



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pneumonia

2.1.1 Definisi Pneumonia

Pneumonia merupakan infeksi akut yang menyerang saluran pernapasan dan dapat mengganggu fungsi paru. Penyakit ini dapat disebabkan oleh berbagai macam mikroorganisme, meliputi bakteri, jamur, virus, dan parasit. Pneumonia umumnya dapat menular melalui droplet yang dikeluarkan saat penderita batuk, bersin, kontak langsung dengan penderita, serta faktor lingkungan yang dapat meningkatkan risiko tertular pneumonia (WHO, 2016; Jones *et al.*, 2016).

Pneumonia umumnya ditandai dengan kombinasi gejala respiratori dan sistemik. Gejala respiratori yang sering ditemukan meliputi batuk, sesak napas, produksi sputum, dan nyeri dada. Gejala sistemik yang dapat dialami pasien seperti demam, menggigil, nyeri otot (mialgia), dan kebingungan (Lim, 2021).

2.1.2 Etiologi Pneumonia

Pneumonia dapat disebabkan oleh berbagai macam mikroorganisme, meliputi bakteri, jamur, virus, dan parasit. Secara umum, etiologi bakteri pneumonia dibedakan menjadi bakteri tipikal dan bakteri atipikal. Bakteri tipikal yang paling sering ditemukan antara lain *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae*. Sedangkan bakteri atipikal meliputi *Chlamydia pneumoniae*, dan *Mycoplasma pneumoniae*. Selain infeksi bakteri, pneumonia juga dapat disebabkan oleh virus pernapasan, virus yang paling sering menjadi penyebab seperti *coronavirus*, *respiratory syncytial virus (RSV)*, *adenovirus*, *influenza virus*,

metapneumovirus, dan *parainfluenza virus*. Disamping itu, infeksi jamur yang paling umum menyebabkan pneumonia meliputi *Histoplasma capsulatum* dan *Coccidioides immitis* (Sethi and Albert, 2024). Selain itu, parasit juga dapat menyebabkan pneumonia seperti *Ascaris lumbricoides*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium malariae* dan *Strongyloides stercoralis* (Zambare and Thalkari, 2019).

2.1.3 Faktor Risiko Pneumonia

Faktor risiko pneumonia meliputi faktor-faktor pada individu (*host*) yang berkontribusi dalam meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, umumnya melalui gangguan atau penurunan fungsi sistem pertahanan tubuh dalam melawan patogen.

1. Usia > 65 tahun

Usia lanjut terjadi penurunan fungsi sistem imun serta degenerasi jaringan yang mempengaruhi struktur dan fungsi organ vital, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, termasuk pneumonia (Ruiz *et al.*, 2017).

2. Penyakit komorbid kronis

- a. Diabetes melitus

Pada diabetes melitus, kondisi hiperglikemia menyebabkan penurunan efektivitas sistem imun dan peningkatan respons inflamasi, sehingga mempermudah proliferasi bakteri dan memperberat perjalanan infeksi pneumonia (Yuan *et al.*, 2024). Hiperglikemia dapat mengganggu mekanisme pertahanan tubuh melalui gangguan kemotaksis neutrofil, fagositosis, produksi radikal bebas yang berperan dalam membunuh mikroorganisme (Jafar *et al.*, 2016).

b. Penyakit hati kronis

Penyakit hati kronis secara signifikan meningkatkan risiko dan keparahan pneumonia. Pada pasien dengan sirosis, terjadi gangguan fungsi imun bawaan yang bersifat multifaktorial, meliputi sekresi sitokin yang tidak terkontrol, penurunan kemampuan fagositosis dari sistem imun bawaan, serta respons abnormal sel T dan B terhadap stimulasi patogen. Kondisi ini menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi paru, termasuk pneumonia (Xu *et al.*, 2018).

Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) dapat menyebabkan kerusakan pada struktur hati, yang memiliki peran penting dalam pertahanan tubuh terhadap penyakit infeksi menular, sehingga dapat mengganggu respons imun dan meningkatkan risiko infeksi (Petrescu *et al.*, 2022).

