat bila dijumpai salah satu atau lebih kriteria mayor atau ≥ 3 kriteria minor di bawah ini. Kriteria minora:

- 1) Frekuensi napas ≥ 30 kali/menit.
- 2) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ mmHg.
- 3) Radiologi menunjukkan infiltrat / opasitas / konsolidasi multilobus.
- 4) Kesadaran menurun/disorientasi.
- 5) Uremia (blood urea nitrogen/BUN ≥ 20 mg/dL).
- 6) Leukopeniac (leukosit < 4000 sel/ μL).
- 7) Trombositopenia (trombosit < 100.000 sel/ μL).
- 8) Hipotermia (suhu inti $< 360\text{C}$).
- 9) Hipotensi yang memerlukan resusitasi cairan agresif.

Kriteria mayor adalah sebagai berikut:

- 1) Membutuhkan ventilasi mekanis.
- 2) Syok septik yang membutuhkan vasopresor.

Pada Gambar 2. dapat dilihat alur diagnosis dan tata laksana pasien pneumonia komunitas.



Gambar 2. Alur diagnosis dan tata laksana pneumonia komunitas

2. Pemilihan antibiotik Empiris

Dalam pemilihan antibiotik empiris perlu diperhatikan riwayat perawatan di rumah sakit dalam 3 bulan terakhir dan riwayat mendapatkan antibiotik parenteral dalam 3 bulan terakhir. Pemilihan antibiotik secara empiris berdasarkan beberapa faktor di bawah ini:

- a. Jenis kuman yang kemungkinan besar sebagai penyebab berdasarkan pola kuman dan pola resistensi setempat.
- b. Faktor risiko resisten antibiotik. Pemilihan antibiotik harus mempertimbangkan kemungkinan resisten terhadap *Streptococcus pneumoniae* yang merupakan penyebab utama pada CAP yang memerlukan perawatan.
- c. Faktor komorbid dapat mempengaruhi kecenderungan terhadap jenis kuman tertentu dan menjadi faktor penyebab kegagalan pengobatan.
 - 1) *Streptococcus pneumoniae* resisten terhadap penisilin
 - a) Umur lebih dari 65 tahun.
 - b) Memakai obat-obat golongan β laktam selama tiga bulan terakhir.
 - c) Pecandu alkohol.
 - d) Penyakit gangguan kekebalan.
 - e) Penyakit penyerta yang multipel.
 - 2) Bakteri Batang Gram negatif
 - a) Perawatan di fasilitas pelayanan Kesehatan dalam jangka waktu lama termasuk rumah jompo, home care.
 - b) Mempunyai penyakit dasar kelainan jantung dan paru.
 - c) Mempunyai kelainan penyakit yang multipel.
 - d) Riwayat pengobatan antibiotik.
 - 3) *Pseudomonas aeruginosa*
 - a) Bronkiektasis.
 - b) Penggunaan kortikosteroid (setara dengan prednisone oral ≥ 10 mg per hari selama 2 minggu atau lebih).
 - c) Pengobatan antibiotik spektrum luas > 7 hari pada 90 hari terakhir.
 - d) Gizi kurang.
 - 4) Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
 - a) Perawatan di RS dalam 3 bulan terakhir (daerah yang angka kejadian MRSA $> 20\%$).

- b) Pemakaian antibiotik parenteral dalam 3 bulan terakhir terakhir (daerah yang angka kejadian MRSA > 20%).
- c) Riwayat hasil isolat respirasi MRSA positif.

Pemilihan antibiotik secara empiris juga dibedakan antara pasien rawat jalan dan rawat inap yaitu:

a. Antibiotik empiris rawat jalan

Tabel 5. Strategi terapi awal untuk pasien pneumonia komunitas rawat jalan

Regimen standar	<ul style="list-style-type: none"> • Pasien tanpa komorbiditas maupun faktor risiko MRSA atau <i>Pseudomonas aeruginosa</i>^a • Amoksisilin, atau • Doksisisiklin, atau • Makrolid (Azithromisin dan dilanjutkan hari ke 2 dan seterusnya atau Klaritromicin) • Pasien dengan komorbiditas^b • Kombinasi Amoksilin Klavulanat atau Sefalosporin, dan Makrolid atau Doksisisiklin, atau • Monoterapi dengan fluorokuinolon respirasi (levofloksasin atau moksifloksasin)
-----------------	---

Catatan :

- 1) Komorbiditas meliputi penyakit jantung, paru, hati, atau ginjal kronik; diabetes mellitus; konsumsi alkohol; keganasan; atau asplenia.
- 2) Kombinasi Amoksilin Klavulanat, 3x500/125 mg.
- 3) Sefalosporin : Cefpodoksim 2x200 mg, Cefuroxim 2x500 mg.
- 4) Makrolid : Azhitromicin 1x500 mg (hari I) hari selanjutnya 1x250 mg, klaritromicin 2x500 mg, klaritromicin lepas lambat 1x1000 mg.
- 5) Doksisisiklin 2x100 mg.
- 6) Fluorokuinolon respirasi Levofloksasin 1x750 mg, Moksifloksasin 1x400 mg

Pemberian antibiotik disesuaikan dengan diagnosis dan pola kuman lokal dan menggunakan antibiotik spektrum yang paling sempit.

b. Antibiotik empiris rawat inap

Pemberian antibiotik pada pneumonia tidak berat dalam 4-8 jam setelah penegakan diagnosis. Pada pneumonia derajat berat dan disertai sepsis, pemberian antibiotik dalam waktu 1 jam setelah penegakan diagnosis.

yang tervalidasi secara lokal	
Pasien pneumonia berat rawat inap (<i>Severe inpatient pneumonia</i>)	
Regimen standar	<ul style="list-style-type: none"> • β-laktam ditambah makrolid ATAU • β-laktam ditambah fluorokuinolon respirasi
Riwayat isolasi MRSA pada sampel respirasi sebelumnya	<ul style="list-style-type: none"> • Tambahkan antibiotik yang mencakup MRSA, dan • Dapatkan kultur atau PCR nasal untuk deeskalasi atau konfirmasi kebutuhan untuk melanjutkan terapi
Riwayat isolasi <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pada sampel respirasi sebelumnya	<ul style="list-style-type: none"> • Tambahkan antibiotik yang mencakup <i>P. aeruginosa</i>, dan • Dapatkan kultur atau PCR nasal untuk deeskalasi atau konfirmasi kebutuhan untuk melanjutkan terapi
Riwayat perawatan di rumah sakit dan mendapatkan antibiotik parenteral (<90 hari terakhir) dan memiliki faktor risiko untuk MRSA yang tervalidasi secara lokal	<ul style="list-style-type: none"> • Tambahkan antibiotik yang mencakup MRSA, dan • Dapatkan kultur atau PCR nasal untuk deeskalasi atau konfirmasi kebutuhan untuk melanjutkan terapi
Riwayat perawatan di rumah sakit dan mendapatkan antibiotik parenteral (<90 hari terakhir) dan memiliki faktor risiko untuk <i>P. aeruginosa</i> yang tervalidasi secara lokal	<ul style="list-style-type: none"> • Tambahkan antibiotik yang mencakup <i>P. aeruginosa</i>, dan • Dapatkan kultur atau PCR nasal untuk deeskalasi atau konfirmasi kebutuhan untuk melanjutkan terapi

Catatan:

- 1) Pneumonia berat sesuai kriteria ATS/IDSA tahun 2007.
- 2) Pilihan dan dosis antibiotik untuk pneumonia komunitas

rawat inap:

- a) β -laktam: Ampisilin + Sulbaktam 4 x 1.5-3 gram, Sefotaksim 3 x 1-2 gram, Seftriakson 1 x 1-2 gram, atau Seftarolin 2 x 600 mg.
- b) Makrolid: Azithromisin 1 x 500 mg atau klaritromisin 2 x 500 mg.
- c) Fluorokuinolon respirasi: Levofloksasin 1 x 750 mg atau Moksifloksasin 1 x 400 mg.
- d) Antibiotik yang mencakup MRSA: Vankomisin (2 x 15 mg/kg, dosis disesuaikan kadar dalam darah) atau linezolid (2 x 600 mg).

- e) Antibiotik yang mencakup *P. Aeruginosa*: Piperasilin-tazobaktam (4 x 4.5 gram), seftazidim (3 x 2 gram), imipenem (4 x 500 mg), meropenem (3 x 1 gram), atau aztreonam (3 x 2 gram). Tidak termasuk cakupan untuk extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, dipertimbangkan hanya berdasarkan data pasien atau data mikrobiologis lokal.

3. Tata laksana non-farmakologi

Penatalaksanaan pneumonia komunitas dibagi menjadi:

a. Pasien rawat jalan

1) Pengobatan suportif/simptomatik:

- a) Istirahat di tempat tidur.
- b) Minum secukupnya untuk mengatasi dehidrasi.
- c) Bila panas tinggi perlu dikompres atau minum obat penurun panas.
- d) Bila perlu dapat diberikan mukolitik dan ekspektoran.

