

LAPORAN PENELITIAN

\Hubungan Nilai Prokalsitonin dengan Angka Mortalitas Pasien Ventilator Associated Pneumonia di Unit Perawatan Intensif RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang

Zulkifli,¹ Agustina br Haloho,¹ Theodorus,² Riety Irmalia,¹

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif,

Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/ RS dr. Muhammad Hoesin

Abstrak

Prokalsitonin banyak digunakan sebagai marker dalam menentukan prognosis dan respon terapi pada VAP dimana sensitifitas dan spesifisitas kadar prokalsitonin dalam menentukan tingkat mortalitas pada VAP mencapai 90% dan 74%. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan nilai prokalsitonin dengan angka mortalitas pasien VAP di Unit Perawatan Intensif. Penelitian observasional analisis dengan studi kohort telah dilakukan di ruang ICU, HCU IGD dan HCU BHC periode Juli 2016–September 2016. Didapatkan sampel sebanyak 30 pasien VAP yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis statistik yang dilakukan adalah titik potong (*cut off point*) untuk mengetahui titik potong kadar prokalsitonin menggunakan *ROC curve* sedangkan hubungan antara kedua variabel dianalisa dengan Uji *Chi square*. Analisis data menggunakan SPSS versi 20.0. Dengan analisa *ROC curve* didapatkan nilai *cut off* (titik potong) nilai prokalsitonin adalah 20.475ng/mL sehingga dari 30 pasien VAP dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok risiko sebanyak 13 orang (prokalsitonin $\geq 20,475$ ng/mL) dan kelompok pembandingan sebanyak 17 orang (prokalsitonin $<20,475$ ng/mL). Dari uji *Chi Square* didapatkan kesimpulan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara nilai prokalsitonin dengan angka mortalitas pasien VAP (OR = 7,467 (IK 1,400–39,836) dan $p = 0,023$). Uji *log rank* menunjukkan tidak ada perbedaan ketahanan hidup 28 hari antara kelompok pembandingan dan kelompok risiko ($p = 0,481$). Dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara nilai prokalsitonin dengan angka mortalitas pasien VAP dimana nilai prokalsitonin $\geq 20,475$ ng/mL 7,467 x lebih berisiko secara signifikan terhadap angka mortalitas pada pasien VAP.

Kata Kunci : Mortalitas, Prokalsitonon, VAP

Correlation Value Of Procalcitonin With Mortality Rate In Patients With Ventilator Associated Pneumonia Treated In The Intensive Care Unit Of Dr. Moh Hoesin Hospital Palembang

Abstract

Procalcitonin is widely used as a marker to determine prognosis and therapy response in VAP with sensitivity and specificity levels of procalcitonin in determining the mortality rate in VAP was 90 % and 74 %. This study aims to determine the relationship of the levels of procalcitonin with a mortality rate of VAP patients in Intensive Care Unit. The study was observational analysis with cohort studies have been conducted in the ICU, ER and HCU BHC periode July 2016 until August 2016. Obtained a sample of 30 patients with VAP who meet the inclusion and exclusion criteria. the cutoff point (cut-off point) to determine the point of intersection of procalcitonin levels using ROC curve while the relationship between the two variables were analyzed with *Chi - square* test. Data were analyzed using SPSS version 20.0. The ROC curve analysis obtained cut- off point the levels of procalcitonin is 20.475ng/mL. From 30 VAP patients were divided into two groups: the risk by 13 people (procalcitonin ≥ 20.475 ng/ml) and a comparison group of as many as 17 people (procalcitonin <20.475 ng/mL). From the *Chi Square* test were concluded that there is a significant correlation between the levels of procalcitonin with a mortality rate of patients with VAP (OR = 7.467 (CI 1.400–39.836) and $p = 0.023$). *Log rank* test showed no difference in survival of 28 days between the comparison group and risk group ($p = 0.481$). It is concluded that there is a significant correlation between the levels of procalcitonin with a mortality rate of patients with VAP where procalcitonin levels ≥ 20.475 ng/mL 7.467 time more at risk of significantly to mortality in patients with VAP.