Pasien dengan *Acute-on-Chronic Liver Failure* (ACLF) akibat infeksi virus hepatitis B (HBV) mengalami disfungsi hati dan disfungsi imun yang parah, sehingga pasien HBV-ACLF rentan terhadap berbagai infeksi, termasuk infeksi paru dan secara signifikan memengaruhi perkembangan dan prognosis penyakit (Zhang *et al.*, 2022).

c. Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK)

PPOK meningkatkan risiko pneumonia melalui gangguan pembersihan mukosiliar, kerusakan struktural paru, disfungsi imun lokal, serta penggunaan kortikosteroid inhalasi yang menekan respon imun terhadap infeksi (Restrepo *et al.*, 2018).

3. Gangguan immunosupresi

Pasien dengan gangguan immunosupresi mengalami penurunan sistem imun sehingga beresiko tinggi terkena infeksi berbagai patogen. Gangguan immunosupresi sering meliputi kemoterapi kanker, transplantasi organ dan sumsum tulang, penggunaan obat immunosupresif, dan infeksi HIV/AIDS (Reichel *et al.*, 2024).

4. Obat-obatan

Beberapa jenis obat diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya pneumonia, antara lain *Proton Pump Inhibitors* (PPIs), *Inhaled Corticosteroids* (ICSs), obat antipsikotik, dan obat antidiabetik oral. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan obat-obat tersebut dapat meningkatkan risiko pneumonia, sehingga penggunaannya dapat dipertimbangkan sesuai dengan kondisi klinis pasien (Liapikou *et al.*, 2018).

5. Gaya hidup

Gaya hidup juga dapat menjadi risiko terjadinya pneumonia seperti kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol dalam jumlah tinggi. Merokok dapat menyebabkan peradangan pada saluran pernapasan, mengganggu pembersihan mukosiliar, dan menurunkan fungsi sistem imun seluler serta humoral. Rokok dapat menurunkan fungsi neutrofil dan kemotaksis leukosit, menurunkan jumlah sel T CD4⁺ yang dapat menurunkan produksi antibodi oleh sel B, menurunkan sekresi sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan IL-6, serta menekan aktivitas *natural killer cell* (NK) dalam pertahanan terhadap infeksi virus (Baskaran *et al.*, 2019). Selain itu, konsumsi alkohol dapat menurunkan tonus orofaringeal sehingga meningkatkan risiko aspirasi

mikroba. Asupan alkohol dalam jumlah tinggi juga dapat menghambat fungsi makrofag alveolar sehingga menurunkan pertahanan paru terhadap infeksi (Yeligar *et al.*, 2016).

2.1.4 Klasifikasi Pneumonia

Menurut PDPI 2020 pneumonia dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologi dan epidemiologi, sebagai berikut :

1. *Community-Acquired Pneumonia (CAP)*

CAP merupakan jenis pneumonia yang terjadi akibat infeksi patogen yang didapatkan di luar lingkungan rumah sakit atau fasilitas kesehatan dan tidak memiliki riwayat rawat inap dalam kurun waktu 48 jam terakhir.

2. *Hospital-Acquired Pneumonia (HAP)*

HAP merupakan jenis pneumonia yang terjadi akibat infeksi patogen yang didapatkan ketika pasien telah dirawat di rumah sakit dalam waktu lebih dari 48 jam sejak masuk rumah sakit.

3. *Ventilator Associated Pneumonia (VAP)*

VAP merupakan jenis pneumonia yang terjadi akibat infeksi patogen pada pasien yang menggunakan ventilator setelah lebih dari 48 jam pemasangan ventilator.

2.1.5 Patofisiologi Pneumonia

Pneumonia merupakan infeksi pada parenkim paru akibat berbagai mikroorganisme, seperti bakteri, jamur, virus, parasit dan aspirasi benda asing. Agen infeksi dapat masuk ke paru melalui beberapa mekanisme, yaitu inhalasi droplet, aspirasi melalui orofaring atau penyebaran melalui pembuluh darah dari infeksi lain dalam tubuh (Chalasanani *et al.*, 2017).