2) Pemberian antibiotik harus diberikan sesegera mungkin.

b. Pasien rawat inap di ruang rawat biasa.

1) Pengobatan suportif/simptomatik:

- a) Pemberian terapi oksigen.
- b) Pemasangan infus untuk rehidrasi dan koreksi kalori dan elektrolit.
- c) Pemberian obat simptomatik antara lain antipiretik, mukolitik.

2) Pengobatan antibiotik harus diberikan sesegera mungkin.

c. Pasien rawat inap di ruang rawat intensif

1) Pengobatan antibiotik empiris diberikan sesegera mungkin setelah diambil spesimen respirasi (sputum) untuk biakan mikrobiologi.

2) Pengobatan suportif/simptomatik:

- a) Pemberian terapi oksigen.
- b) Pemasangan infus untuk rehidrasi dan koreksi elektrolit sesuai indikasi.
- c) Pemberian obat simptomatik antara lain antipiretik, mukolitik.
- d) Bila ada indikasi pasien dipasang ventilasi mekanis.

Pemberian antibiotik dievaluasi secara klinis dalam 48 – 72 jam pertama.

- 1) Jika didapatkan perbaikan klinis terapi dapat dilanjutkan,

2) Jika perburukan maka antibiotik harus diganti sesuai hasil biakan atau pedoman empiris.

4. Terapi sesuai patogen (pathogen directed therapy)

Jika bakteri penyebab telah ditemukan dari pemeriksaan kultur dan tidak ditemukan adanya bukti koinfeksi dengan patogen lain dipertimbangkan untuk melakukan deeskalasi.

5. Terapi sulih (switch therapy)

Masa perawatan di rumah sakit sebaiknya dipersingkat dengan perubahan obat suntik ke oral dilanjutkan dengan berobat jalan, hal ini untuk mengurangi biaya perawatan dan mencegah infeksi nosokomial.

Perubahan obat suntik ke oral harus memperhatikan ketersediaan antibiotik yang diberikan secara IV dan antibiotik oral yang efektifitasnya mampu mengimbangi efektivitas antibiotik iv yang telah digunakan. Perubahan ini dapat diberikan secara sequential (obat sama, potensi sama, contoh levofloksasin IV ke oral, moksifloksasin IV ke mosifloksasin oral), switch over (obat berbeda, potensi sama, contoh seftasidim IV ke siprofloksasin oral) dan step down (obat sama atau berbeda, potensi lebih rendah, contoh sefotaksim IV ke amoksilin oral, atau sefuroksim oral, atau sefiksim oral.).

Obat suntik dapat diberikan 2 – 3 hari, paling aman 3 hari, kemudian pada hari ke-4 diganti obat oral dan pasien dapat berobat jalan. (Level II). Pada pasien yang dirawat di ruangan pemberian intravena dapat di sulih terapi ke oral setelah 3 hari.

Kriteria untuk perubahan obat suntik ke oral pada pneumonia komunitas:

- a. Hemodinamik stabil.
- b. Gejala klinis membaik.
- c. Dapat minum obat oral.
- d. Fungsi gastrointestinal normal.

Kriteria klinis stabil :

- a. Suhu < 37,80C.
- b. Frekuensi nadi < 100x/menit.
- c. Frekuensi napas < 24 x/menit.
- d. Tekanan darah sistolik > 90 mmHg.
- e. Saturasi oksigen arteri > 90 % atau PO₂> 60 mmHg.

Tabel 7. Pilihan antibiotik untuk terapi sulih pada pneumonia komunitas

Golongan obat	Obat oral yang dianjurkan		Pilihan lain	
	Antibiotik	Bioavailabilitas %	Antibiotik	Bioavailabilitas %
Fluorokuinolon	Siprofloksasin	70-80	Fluorokuinolon G2	≥ 88
	Siprofloksasin	99	Fluorokuinolon G3	≥ 88
	Levofloksasin		β-laktam+makrolid	variabel
	Levofloksasin	Ampisilin		30-55
β-Laktam	Ampisilin	30-55	Penisilin V	70 – 80
Ampisilin			Amoksisilin/ klavulanat	74 - 92
Sefuroksim	Sefuroksim	37-52	Sefaklor	> 90
			Sefprozil	> 95
			Sefadroksil	> 90
			Amoksisilin/ klavulanat	74 – 92
			Fluorokuinolon G2 atau G3	≥ 88
			TMP/SMZ	> 90
			Fluorokuinolon G3	≥ 88
			Seftriakson	≥ 88
			Sefotaksim	40 – 60
			Sefidoksim	50
Seftibutin	70 – 90			
Seftazidim, imipenem,	Sefuroksim	37 – 52	Fluorokuinolon G4	≥ 88

atau Piperasilin/ Tazobaktam				
Makrolid				
Eritromisin	Eritromisin	variabel	Klaritromisin	- 50
Azitromisin	Azitromisin	- 37	Fluorokuinolon G3	≥ 88
			Doksisiklin	60 - 90
Tetrasiklin			Makrolid	Variabel
Doksisiklin	Doksisiklin	60 – 90	Fluorokuinolon G3	≥ 88
Linkomisin			Metronidazol + β- laktam	Variabel
Klindamisin	Klindamisin	90	Fluorokuinolon G4	≥ 88
Sulfonamid			β-laktam	Variabel
TMP/SMZ	TMP/SMZ	70 – 100	fluorokuinolon G2	≥ 88

Dikutip dari McEvoy GK et al.

6. Lama pengobatan

Antibiotik (IV/oral) umumnya diberikan selama 3 – 5 hari pada pasien yang menunjukkan perbaikan klinis. Tanda-tanda perbaikan klinis adalah sebagai berikut:

- a. Tidak memerlukan suplemen oksigen (kecuali untuk penyakit dasarnya).
- b. Tidak terdapat lebih dari satu tanda ketidakstabilan klinis

seperti:

- 1) Frekuensi nadi > 100 x/menit.
- 2) Frekuensi napas > 24 x/menit.
- 3) Tekanan darah sistolik ≤ 90 mmHg.

Pemberian antibiotik dapat diperpanjang bila:

- a. Terapi awal tidak efektif terhadap kuman penyebab.
- b. Terdapat infeksi ekstra paru (meningitis atau endokarditis).
- c. penyebab pneumonia adalah Kuman MDRO (multi drug resistant organism).
- d. Necrotizing pneumonia, empiema atau abses paru.

Lama pengobatan pasien seperti ini sebaiknya bersifat individual berdasarkan respons pengobatan dan komorbid. Pada pneumonia yang disebabkan oleh MRSA tanpa infeksi di organ lainnya.

7. Penatalaksanaan lainnya yang perlu dipertimbangkan

a. Syok

Syok pada pneumonia merupakan syok septik, yang merupakan bagian dari sepsis dimana terjadi gangguan sirkulasi dan metabolik/seluler yang dapat meningkatkan mortalitas. Pasien dikatakan syok septik bila setelah dilakukan resusitasi cairan yang adekuat pasien tetap hipotensi yang membutuhkan vasopressor untuk menjaga MAP (mean arterial pressure) ≥ 65 mmHg, dan/atau laktat > 2 mmol/L, dan selanjutnya sesuai dengan tata laksana sepsis.

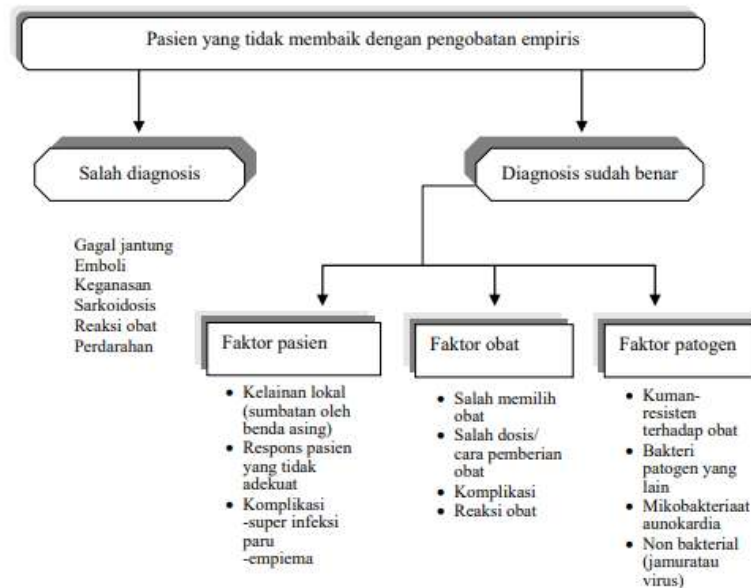
b. Gawat napas dan gagal napas

Dapat dipertimbangkan penggunaan Non Invasive Ventilation (NIV) atau invasive ventilation sesuai dengan klinis pasien. Pemakaian ventilasi mekanis invasif digunakan bila pemakaian ventilasi non invasif tidak berfungsi.

8. Evaluasi pasien pneumonia yang tidak respons dengan pengobatan empiris

Sebagian besar pasien pneumonia komunitas menunjukkan perbaikan klinis dalam 72 jam pertama setelah pemberian antibiotik awal. Meskipun demikian diperkirakan

6 – 15% pasien pneumonia komunitas yang dirawat tidak menunjukkan respons dalam jangka waktu tersebut, dan tingkat kegagalan mencapai 40% pada pasien yang langsung dirawat di ICU. Jika setelah diberikan pengobatan secara empiris selama 24 – 72 jam tidak ada perbaikan, harus ditinjau kembali diagnosis, faktor risiko pasien, obat yang telah diberikan dan bakteri penyebabnya seperti yang tercantum pada Gambar 3.



Gambar 3. Bagan evaluasi pasien dengan pengobatan empiris

Dikutip dari Barlett JG et al.

Pasien yang tidak membaik dengan pengobatan empiris dapat disebabkan oleh hal-hal di bawah ini.

- a. Salah diagnosis (bukan infeksi atau tidak ada komponen infeksi pada penyakit dasarnya) misalnya gagal jantung, emboli, keganasan, sarkoidosis, pneumonitis radiasi reaksiobat pada paru, vaskulitis, ARDS, perdarahan pulmonal, penyakit paru inflamasi.
- b. Diagnosis sudah benar, tetapi pasien tidak respons pada pengobatan, hal ini dapat disebabkan:
 - 1) Faktor pasien

Lesi lokal missal obstruksi local akibat benda asing atau keganasan. Empiema jarang terjadi tetapi sangat penting sebagai penyebab tidak responsnya pengobatan. Penyebab lainnya yaitu pemberian cairan yang

berlebihan, super infeksi pulmonal atau sepsis akibat pemakaian alat - alat intravena atau komplikasi medis pasien akibat perawatan.

2) Faktor obat

Jika penyebab yang tepat sudah ditemukan tetapi pasien tidak respons terhadap pengobatan, maka klinisi harus mempertimbangkan kemungkinan kesalahan pada faktor obat, ketidak tepatan regimen, dosis, mal absorpsi, interaksi obat yang akan menurunkan level antibiotik atau faktor-faktor yang memungkinkan perubahan transport antibiotik ke tempat infeksi. Demam akibat obat atau efek samping lain yang mungkin akan mengaburkan respons kesuksesan terapi.

3) Faktor patogen

Kuman penyebab mungkin dapat diidentifikasi dengan tepat tetapi terdapat kemungkinan resisten terhadap antibiotika yang diberikan. Contohnya pneumokokus resisten penisilin, MRSA, Gram negatif multi resisten. Banyaknya variasi dari kuman patogen (*Mycobacterium tuberculosis*, jamur, virus, dan lain-lain) mungkin tidak dapat diidentifikasi dan tidak memberikan respons terhadap penggunaan paduan antibiotik empirik yang direkomendasikan. Pada beberapa kasus patogen ini atau kuman lain mungkin merupakan patogen penyerta.

Dua kelompok penyebab pasien pneumonia komunitas yang tidak respons:

- a. Pneumonia progresif atau mengalami perburukan klinis yang membutuhkan ventilasi mekanis dan atau syok septik yang terjadi dalam 72 jam pertama. Perburukan setelah 72 jam pertama sering disebabkan oleh komplikasi, progresif dari penyakit dasar atau super infeksi dengan infeksi nosokomial.
- b. Pneumonia persisten adalah bila tidak terdapat perbaikan klinis atau keterlambatan perbaikan klinis dalam 72 jam pertama setelah pemberian antibiotik.

Penyebab tersering kegagalan pengobatan adalah faktor pemicu, bukan ketidak tepatan pemilihan antibiotik. Faktor pasien ini meliputi beratnya penyakit, keganasan, pneumonia aspirasi dan penyakit saraf, sementara kurang respons terhadap antibiotik awal mungkin disebabkan oleh kuman yang resisten, kuman

yang jarang ditemukan (legionella, virus, jamur termasuk Pneumocystis jirovecii, M. tuberculosis) atau komplikasi pneumonia seperti obstruksi pasca pneumonia, abses, empiema atau superinfeksi nosokomial. Berbagai keadaan spesifik yang mungkin menyebabkan tidak responsnya pasien terhadap pengobatan dapat dilihat pada Tabel 13. di bawah ini. Klasifikasi ini dapat membentuk liniis untuk mendiagnosis secara sistematis penyebab pasien pneumonia komunitas yang tidak respons terhadap pengobatan.

Tabel 8. Pola dan tipe penyebab pneumonia komunitas yang tidak responsif

<p>Gagal untuk terjadi perbaikan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pada keadaan dini (72 jam setelah diobati) <ul style="list-style-type: none"> * Respons normal • Keterlambatan <ul style="list-style-type: none"> * Kuman resisten <ul style="list-style-type: none"> - Kuman yang tidak terjangkau oleh antibiotik - Tidak sesuai dengan hasil uji sensitifitas * Efusi parapneumoni / empiema * Superinfeksi nosokomial <ul style="list-style-type: none"> - Pneumonia nosokomial - Ekstra paru * Bukan infeksi <ul style="list-style-type: none"> - Komplikasi pneumonia (bronchiolitis obliterans organizing Pneumonia = BOOP) - Salah diagnosis (edema paru, gagal jantung, vaskulitis) - Panas akibat obat
<p>Perburukan atau progresif</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pada keadaan dini (72 jam setelah diobati) * Berat penyakit saat datang * Kuman resisten <ul style="list-style-type: none"> - Kuman yang tidak terjangkau oleh antibiotik - Tidak sesuai dengan hasil uji sensitifitas * Penyebaran infeksi <ul style="list-style-type: none"> - Empiema / parapneumoni - Endokarditis , meningitis, artritis * Diagnosis tidak akurat <ul style="list-style-type: none"> - Emboli paru , aspirasi, ARDS - Vaskulitis (systemic lupus erythematosus)
<p>Keterlambatan</p> <ul style="list-style-type: none"> * Superinfeksi nosokomial

<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonia nosokomial - Ekstra paru * Eksaserbasi dari penyakit komorbid * Terjadi penyakit non infeksi <ul style="list-style-type: none"> - Emboli paru - Infark miokard - Gagal ginjal
--

Dikutip dari Mandell LA et al.

Tata laksana pasien pneumonia komunitas yang tidak respon terapi. Beberapa hal yang harus dilakukan pada pasien yang tidak responsif:

- a. Pindahkan pasien ke pelayanan rujukan yang lebih tinggi.
- b. Lakukan pemeriksaan ulang untuk diagnosis, bila perlu dilakukan prosedur invasif.
- c. pertimbangkan eskalasi antibiotik.

Beberapa tindakan yang dapat dilakukan selain pemeriksaan ulang mikrobiologi adalah radiografi, CT-Scan, dan bronkoskopi.

Prognosis

Pada umumnya prognosis adalah baik, tergantung dari faktor pasien, bakteri penyebab dan penggunaan antibiotik yang tepat serta adekuat. Perawatan yang baik dan intensif sangat mempengaruhi prognosis penyakit pada pasien yang dirawat. Angka kematian pasien pneumonia komunitas kurang dari 5% pada pasien rawat jalan dan 20% pada pasien rawat inap. Penentuan prognonosis menurut IDSA dan British Thoracic Society (BTS) dapat dilihat pada Tabel 9

Tabel 9. Angka kematian berdasarkan derajat beratnya penyakit

CURB - 65					PSI			
Total Skor	Skor 0 - 1	Skor 2	Skor > 2	Tidak diprediksi	Skor < 70	Skor 71 - 90	Skor 91 - 130	Skor > 130
Tingkat keparahan	Grup I	Grup II	Grup III	Klas I	Klas II	Klas III	Klas IV	Klas V
Kelas risiko	Rendah	Sedang	Berat	Risiko rendah			Sedang	Berat
Angka kematian	1.5%	9.2%	22%	0.1%	0.6%	2.8%	8.2%	29.2%

Pneumonia Atipikal

Pada pneumonia selain ditemukan bakteri penyebab yang tipikal sering pula dijumpai bakteri atipikal. Bakteri atipikal yang sering dijumpai adalah *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp. *Mycoplasma pneumoniae* sering bersamaan dengan infeksi *Streptococcus piogenes* dan *Neisseria meningitidis*. Penyebab lain *Chlamydia psittaci*, *Coxiellaburnetti*, virus influenza tipe A & B, adenovirus dan Respiratory syncytial virus.

1. Gejalanya adalah tanda infeksi saluran napas yaitu demam, batuk non produktif dan gejala sistemik berupa nyeri kepala dan mialgia. Gejala klinis pada Tabel 5. di bawah ini dapat membantu menegakkan diagnosis pneumonia atipikal.

2. Pada pemeriksaan fisis terdapat ronki basah tersebar.
3. Gambaran radiologis berupa infiltrat/opasitas interstitial, jarang terjadi konsolidasi.
4. Laboratorium menunjukkan leukosit normal atau rendah, serta sediaan apusan Gram, biakan sputum atau darah tidak ditemukan bakteri.
5. Laboratorium untuk menemukan bakteri atipikal.

Isolasi dengan menggunakan kultur sel monolayer, biakan sensitifitasnya sangat rendah.