Pada kondisi normal, keberadaan patogen dikendalikan oleh mekanisme pertahanan paru, seperti sistem mukosiliar dan aktivitas sel imun. Gangguan terhadap mekanisme pertahanan menyebabkan kolonisasi patogen dari luar atau pertumbuhan berlebih flora normal paru, sehingga meningkatkan risiko terjadinya infeksi paru (Lim, 2021).

Invasi patogen ke dalam alveolus menyebabkan respon inflamasi akut yang ditandai dengan infiltrasi sel inflamasi ke dalam ruang alveolus yang menimbulkan akumulasi cairan eksudat *intra-alveolar*, sehingga akan terlihat konsolidasi pada pemeriksaan radiologi (Bartolf and Cosgrove, 2016). Pneumonia umumnya menunjukkan jenis sel inflamasi yang dominan sesuai dengan patogen penyebabnya. Pneumonia akibat infeksi virus menghasilkan lebih banyak limfosit, infeksi bakteri didominasi oleh infiltrasi neutrofil dalam respons inflamasi. Selain itu, infeksi jamur biasanya menyebabkan reaksi inflamasi granulomatosa. Infeksi pneumonia memicu respons inflamasi sistemik melalui pelepasan berbagai sitokin, yang menyebabkan manifestasi klinis seperti demam dan mialgia serta peningkatan kadar protein C-reaktif (Lim, 2021).

2.1.6 Prognosis Pneumonia

Prognosis pneumonia bergantung pada jenis pneumonia, kondisi kesehatan, usia, dan adanya penyakit komorbid. Pneumonia memiliki prognosis yang baik pada anak-anak sedangkan prognosis buruk pada usia lanjut. Pneumonia yang tidak ditangani secara optimal dapat menyebabkan komplikasi seperti gagal nafas, sepsis, penyebaran infeksi ke organ lain (metastasis infeksi), empiema, abses paru, dan disfungsi multi-organ (Sattar *et al.*, 2024).

2.2 Enzim Aminotransferase

2.2.1 Definisi Enzim Aminotransferase

Enzim aminotransferase disebut juga dengan transaminase, merupakan enzim yang berfungsi memindahkan nitrogen α -amino ke α -ketoglutarat untuk menghasilkan senyawa glutamat yang penting dalam siklus asam trikarboksilat (TCA). Dua jenis enzim aminotransferase yang paling signifikan dari segi klinis adalah ALT dan AST (Rodwell *et al.*, 2018).

2.2.2 Alanine Aminotransferase (ALT)

ALT dikenal dengan *Serum Glutamic Pyruvate Transaminase* (SGPT) merupakan enzim transaminase yang ditemukan dalam serum dan jaringan organ dengan konsentrasi tinggi terdapat pada sel hepatosit terutama sitoplasma hepatosit karena hati merupakan tempat produksi utama ALT. Oleh karena itu, ALT menjadi indikator utama penanda kerusakan hepatoseluler (Claus *et al.*, 2021). Konsentrasi ALT dalam jumlah sedang terdapat pada ginjal, jantung dan otot rangka. Sedangkan konsentrasi ALT dalam jumlah lebih sedikit ditemukan pada pankreas, paru, limfa dan eritrosit (Valenti *et al.*, 2021). Nilai normal ALT memiliki perbedaan pada tiap panduan laboratorium dan untuk umum nilai normal ALT yaitu 0 hingga 57 IU/L (Siddiqui *et al.*, 2019).

Enzim ALT memiliki dua isoenzim yaitu ALT sitosolik dan ALT mitokondrial, ALT sitosolik dikodekan oleh gen GPT 1 yang terletak di kromosom 8 (8q24.3) dan memiliki 11 ekson, sedangkan ALT mitokondrial dikodekan oleh gen GPT 2 yang terletak di kromosom 16 (16q12.1). Kemudian akan ditranskripsi dan ditranslasi menjadi enzim di ribosom, terutama dalam sel hati dan organ lainnya (Sookoian and Pirola, 2015).