 - a) Deteksi antibodi enzyme immunoassays (EIA).
 - b) Deteksi antigen dari spesimen urin untuk *Legionella pneumophila*, microimmunofluorescence (MIF), merupakan standar diagnosis serologi untuk *C. Pneumoniae*.
 - c) Polymerase Chain Reaction (PCR).
 - d) Uji serologi.

Untuk membantu secara klinis gambaran perbedaan gejala klinis atipikal dan tipikal dapat dilihat pada Tabel 10, walaupun tidak selalu dijumpai gejala-gejala tersebut.

Tabel 10. Perbedaan gambaran klinik pneumonia atipikal dan tipikal

Tanda dan gejala	P.atipikal	P.tipikal
Onset	Gradual	Akut
Suhu	Kurang tinggi	Tinggi, menggigil
Batuk	Non produktif	Produktif
Sputum	Mukoid	Purulen
Gejala lain	Nyeri kepala, mialgia, sakit tenggorokan, suara parau, nyeri telinga	Jarang
Gejala di luar paru	Sering	Lebih jarang
Apusan Gram	Flora normal atau spesifik	Kokus Gram (+) atau (-)
Radiologis	<i>Patchy</i> atau normal	Konsolidasi lobar
Laboratorium	Leukosit normal kadang rendah	Lebih tinggi
Gangguan fungsi hati	Sering	Jarang

Dikutip dari Mangunnegoro H.

Antibiotik masih tetap merupakan pengobatan utama pada pneumonia termasuk pneumonia atipikal. Antibiotik terpilih pada pneumonia atipikal yang disebabkan oleh *M. Pneumoniae*, *C. Pneumoniae* dan *Legionella spp.* adalah golongan: Makrolid: azitromisin, klaritromisin.

Fluorokuinolon respirasi: levofloksasin, moksifloksasin.

Tata laksana rehabilitasi medik pada pasien pneumonia

1. Asesmen fungsional

Spesialis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi (Sp.KFR) perlu melakukan asesmen terkait status fungsional pada pasien dengan pneumonia pada perawatan akut dan pasca-perawatan akut, di rawat jalan, rawat inap maupun di ICU, untuk menentukan program terapi. Gangguan fungsional yang mungkin terjadi dan asesmen yang perlu dilakukan mencakup:

- a. Asesmen kemampuan batuk: peak cough flow, refleks batuk.
- b. Asesmen kemampuan pengembangan paru dan fleksibilitas rongga dada: single breath count test/chest expansion dan lingkup gerak leher dan bahu.
- c. Asesmen gangguan fungsi kardiorespirasi berupa uji kebugaran kardiorespirasi, uji jalan 6 menit, uji sepeda incremental, dan sit to stand test 30 seconds.
- d. Asesmen gangguan fungsi muskuloskeletal yang terdiri dari uji lingkup gerak sendi terkait postur batang tubuh, MRC muscle strength untuk menilai ICU-acquired weakness.
- e. Asesmen Aktivitas Kehidupan Sehari-hari (AKS) : Barthel Index, Functional Independence Measure, ICU Mobilty Scale.
- f. Asesmen vokasional (apabila diperlukan).
- g. Asesmen menelan dan produksi suara (sesuai indikasi).

2. Tata laksana rehabilitasi medik

Tujuan dari program terapi yang diberikan adalah untuk mengatasi sesak, mencegah peningkatan usaha napas, mencegah terjadinya dekondisi, meningkatkan pengembangan dada untuk perbaikan kemampuan batuk. Semua jenis tata laksana diberikan saat rawat inap dan dilanjutkan saat rawat jalan apabila diperlukan. Tata laksana rehabilitasi medik dapat dilihat pada Tabel 11.

Tabel 11. Tata laksana rehabilitas medik pada pneumonia

No.	Jenis Terapi	Indikasi	Dosis, frekuensi, durasi	Kriteria keberhasilan	Kontraindikasi	Rekomendasi
1.	Teknik bersihan jalan napas berupa terapi inhalasi dan fisioterapi dada. Vibrasi dinding dada/intrapulmoner, manual/mechanical cough assist	Pneumonia dengan retensi sputum Bila Peak cough flow <270L/menit atau pasien dengan penurunan kesadaran, dalam sedasi atau dengan gangguan kognisi.	Frekuensi setiap hari per 8 jam. 1-3x sehari	tidak ada retensi sputum. Tidak ada retensi sputum, perbaikan peak cough flow	Hemoptisis Cough assist tidak diberikan pada hemoptoe, edema paru dan giant bullae.	Rekomendasi kuat, kualitas bukti tinggi

2.	Latihan pernapasan (kontrol napas dan latihan diafragma) dan mobilisasi dada	Sesak dengan pemaksimalan otot-otot napas bantu. Difragma karena pemaksimalan ventilasi mekanik lama dan pada kelemahan otot napas karena kondisi kritis.	Frekuensi setiap hari per 8 jam dengan repetisi 3 set @ 10 kali per set.	tidak ada sesak. Frekuensi napas <30x/menit	Tidak ada	Rekomendasi kuat, kualitas bukti tinggi
3.	Latihan lingkup gerak sendi, latihan peregangan terkait perbaikan postur	Pneumonia dengan gangguan postur, spasme otot pernapasan, dan kekakuan sendi leher, bahu, dan thorakal.	Frekuensi setiap hari per 8 jam dengan repetisi 3 set @ 10 kali per set.	Sesak dengan napas tidak terkontrol	Tidak ada	Rekomendasi kuat, kualitas bukti tinggi
4.	Latihan mobilisasi dan ambulasi	Imobilisasi/diskonsidasi	Frekuensi setiap hari per 8 jam dengan intensitas bertahap sesuai dengan toleransi hemodinamik pasien.	tidak ada komplikasi dekontidasi, status fungsional meningkat	Hemodinamik tidak stabil (tekanan darah, Mean artery pressure (MAP), disritmia, tidak, Pasien dengan kondisi kritis atau memakai ventilasi mekanik dengan hemodinamik tidak stabil; HR >135, MAP <65/>120, sistolik >180, diastolik >120, FiO2 >60%, RR >40,	Rekomendasi kuat, kualitas bukti tinggi

Pencegahan

Beberapa langkah pencegahan yang dapat dilakukan pada pneumonia komunitas adalah sebagai berikut:

1. Vaksinasi (vaksin pneumokok dan vaksin influenza) walaupun masih perlu penelitian lebih lanjut tentang efektivitasnya.
2. Berhenti merokok
3. Menjaga kebersihan tangan, penggunaan masker, menerapkan etika batuk.
4. Menerapkan kewaspadaan standar dan isolasi pada kasus khusus.
5. Latihan batuk efektif dan memperbaiki kebugaran (olahraga aerobik).

Rekomendasi jadwal imunisasi pada orang dewasa untuk pencegahan pneumonia dapat dilihat pada Tabel 12. di bawah ini:

Tabel 12. Rekomendasi jadwal imunisasi dewasa

Umur Vaksin	19 - 44 tahun	45 - 49 tahun	50 - 64 tahun	65+ tahun
Influenza	Tahunan, bagi yang berisiko/menginginkan imunitas		Setiap tahun	
Pneumokok	1-2 dosis pada individu berisiko			1-2 dosis

Dikutip dari Sundaru H.

1. Vaksinasi influenza

- a. Vaksinasi influenza dilakukan setiap tahun bagi orang dewasa dengan umur > 50 tahun; penghuni rumah jompo dan penghuni fasilitas-fasilitas lain dalam waktu lama (misalnya biara, asrama dsb); penyakit paru kronik, orang muda dengan penyakit jantung, penyakit metabolisme (termasuk diabetes), disfungsi ginjal, hemoglobinopati atau immunosupresi, HIV, untuk anggota rumah tangga, perawat dan petugas-petugas kesehatan. Vaksin ini dianjurkan untuk calon jemaah haji karena risiko paparan tinggi.
- b. Efektifitas: 88 – 89%.
- c. Penelitian oleh Ikhsan M, dkk. menunjukkan bahwa kelompok pekerja yang tidak divaksinasi mengalami kejadian ILI 2,2 kali lebih besar daripada yang mendapat vaksinasi, walaupun hal ini tidak berbeda bermakna.
- d. Cara pemberian: suntikan intramuskular (IM).

Efektivitas: 38 – 65% pada orang dewasa sehat dan 34 – 73% pada orang lanjut usia.

Indikasi:

- a. Anak di atas usia 6 bulan.
- b. Orang dewasa terutama wanita hamil.
- c. Orang lanjut usia (≥ 65 tahun),
- d. Pasien dengan kondisi medis kronis, seperti asma, diabetes, penyakit jantung, dan kelemahan sistem imun.

Kontraindikasi:

- a. Riwayat reaksi alergi parah (misalnya anafilaksis) setelah dosis sebelumnya atau terhadap komponen vaksin.
- b. Anak-anak dengan episode asma akut saat vaksinasi dan pada anak-anak dengan asma parah atau dengan imunokompromais tidak boleh diberikan vaksin live attenuated.

Waktu pemberian:

Vaksin diberikan satu kali dosis tiap tahun, dapat diberikan kapan saja sepanjang tahun.

2. Vaksinasi Pneumokok

Menurut WHO indikasi utama penggunaan vaksin pneumokok poli sakarida adalah:

- a. Perlindungan terhadap orang tua sehat khususnya yang tinggal di rumah jompo.
- b. Pasien gagal organ kronik.
- c. Imuno defisiensi.
- d. Pencegahan infeksi berulang pada pasien yang pernah terinfeksi pneumokok.
- e. Anak-anak kelompok risiko tinggi misalnya yang dilakukan splenektomi dan anemia sickle cell.
- f. Cara pemberian: suntikan IM atau subkutan (SC).

Efektivitas: 43 – 76%.

Indikasi:

- a. Bayi usia di bawah dua tahun.
- b. Orang lanjut usia (≥ 65 tahun).
- c. Pasien dengan kondisi medis kronis, seperti penyakit jantung, penyakit paru, diabetes, asplenia, atau kondisi lain yang menekan sistem kekebalan tubuh.

Waktu pemberian:

- a. Bayi diberikan tiga dosis pada usia 2, 4, 6 bulan dan satu kali dosis booster pada usia 12 – 15 bulan.
- b. Dewasa diberikan sebanyak satu kali dosis

2.3 HEMOPTISIS

Definisi

Hemoptisis adalah pengeluaran darah atau dahak berwarna darah dari paru-paru atau tracheobronchial tree.

Klasifikasi

Tingkat keparahan hemoptisis dapat dinilai berdasarkan jumlah darah yang dikeluarkan: < 30 mL hemoptisis sebagai minor, 30 hingga 300 mL sebagai hemoptisis sedang hingga berat (mayor), dan >300 hingga 400 mL dalam 24 jam sebagai hemoptisis masif. Pada pasien hemoptisis, rontgen dada seringkali tidak normal dan dapat memandu evaluasi.

Banyaknya jumlah batuk darah yang dikeluarkan sangat penting diketahui untuk menentukan klasifikasi hemoptisis nonmasif atau masif Batuk darah ringan apabila jumlah darah yang dikeluarkan kurang dari 25 ml/24 jam, batuk darah sedang apabila jumlah darah 25-250 ml/24 jam dan batuk darah masif bila jumlah darah lebih dari 600 ml/24 jam. Rumah sakit Persahabatan menggunakan 3 kriteria untuk menyatakan batuk darah masif yang mengancam jiwa yaitu :

- Batuk darah > 600 ml/24 jam dan dalam pengamatan batuk darah tidak berhenti.
- Batuk darah < 600 ml/24 jam tetapi > 250 ml/24 jam dan pada pemeriksaan hemoglobin < 10 gr% sedang batuk darah masih berlangsung.

- Batuk darah < 600 ml/24 jam tetapi > 250 ml/24 jam dan pada pemeriksaan hemoglobin >10 gr% dan pada pengamatan selama 48 jam dengan pengobatan konservatif, batuk darah masih berlangsung.

Etiologi

penyebab paling umum dari hemoptisis yang mengancam jiwa termasuk bronkiektasis yang disebabkan oleh infeksi dan non-infeksi, penyakit bronkogenik, dan penyakit bronkogenik. karsinoma, dan tergantung pada lokasi geografis, berbagai infeksi paru-paru seperti tuberkulosis (TB). Dalam sebuah studi observasional multi-pusat di Italia, keganasan dan bronkiektasis merupakan penyebab utama hemoptisis sedang (20-500 mL dalam 24 jam) dan berat (> 500 mL dalam 24 jam). Etiologi tambahan yang dijelaskan dalam literatur termasuk misetoma, pneumonia nekrotikans, dan hemoptisis kriptogenik.

Table 1 Etiologies of life-threatening hemoptysis

Intrinsic pulmonary parenchymal disease	
Bronchiectasis	Sarcoidosis, cystic fibrosis, tuberculosis, nontuberculous mycobacterial, fungal
Pulmonary infections	Tuberculosis, fungal, necrotizing pneumonia, mycetoma, lung abscess, parasitic infection (<i>Paragonimus westermani</i>)
Pulmonary malignancy	Bronchogenic carcinoma, endobronchial metastases, bronchial adenoma
Pulmonary vascular	Non-iatrogenic: arteriovenous malformation, subepithelial bronchial artery (Dieulafoy), aortic aneurysm with erosion, pulmonary embolism (septic or thrombotic) Iatrogenic injuries: Pulmonary artery injury from pulmonary artery catheter, aortobronchial fistula due to aortic graft or stent, airway stent, biopsy complications from bronchoscopic procedures
Pulmonary trauma	Penetrating chest injury, blunt force chest injury
Medication and toxins	
	Cocaine, bevacizumab, anticoagulants and antiplatelet medications, nitrogen dioxide
Collagen vascular diseases involving the lung	
	Systemic lupus erythematosus, granulomatosis with polyangiitis or other vasculitides, anti-glomerular basement membrane disease, idiopathic hemosiderosis, amyloidosis, Behcet disease
Cardiovascular diseases	
	Pulmonary edema from heart failure, mitral stenosis, tricuspid endocarditis, congenital heart disease
Bleeding disorders	
	Disseminated intravascular coagulation, thrombocytopenia, von Willebrand disease, platelet dysfunction

Patofisiologi

Sirkulasi arteri bronkial bertekanan tinggi merupakan sumber hemoptisis pada 90% kasus. Arteri bronkial paling sering berasal dari aorta desendens setinggi badan vertebra T5-T6. Arteri bronkial anomali (yang muncul di luar area antara vertebra T5 dan T6) dapat muncul dari aorta, arteri subklavia, batang brakiosefalika, arteri interkostal, batang tiroserviks dan kostoserviks, arteri mamaria interna, arteri perikardiofrenikus dan frenikus inferior, aorta abdominalis, dan arteri koroner (prevalensi yang dilaporkan adalah 8-35%). Arteri bronkial, tergantung pada tekanan darah sistemik, berubah pada penyakit paru-paru menular atau inflamasi kronis, yang menyebabkan peningkatan risiko perdarahan. Infeksi dan peradangan kronis atau berulang menyebabkan arteri bronkial melebar dan berliku-liku. Dengan infeksi dan/atau peradangan, anastomosis vaskular normal antara arteri bronkial dan pembuluh darah paru menjadi lebih menonjol sehingga menyebabkan aliran darah lebih besar melalui arteri bronkial yang melebar. Selain itu, pembuluh darah baru dan kolateral, yang dipicu oleh pelepasan faktor pertumbuhan angiogenik seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular, memiliki dinding tipis dan rentan pecah.

Diagnosa

Evaluasi awal

Kecurigaan hemoptisis pada pasien harus dipastikan, tingkat keparahannya ditentukan, asal perdarahannya ditemukan dan penyebabnya ditentukan.

1. Konfirmasi hemoptisis: berdasarkan pengamatan langsung terhadap perdarahan atau pendarahan yang dilaporkan oleh pasien. Perdarahan saluran napas atas harus dibedakan dengan hematemesis berdasarkan gejala penyerta, penampakan darah, dan penyakit penyerta pasien. Rongga mulut dan fosa hidung harus diperiksa untuk memastikan bahwa perdarahannya subglotis, mengingat perdarahan hidung atau gusi yang terjadi pada malam hari dapat disalahartikan sebagai hemoptisis keesokan paginya. Meskipun data klinis biasanya cukup, pemeriksaan endoskopi seperti rinolaringoskopi, gastroskopi, dan/atau bronkoskopi mungkin diperlukan untuk memastikan asal mula perdarahan.
2. Evaluasi tingkat keparahan: perdarahan harus diukur. Tingkat keparahannya bisa sangat bervariasi, mulai dari sputum yang berlumuran darah, hemoptisis berat, hingga hemoptisis yang mengancam jiwa.

3. Lokasi asal dan etiologi: asal usul hemoptisis dapat diidentifikasi selama upaya awal untuk mengendalikan perdarahan atau kemudian, selama evaluasi diagnostik, setelah pasien stabil. Penting untuk mengidentifikasi penyebab hemoptisis, meskipun demikian perdarahan telah dihentikan, karena hal ini akan menentukan pengobatan definitif yang tepat.

Riwayat klinis dan pemeriksaan fisik yang ditargetkan dapat memberikan data yang diperlukan untuk membuat orientasi etiologi awal, mengevaluasi tingkat keparahan hemoptisis dan memandu tindakan diagnostik dan terapeutik, sesuai kebutuhan. Tes pelengkap awal harus mencakup :

1. Pemeriksaan laboratorium klinis dengan hitung darah lengkap, parameter koagulasi dan biokimia.
2. Oksimetri nadi dan gas darah arteri untuk mengetahui dampak hemoptisis terhadap oksigenasi dan ventilasi.
3. Spirometri: hemoptisis aktif merupakan kontraindikasi mutlak terhadap pengujian spirometri. Setelah perdarahan terkontrol, spirometri digunakan untuk menentukan fungsi pernapasan pasien sangat penting jika pasien merupakan kandidat untuk intervensi bedah yang tertunda.
4. elektrokardiogram: terutama jika dicurigai adanya penyakit jantung atau tromboemboli paru.
5. Ekokardiogram transthoracic: untuk mendeteksi endokarditis, stenosis katup mitral, penyakit jantung bawaan, tanda-tanda hipertensi pulmonal, atau adanya shunt akibat malformasi arteriovenosa.
6. Kajian sitologi dan mikrobiologi sputum.
7. Mantoux pada pasien suspek tuberkulosis, dan kultur darah atau serologi jika dicurigai penyakit menular.