2.2.3 *Aspartate Aminotransferase (AST)*

AST dikenal dengan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)* merupakan enzim aminotransferase yang ditemukan diberbagai jaringan dan sel organ terutama pada sitoplasma dan mitokondria sel dengan konsentrasi tertinggi terdapat pada organ jantung diikuti pada hati, otot rangka, ginjal, otak, pankreas, limpa, paru, dan eritrosit (Han *et al.*, 2021). Oleh karena itu, AST memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih rendah dibandingkan ALT terhadap kerusakan hati. Peningkatan AST tanpa peningkatan ALT dapat menunjukkan terjadinya penyakit jantung atau otot (Kwo *et al.*, 2017). Nilai normal AST memiliki perbedaan pada tiap panduan laboratorium dan untuk umum yaitu 0 hingga 54 IU/L (Siddiqui *et al.*, 2019).

Enzim AST memiliki dua isoenzim yaitu AST sitosolik dan AST mitokondrial, AST sitosolik dikodekan oleh gen GOT 1 yang terletak di kromosom 10 (10q24.2), sedangkan AST mitokondrial dikodekan oleh gen GOT 2 yang terletak di kromosom 16 (16q21). Kemudian akan ditranskripsi dan ditranslasi menjadi enzim di ribosom dalam sel hati dan organ lainnya (Sookoian *and* Pirola, 2015).

2.2.4 **Penyebab Peningkatan Enzim Aminotransferase**

1. Penyakit hepatic

a. *Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*

NAFLD merupakan penyebab paling umum terjadinya peningkatan ALT dan AST. NAFLD merupakan kondisi penumpukan lemak hati yang tidak disebabkan oleh konsumsi alkohol yang signifikan. NAFLD

sering terjadi pada pasien dengan sindrom metabolik seperti obesitas, diabetes melitus, dan dislipidemia (Chalasan *et al.*, 2018).

Pada NAFLD terjadi akumulasi stres oksidatif yang dapat memicu kerusakan hepatosit dan inflamasi kronik sehingga menyebabkan pelepasan ALT dan AST ke dalam sirkulasi darah (Smirne *et al.*, 2022).

Peningkatan ALT sering kali lebih besar daripada AST pada penderita NAFLD, dan AST/ALT <1 adalah presentasi yang khas (Zou *et al.*, 2020).

b. Hepatitis virus

Hepatitis virus dapat menyebabkan peningkatan ALT dan AST. Infeksi akut hepatitis virus (A, B, dan C) dapat menyebabkan peningkatan ALT dan AST hingga 5-15 kali dari batas atas nilai normal (ULN), seringkali peningkatan ALT lebih tinggi daripada AST. Pada infeksi kronis hepatitis virus juga dapat terjadi peningkatan ALT dan AST (Kwo *et al.*, 2017).

c. Sirosis hepatis

Sirosis hepatis terjadi akibat adanya peradangan dan fibrogenesis karena adanya cedera hati. Peningkatan ALT dan AST dapat terjadi pada sirosis hati, namun pada sirosis lanjut ALT dan AST dapat dalam batas normal (Gupta *and* Walker, 2021).

d. *Alcoholic Liver Disease (ALD)*

ALD adalah kerusakan hati yang diakibatkan oleh konsumsi alkohol yang signifikan. ALD menunjukkan serum aminotransferase abnormal

dengan peningkatan AST lebih besar dua hingga tiga kali dari peningkatan ALT (Kwo *et al.*, 2017).