Radiologi

Rontgen dada anterior-posterior dan lateral merupakan tes pencitraan awal yang dilakukan pada pasien hemoptisis. Namun, informasi yang mereka berikan masih sedikit, dan hasilnya bisa normal pada penderita bronkiektasis dan penyakit ganas, 2 penyebab perdarahan terbanyak. CT multidetektor dada (MDCT) harus dilakukan pada semua pasien dengan hemoptisis berat, pada pasien dengan sputum berlumuran darah dan diduga menderita bronkiektasis atau faktor risiko kanker

paru-paru (usia >40 tahun dengan konsumsi tembakau kumulatif >30 bungkus-tahun) , dan mereka yang memiliki temuan patologis pada Xray. Jenis CT yang digunakan berbeda pada setiap situasi klinis berikut:

- Pasien dengan sputum berlumuran darah dan diduga bronkiektasis: CT volumetrik resolusi tinggi (HRCT) dada, tanpa media kontras intravena.
- Pasien dengan sputum berlumuran darah dan faktor risiko tinggi (perokok, PPOK) atau dengan temuan patologis pada rontgen dada: MDCT dengan media kontras intravena.
- Pasien dengan hemoptisis yang mengancam jiwa dan perdarahan aktif, kandidat untuk embolisasi: angio-MDCT, dari pangkal leher hingga arteri ginjal.

Bronskopi Diagnostik

Bronkoskopi fleksibel memiliki peran mendasar dalam diagnosis hemoptisis, mulai dari sputum berlumuran darah hingga hemoptisis berat. Tindakan ini dapat dilakukan dengan cepat di samping tempat tidur pasien (di ICU), dan tidak hanya bermanfaat dalam mengendalikan perdarahan dengan segera, namun juga menghasilkan hasil yang tinggi dalam menemukan sumber perdarahan. Bronkoskopi memiliki beberapa tujuan:

1. Konfirmasi hemoptisis.
2. Lokalisasi perdarahan. Bronkoskopi fleksibel menemukan lokasi asal perdarahan pada 73%–93% kasus.
3. Diagnosis penyebab perdarahan. Bronkoskopi dapat digunakan untuk melakukan pemeriksaan endobronkial dan untuk menentukan penampakan mukosa: hipertrofi pembuluh darah kapiler atau malformasi, area penebalan mukosa inflamasi atau infiltratif, stenosis bronkus, tumor endobronkial, antrakosis atau antrakostenosis, bronkiolitis, dll. Perubahan seringkali tidak spesifik, dan karenanya, non-diagnostik.

Pengobatan Hemoptisis

Tingkat keparahan pasien harus ditentukan pada evaluasi awal, dan keputusan harus dibuat mengenai di mana ia harus dirawat. Penderita dahak berlumuran darah umumnya tidak perlu dirawat di rumah sakit, kecuali diperlukan oleh penyebab hemoptisisnya. Studi etiologi dapat dilakukan secara bertahap, seiring dengan

strategi pengobatan yang dipilih. Pasien dengan hemoptisis berat umumnya perlu dirawat di rumah sakit. Perawatan rawat jalan dapat dipertimbangkan pada pasien dengan kondisi umum baik dan dugaan penyebabnya yang dapat ditindaklanjuti di klinik rawat jalan, asalkan perdarahan telah berhenti. Seiring dengan tindakan umum dan gejala, pengobatan etiologi (antibiotik, jika diduga ada infeksi), istirahat di rumah dan pemantauan rawat jalan setelah 24-48 jam direkomendasikan. Jika asal mula perdarahan tidak jelas, tindak lanjut klinis dianjurkan.

Penatalaksanaan hemoptisis aktif di rumah sakit mencakup serangkaian tindakan umum:

3. Tirah baring dekubitus lateral pada sisi yang terkena, untuk melindungi jalan napas dan menghindari aspirasi darah ke paru yang tidak terkena. Oleh karena itu, hemithorax asal perdarahan harus ditentukan terlebih dahulu. Tanda dan gejala klinis serta temuan rontgen dada dapat digunakan untuk mempersempit lokasi lesi.
4. Pemantauan tanda-tanda vital (tekanan darah, detak jantung dan pernapasan, saturasi oksigen) dan kuantifikasi hemoptisis.
5. Oksigen tambahan, jika diperlukan.
6. Pemberian obat antitusif untuk mengendalikan batuk. Teknik terapi fisik dada harus dihindari.
7. Pengobatan antibiotik empiris, berguna pada hemoptisis yang berhubungan dengan infeksi pernafasan dan, secara umum, untuk mencegah komplikasi selanjutnya.
8. Puasa total untuk menghindari bronkoaspirasi dan untuk memudahkan pelaksanaan pemeriksaan mendesak, seperti bronkoskopi, CT atau angiogram.
9. Tersedianya cadangan darah dan penempatan akses vena kaliber besar untuk pengelolaan cairan, dan bila diperlukan transfusi sel darah merah.
10. Antifibrinolitik (asam aminokaproat, asam traneksamat [TA]) obat ini bekerja dengan menghambat proses pembubaran bekuan darah, yang pada gilirannya mengurangi perdarahan.

Table 4
Treatment With Tranexamic Acid (Anchafibrin®).

Route of Administration	Dose
Intravenous: 500 mg (1 ampoule=5 ml)	0.5–1 g, 2–3 times a day (1 ml/min)
Oral: 500 mg (tablets)	1–1.5 g, 2–3 times a day

11. Asam aminokaproat (Capramin®) telah digunakan dalam serangkaian kasus terisolasi, khususnya dalam pengobatan aspergilloma intracavitary. Tidak ada penelitian terkontrol secara acak yang dilakukan untuk menentukan kemanjurannya.

2.4 ANEMIA

Definisi

Anemia secara fungsional didefinisikan sebagai penurunan jumlah massa eritrosit (red cell mass) sehingga tidak dapat memenuhi fungsinya untuk membawa oksigen dalam jumlah yang cukup ke jaringan perifer (penurunan oxygen carrying capacity).

Kriteria Anemia

Parameter yang paling umum dipakai untuk menunjukkan penurunan massa eritrosit adalah kadar hemoglobin, disusul oleh hematokrit dan hitung eritrosit. Kadar hemoglobin paling rendah untuk laki-laki adalah 14 g/dl dan 12 g/dl pada perempuan dewasa pada permukaan laut. Peneliti lain memberikan angka yang berbeda yaitu 12 g/dl (hematokrit 38%) untuk perempuan dewasa, 11 g/dl (hematokrit 36%) untuk perempuan hamil, dan 13 g/dl untuk laki dewasa.

Tabel 1. Kriteria Anemia Menurut WHO (dikutip dari Hoffbrand AV, et al, 2001)

Kelompok	Kriteria Anemia (Hb)
Laki-laki dewasa	< 13 g/dl
Wanita dewasa tidak hamil	< 12 g/dl
Wanita hamil	< 11g/dl

Etiologi dan klasifikasi anemia

Anemia hanyalah suatu kumpulan gejala yang disebabkan oleh bermacam penyebab. Pada dasarnya anemia disebabkan oleh karena:

- 1) Gangguan pembentukan eritrosit oleh sumsum tulang;
- 2) Kehilangan darah keluar tubuh (perdarahan);
- 3) Proses penghancuran eritrosit dalam tubuh sebelum waktunya (hemolisis).

Klasifikasi lain untuk anemia dapat dibuat berdasarkan gambaran morfologis dengan melihat indeks eritrosit atau hapusan darah tepi. Dalam klasifikasi ini anemia dibagi menjadi tiga golongan:

- 1) Anemia hipokromik mikrositer, bila MCV < 80 fl dan MCH < 27 pg;
- 2) Anemia normokromik normositer, bila MCV 80-95 fl dan MCH 27-34 pg;
- 3) Anemia makrositer, bila MCV > 95 fl

Tabel 4. Klasifikasi Anemia Berdasarkan Morfologi dan Etiologi

I.	Anemia hipokromik mikrositer
a.	Anemia defisiensi besi
b.	Thalassemia major
c.	Anemia akibat penyakit kronik
d.	Anemia sideroblastik
II.	Anemia normokromik normositer
a.	Anemia pasca perdarahan akut
b.	Anemia aplastik
c.	Anemia hemolitik didapat
d.	Anemia akibat penyakit kronik
e.	Anemia pada gagal ginjal kronik
f.	Anemia pada sindrom mielodisplastik
g.	Anemia pada keganasan hematologik
III.	Anemia makrositer
a.	Bentuk megaloblastik
-	Anemia defisiensi asam folat
-	Anemia defisiensi B12, termasuk anemia pernisiiosa
b.	Bentuk non-megaloblastik
-	Anemia pada penyakit hati kronik
-	Anemia pada hipotiroidisme
-	Anemia pada sindrom mielodisplastik

Gejala anemia

Gejala umum anemia (sindrom anemia atau anemia syndrome) adalah gejala yang timbul pada setiap kasus anemia, apapun penyebabnya, apabila kadar hemoglobin turun di bawah nilai tertentu. Gejala umum anemia ini timbul karena:

- 1) Anoksia organ;
- 2) Mekanisme kompensasi tubuh terhadap berkurangnya daya angkut

oksigen. Gejala umum anemia menjadi jelas (anemia simptomatik) apabila kadar hemoglobin telah turun dibawah 7 g/dl. Berat ringannya gejala umum anemia tergantung pada:

- a) Derajat penurunan hemoglobin;
- b) Kecepatan penurunan hemoglobin;
- c) Usia;

d) Adanya kelainan jantung atau paru sebelumnya. Gejala anemia dapat digolongkan menjadi tiga jenis gejala, yaitu:

1. Gejala umum anemia. Gejala umum anemia, disebut juga sebagai sindrom anemia, timbul karena iskemia organ target serta akibat mekanisme kompensasi tubuh terhadap penurunan kadar hemoglobin. Gejala ini muncul pada setiap kasus anemia setelah penurunan hemoglobin sampai kadar tertentu ($Hb < 7$ g/dl). Sindrom anemia terdiri dari rasa lemah, lesu, cepat lelah, telinga mendenging (tinnitus), mata berkunang-kunang, kaki terasa dingin, sesak napas dan dispepsia. Pada pemeriksaan, pasien tampak pucat, yang mudah dilihat pada konjungtiva, mukosa mulut, telapak tangan dan jaringan di bawah kuku. Sindrom anemia bersifat tidak spesifik karena dapat ditimbulkan oleh penyakit di luar anemia dan tidak sensitif karena timbul setelah penurunan hemoglobin yang berat ($Hb < 7$ g/dl).
2. Gejala khas masing-masing anemia. Gejala ini spesifik untuk masing-masing jenis anemia. Sebagai contoh: Anemia defisiensi besi: disfagia, atrofi papil lidah, stomatitis angularis, dan kuku sendok (koilonychia). Anemia megaloblastik: glositis, gangguan neurologik pada defisiensi vitamin B12 Anemia hemolitik: ikterus, splenomegali dan hepatomegali Anemia aplastik: perdarahan dan tanda-tanda infeksi
3. Gejala penyakit dasar. Gejala yang timbul akibat penyakit dasar yang menyebabkan anemia sangat bervariasi tergantung dari penyebab anemia tersebut. Misalnya gejala akibat infeksi cacing tambang: sakit perut, pembengkakan parotis dan warna kuning pada telapak tangan. Pada kasus tertentu sering gejala penyakit dasar lebih dominan, seperti misalnya pada anemia akibat penyakit kronik oleh karena artritis reumatoid.

Meskipun tidak spesifik, anamnesis dan pemeriksaan fisik sangat penting pada kasus anemia untuk mengarahkan diagnosis anemia. Tetapi pada umumnya diagnosis anemia memerlukan pemeriksaan laboratorium.

Pemeriksaan untuk diagnosis anemia

Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium merupakan penunjang diagnostik pokok dalam diagnosis anemia. Pemeriksaan ini terdiri dari: 1). Pemeriksaan penyaring (screening test); 2).

Pemeriksaan darah seri anemia; 3). Pemeriksaan sumsum tulang; 4). Pemeriksaan khusus.

Pemeriksaan Penyaring

Pemeriksaan penyaring untuk kasus anemia terdiri dari pengukuran kadar hemoglobin, indeks eritrosit dan hapusan darah tepi. Dari sini dapat dipastikan adanya anemia serta jenis morfologik anemia tersebut, yang sangat berguna untuk pengarahannya diagnosis lebih lanjut.

Pemeriksaan Darah Seri Anemia

Pemeriksaan darah seri anemia meliputi hitung leukosit, trombosit, hitung retikulosit dan laju endap darah. Sekarang sudah banyak dipakai automatic hematology analyzer yang dapat memberikan presisi hasil yang lebih baik.

Pemeriksaan Sumsum Tulang

Pemeriksaan sumsum tulang memberikan informasi yang sangat berharga mengenai keadaan sistem hematopoiesis. Pemeriksaan ini dibutuhkan untuk diagnosis definitif pada beberapa jenis anemia. Pemeriksaan sumsum tulang mutlak diperlukan untuk diagnosis anemia aplastik, anemia megaloblastik, serta pada kelainan hematologik yang dapat mensupresi sistem eritroid, seperti sindrom mielodisplastik (MDS).

Pemeriksaan Khusus

Pemeriksaan ini hanya dikerjakan atas indikasi khusus, misalnya pada:

- Anemia defisiensi besi : serum iron, TIBC (total iron binding capacity), saturasi transferin, protoporfirin eritrosit, feritin serum, reseptor transferin dan pengecatan besi pada sumsum tulang (Perl's stain).
- Anemia megaloblastik : folat serum, vitamin B12 serum, tes supresi deoksiuridin dan tes Schilling.
- Anemia hemolitik : bilirubin serum, tes Coomb, elektroforesis hemoglobin dan lain-lain.
- Anemia aplastik: biopsi sumsum tulang.

Juga diperlukan pemeriksaan non-hematologik tertentu seperti misalnya pemeriksaan fungsi hati, fungsi ginjal atau fungsi tiroid.

Terapi

Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian terapi pada pasien anemia ialah:

1. Pengobatan hendaknya diberikan berdasarkan diagnosis definitif yang telah ditegakkan terlebih dahulu;
2. Pemberian hematinik tanpa indikasi yang jelas tidak dianjurkan;
3. Pengobatan anemia dapat berupa:
 - Terapi untuk keadaan darurat seperti misalnya pada perdarahan akut akibat anemia aplastik yang mengancam jiwa pasien, atau pada anemia pasca perdarahan akut yang disertai gangguan hemodinamik,
 - Terapi suportif,
 - Terapi yang khas untuk masing-masing anemia,
 - Terapi kausal untuk mengobati penyakit dasar yang menyebabkan anemia tersebut;
4. Dalam keadaan di mana diagnosis definitif tidak dapat ditegakkan, kita terpaksa memberikan terapi percobaan (terapi *ex juvantibus*). Di sini harus dilakukan pemantauan yang ketat terhadap respons terapi dan perubahan perjalanan penyakit pasien, serta dilakukan evaluasi terus menerus tentang kemungkinan perubahan diagnosis;
5. Transfusi diberikan pada anemia pasca perdarahan akut dengan tanda-tanda gangguan hemodinamik. Pada anemia kronik transfusi hanya diberikan jika anemia bersifat simtomatik atau adanya ancaman payah jantung. Di sini diberikan packed red cell, jangan whole blood. Pada anemia kronik sering dijumpai peningkatan volume darah, oleh karena itu transfusi diberikan dengan tetesan pelan. Dapat juga diberikan diuretika kerja cepat seperti furosemid sebelum transfusi.

BAB III
ANALISA KASUS

3.1 TB PARU


TEORI	KASUS
<p>Anamnesis</p> <p>Gejala penyakit TB tergantung pada lokasi lesi, sehingga dapat menunjukkan manifestasi klinis sebagai berikut:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Batuk \geq 2 minggu 2. Batuk berdahak 3. Batuk berdahak dapat bercampur darah 4. Dapat disertai nyeri dada 5. Sesak napas <p>Dengan gejala lain meliputi :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Malaise 2. Penurunan berat badan 3. Menurunnya nafsu makan 4. Menggigil 5. Demam 6. Berkeringat di malam hari 	<p>Anamnesis</p> <p>Pasien datang ke IGD RSIJ Sukapura dengan keluhan batuk berdarah sejak 1 hari SMRS, batuk berdarah 5x dengan warna merah segar, pada awalnya pasien merasakan keluhan batuk sejak 3 minggu yang lalu. pasien mengeluhkan adanya demam.</p>

TEORI	KASUS
<p>Pemeriksaan Penunjang</p> <p>Semua pasien terduga TB harus menjalani pemeriksaan bakteriologis untuk mengkonfirmasi penyakit TB.</p> <p>Pemeriksaan dengan TCM dapat mendeteksi M. tuberculosis dan gen pengkode resistan rifampisin (rpoB) pada sputum kurang lebih dalam waktu 2 (dua) jam. Konfirmasi hasil uji kepekaan OAT menggunakan metode konvensional masih digunakan sebagai baku emas (gold standard).</p>	<p>Pemeriksaan penunjang</p> <p>Pemeriksaan TCM TB di dapatkan RIF SEN</p>