e. *Drug-Induced Liver Injury (DILI)*

DILI merupakan cedera hati akut atau kronik yang diakibatkan karena obat, obat herbal dan suplemen makanan. DILI dapat bersifat intrinsik (tergantung dosis) dan idiosinkratik (tidak tergantung dosis). DILI intrinsik paling sering disebabkan oleh asetaminofen, dan lebih jarang disebabkan oleh aspirin, tetrasiklin, dan vitamin A (Katarey *and* Verma, 2016). DILI idiosinkratik disebabkan oleh amoksisilin klavulanat, sulfametoksazol trimetropin, siprofloksasin, isoniazid (INH), obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), ekstrak teh hijau, steroid anabolik, suplemen nutrisi multi-bahan, statin, amiodarone, valproat, fenitoin, inhibitor tirosin kinase, inhibitor faktor nekrosis tumor, inhibitor alfa, dan metotreksat (Real *et al.*, 2019).

2. Penyakit ekstrahepatik

Enzim aminotransferase tidak hanya terdapat pada hati saja namun juga terdapat pada organ lain seperti jantung, otot rangka, ginjal, otak, pankreas, paru, leukosit, dan sel darah merah. Oleh karena itu, peningkatan ALT dan AST dapat disebabkan oleh penyakit ekstrahepatik seperti *celiac disease*, hipotiroidisme atau hipertiroidisme, rabdomiolisis, infark miokard, miokarditis, infark ginjal dan hemolisis (Kwo *et al.*, 2017; Han *et al.*, 2023).

3. Rokok

Jumlah dan lamanya riwayat merokok merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap gangguan fungsi hati, yang ditandai dengan

peningkatan kadar enzim aminotransferase meliputi ALT dan AST (Roza *et al.*, 2017). Semakin tinggi frekuensi dan lamanya riwayat merokok, maka semakin besar dampaknya terhadap penurunan status kesehatan, akibat peningkatan produksi radikal bebas dalam tubuh yang dapat menyebabkan berbagai kelainan organ (Tanoeisan *et al.*, 2016).

4. Sepsis

Sepsis merupakan kondisi yang ditandai dengan respon inflamasi yang tidak terkendali dan disfungsi imun akibat reaksi tubuh memberikan respon berlebihan terhadap infeksi sehingga dapat merusak jaringan dan organ tubuh yang mengancam jiwa (Cecconi *et al.*, 2018). Sepsis dapat menyebabkan kerusakan hati sekunder, cedera hati akibat sepsis ditandai dengan disfungsi hati, penanda biokimia hati abnormal (seperti peningkatan aminotransferase meliputi ALT dan AST), dan risiko gagal hati (Lu *et al.*, 2023).

2.3 Hubungan Pneumonia dengan Peningkatan Kadar Enzim Aminotransferase

Pneumonia memicu respons inflamasi patologis yang dapat mengakibatkan kerusakan jaringan secara sekunder (Riyaz Trambo *et al.*, 2024). Infeksi pernapasan berat sering kali disertai dengan hipoksia. Ketersediaan oksigen yang adekuat sangat penting untuk memastikan pasokan energi yang memadai bagi fungsi sel. Pada kondisi hipoksia, kadar oksigen yang rendah dapat menyebabkan peningkatan radikal bebas dan penurunan aktivitas seluler, yang dapat memperburuk kerusakan jaringan serta menghambat proses pembersihan bakteri

dan toksin di hati. Ketidakseimbangan lebih lanjut dapat menyebabkan gagal organ secara keseluruhan (Mandell, 2015).

Kerusakan sel hati pada pneumonia terjadi akibat hipoksia yang mengakibatkan terganggunya produksi ATP sehingga terjadi disfungsi mitokondria pada hati yang ditandai dengan peningkatan ALT dan AST (Emin *et al.*, 2023). Peningkatan ALT dan AST menunjukkan adanya kerusakan pada hepatoseluler sedangkan peningkatan ALP dan GGT menunjukkan adanya kolestasis atau gangguan pada empedu, sehingga kerusakan hati pada pneumonia ditandai dengan peningkatan enzim ALT dan AST tanpa disertai peningkatan ALP dan GGT karena tidak terjadi kolestasis atau gangguan pada empedu (Kwo *et al.*, 2017).