TEORI	KASUS																																		
<p>Tatalaksana</p> <p>Pengobatan tahap awal pada semua pasien baru, harus diberikan selama 2 bulan. Pada umumnya dengan pengobatan secara teratur dan tanpa adanya penyulit, daya penularan sudah sangat menurun setelah pengobatan selama 2 minggu pertama.</p> <p>Tabel 3.1. Dosis rekomendasi OAT lini pertama untuk dewasa</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="2">dosis rekomendasi harian</th> <th colspan="2">3 kali per minggu</th> </tr> <tr> <th>dosis (mg/kgBB)</th> <th>maksimum (mg)</th> <th>dosis (mg/kgBB)</th> <th>maksimum (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Isoniazid</td> <td>5 (4-6)</td> <td>300</td> <td>10 (8-12)</td> <td>900</td> </tr> <tr> <td>Rifampisin</td> <td>10 (8-12)</td> <td>600</td> <td>10 (8-12)</td> <td>600</td> </tr> <tr> <td>Pirazinamid</td> <td>25 (20-30)</td> <td>-</td> <td>35 (30-40)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Etambutol</td> <td>15 (15-20)</td> <td>-</td> <td>30 (25-35)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Streptomisin*</td> <td>15 (12-18)</td> <td>-</td> <td>15 (12-18)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		dosis rekomendasi harian		3 kali per minggu		dosis (mg/kgBB)	maksimum (mg)	dosis (mg/kgBB)	maksimum (mg)	Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900	Rifampisin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600	Pirazinamid	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-	Etambutol	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-	Streptomisin*	15 (12-18)	-	15 (12-18)	-	<p>Tatalaksana</p> <p>OAT Kategori 1</p>
		dosis rekomendasi harian		3 kali per minggu																															
		dosis (mg/kgBB)	maksimum (mg)	dosis (mg/kgBB)	maksimum (mg)																														
	Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900																														
Rifampisin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600																															
Pirazinamid	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-																															
Etambutol	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-																															
Streptomisin*	15 (12-18)	-	15 (12-18)	-																															

3.2 COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

TEORI	KASUS
<p>Anamnesis dan pemeriksaan fisik beberapa gejala dan tanda di bawah ini:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Batuk. • Nyeri dada. • Sesak napas. • Perubahankarakteristik sputum/purulent. • Suhu tubuh > 38°C (aksila)/riwayat demam. • Pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan tanda-tanda konsolidasi, suara napas bronkial dan ronki. 	<p>Anamnesis dan pemeriksaan fisik Pasien datang ke IGD RSIJ Sukapura dengan keluhan batuk berdarah sejak 1 hari SMRS, batuk berdarah 5x dengan warna merah segar, pada awalnya pasien batuk kering tidak disertai dahak, pasien mengeluhkan adanya demam pada saat masuk rumah sakit demam dirasakan naik turun.</p> <p>Pemeriksaan Fisik Pada pemeriksaan fisik auskultasi paru – paru ronkhi (+/+).</p>

TEORI	KASUS
<p>Pemeriksaan Penunjang Gambaran radiologis yang dapat menunjang pneumonia komunitas adalah sebagai berikut: konsolidasi, infiltrat, opasitas, nodul, dan penebalan dinding bronkial.</p>	<p>Pemeriksaan Penunjang Cor dan Aorta Normal Pulmo :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tampak jaringan fibrotik dan infiltrat pada paru kanan <div data-bbox="938 1653 1257 1895" style="text-align: center;">  </div>

TEORI	KASUS
<p>Tatalaksana</p> <p>Rawat inap:</p> <p>β-laktam: Ampisilin + Sulbaktam 4 x 1.5-3 gram, Sefotaksim 3 x 1-2 gram, Seftriakson 1 x 1-2 gram, atau Seftarolin 2 x 600 mg.</p>	<p>Tatalaksana</p> <p>Inj. Ceftriaxone 1 x 2 gr</p>

3.3 HEMOPTISIS

TEORI	KASUS
<p>Anamnesis</p> <p>pengeluaran darah atau dahak berwarna darah dari paru-paru atau tracheobronchial tree. Tingkat keparahan hemoptisis dapat dinilai berdasarkan jumlah darah yang dikeluarkan: <30 mL hemoptisis sebagai minor, 30 hingga 300 mL sebagai hemoptisis sedang hingga berat (mayor), dan >300 hingga 400 mL dalam 24 jam sebagai hemoptisis masif.</p>	<p>Anamnesis</p> <p>Pasien batuk berdarah sejak 1 hari SMRS, batuk berdarah 5x dengan warna merah segar</p>

TEORI	KASUS
<p>Pemeriksaan Penunjang</p> <p>Rontgen dada anterior-posterior dan lateral merupakan tes pencitraan awal yang dilakukan pada pasien hemoptisis. Namun, informasi yang mereka berikan masih sedikit, dan hasilnya bisa normal pada penderita bronkiektasis dan penyakit ganas</p>	<p>Pemeriksaan penunjang</p> <p>Cor dan Aorta Normal</p> <p>Pulmo :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hili normal, corakan vascular normal • Tampak jaringan fibrotik dan infiltrat pada paru kanan • Tampak cavitas di apex paru kanan • Sinus kostofrenikus dan diafragma baik <p>Kesan :</p> <p>TB PARU DEXTRA DENGAN CAVITAS DI APEX DEXTRA</p> <div data-bbox="938 907 1257 1146" style="text-align: center;"> </div>

TEORI	KASUS
<p>Tatalaksana</p> <p>Antifibrinolitik (asam aminokaproat, asam traneksamat [TA]) obat ini bekerja dengan menghambat proses pembubaran bekuan darah, yang pada gilirannya mengurangi perdarahan.</p>	<p>Tatalaksana</p> <p>Pasien diberikan Inj Asam Tranexamat 3x500 Mg.</p>

TEORI	KASUS
<p>Anamnesis dan pemeriksaan fisik rasa lemah, lesu, cepat lelah, telinga mendenging (tinnitus), mata berkunang-kunang, kaki terasa dingin, sesak napas dan dispepsia. Pada pemeriksaan, pasien tampak pucat, yang mudah dilihat pada konjungtiva.</p>	<p>Anamnesis dan pemeriksaan fisik Pasien merasakan lemas, pada pemeriksaan fisik didapatkan konjungtiva anemis (+/+)</p>

3.4 ANEMIA

TEORI	KASUS								
<p>Pemeriksaan penunjang</p> <p>Tabel 1. Kriteria Anemia Menurut WHO (dikutip dari Hoffbrand AV, et al, 2001)</p> <table border="1" data-bbox="204 936 630 1041"> <thead> <tr> <th>Kelompok</th> <th>Kriteria Anemia (Hb)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Laki-laki dewasa</td> <td>< 13 g/dl</td> </tr> <tr> <td>Wanita dewasa tidak hamil</td> <td>< 12 g/dl</td> </tr> <tr> <td>Wanita hamil</td> <td>< 11g/dl</td> </tr> </tbody> </table>	Kelompok	Kriteria Anemia (Hb)	Laki-laki dewasa	< 13 g/dl	Wanita dewasa tidak hamil	< 12 g/dl	Wanita hamil	< 11g/dl	<p>Pemeriksaan penunjang</p> <p>Pada tanggal 30 April 2024 Hb pasien 11.3 gr Pada tanggal 2 Mei 2024 Hb pasien 8.3 gr Pada tanggal 4 Mei 2024 Hb pasien 10.5 gr</p>
Kelompok	Kriteria Anemia (Hb)								
Laki-laki dewasa	< 13 g/dl								
Wanita dewasa tidak hamil	< 12 g/dl								
Wanita hamil	< 11g/dl								

TEORI	KASUS
<p>Tatalaksana</p> <p>Transfusi diberikan pada anemia pasca perdarahan akut dengan tanda-tanda gangguan hemodinamik. Pada anemia kronik transfusi hanya diberikan jika anemia bersifat simtomatik atau adanya ancaman payah jantung. Di sini diberikan packed red cell, jangan whole blood.</p>	<p>Tatalaksana</p> <p>Pasien diberikan TRANSFUSI PRC 400CC PREMEDI</p>

DAFTAR PUSTAKA

- Ketai LH, Mohammed TL, Kirsch J, Kanne JP, Chung JH, Donnelly EF, Ginsburg ME, Heitkamp DE, Henry TS, Kazerooni EA, Lorenz JM, McComb BL, Ravenel JG, Saleh AG, Shah RD, Steiner RM, Suh RD; Expert Panel on Thoracic Imaging. ACR appropriateness criteria® hemoptysis. *J Thorac Imaging*. 2014 May;29(3):W19-22. doi: 10.1097/RTI.0000000000000084. PMID: 24717602.
- Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
- Rosa Cordovilla, Elena Bollo de Miguel, Ana Nunez Ares, Francisco Javier Cosano Povedano, Inmaculada Herráez Ortega, Rafael Jiménez Merchánf. Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(7):368–37. DOI: [10.1016/j.arbr.2016.05.010](https://doi.org/10.1016/j.arbr.2016.05.010)
- Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Stiyohadi B, Syam AF. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid II. VI. Jakarta: InternaPublishing; 2014:2575.