Key words: mortality, procalcitonin VAP

Pendahuluan

Ventilator associated pneumonia (VAP) adalah infeksi nosokomial yang paling umum terjadi di Unit Perawatan Intensif dan berhubungan dengan morbiditas yang signifikan dan biaya perawatan yang tinggi.^{1,2} VAP didefinisikan sebagai pneumonia yang terjadi lebih dari 48 jam pada pasien dengan bantuan ventilasi mekanis baik itu melalui pipa endotrakeal maupun pipa trakeostomi.³⁻⁶ *Ventilation associated pneumonia* (VAP) merupakan bentuk infeksi nosokomial yang paling sering ditemukan di Unit Perawatan Intensif. Insidensi terjadinya VAP semakin meningkat berdasarkan lamanya penggunaan ventilasi mekanis. Sebanyak 10%–28% pasien yang mendapatkan bantuan ventilasi mekanis dapat mengalami VAP.^{3,5} Insidensinya diperkirakan meningkat 3% per hari pada 5 hari pertama, 2% per hari pada hari 6–10, dan meningkat 1% per hari setelah hari ke-10.³ Studi besar di Eropa yang melibatkan 107 UPI menunjukkan bahwa angka kejadian pneumonia sebesar 9%. Selain itu, studi kohort 16 UPI di Kanada menunjukkan sebanyak 177 (18%) kejadian VAP dari 1.014 pasien yang mendapatkan bantuan ventilasi mekanik.⁷

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh seorang peneliti, angka kejadian VAP di RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang sejak bulan Juli 2011 sampai Juni 2012 cukup tinggi yaitu sekitar 31,69% dari total 124 pasien yang menggunakan ventilator dengan angka mortalitas 54,7%.⁸ Menurut penelitian yang lain, dari 32 pasien yang menggunakan ventilator mekanik di RSUP Dr. Moh Hoesin Palembang sejak bulan Januari 2016 sampai Maret 2016, 17 pasien berkembang menjadi VAP.^{5,4} Pasien dengan VAP akan mengakibatkan perawatan di ICU menjadi lebih lama dan juga meningkatkan tingkat mortalitas 14%–70%.⁶

Banyak penelitian menyatakan bahwa banyak faktor yang mempengaruhi tingkat mortalitas pada pasien VAP seperti keganasan, terapi awal yang tidak tepat, bakterimia, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), *acute lung injury* (ALI), syok, sepsis, tingkat keparahan penyakit,

dan *sepsis-related organ failure score*. Namun, sangat sulit menentukan penyebab utama terjadinya VAP.⁸ Angka kematian yang tinggi tersebut terutama ditemui pada pasien-pasien dengan pneumonia akibat patogen yang resisten terhadap berbagai obat-obatan.

Saluran pernapasan normal memiliki mekanisme pertahanan terhadap infeksi seperti glotis dan laring, refleks batuk, sekresi trakeobronkial, gerak mukosilier, imunitas humoral serta sistem fagositik yaitu makrofag alveolar dan neutrofil. Pneumonia terjadi bila sistem pertahanan tersebut terganggu dan terdapat invasi mikroorganisme virulen atau mikroorganisme dalam jumlah sangat banyak. Sebagian besar VAP disebabkan oleh mikroaspirasi kolonisasi kuman pada mukosa orofaring. Intubasi juga dapat mempermudah masuknya kuman ke dalam paru serta menyebabkan kontaminasi dan kolonisasi di ujung pipa endotrakeal. *Enterobacteriaceae* umumnya ditemukan di saluran orofaring sedangkan *Pseudomonas aeruginosa* lebih sering ditemukan di trakea. Koloni kuman gram negatif sering ditemukan di saluran pernapasan atas saat perawatan lebih dari lima hari. Organisme yang paling sering menyebabkan terjadinya VAP yaitu *Pseudomonas* (24,4%), *Staphylococcus aureus* (20,4%), Golongan *Enterobacteriaceae* (14,1%) seperti *Klebsiella* spp, *E. Coli*, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Citrobacter* spp, *Streptococcus* (12,1%), *Hemophilus* (9,8%), *Acinetobacter* (7,9%), *Neisseria* (2,6%), *Stenotrophonas maltophilia* (1,7%), dan penyebab lain (4,7%).⁹ Berbagai peralatan medis seperti alat nebulisasi, sirkuit ventilator atau humidifier juga dapat menjadi sumber infeksi. Selain itu, VAP dapat pula terjadi melalui cara lain seperti makroaspirasi material/isi lambung ke daerah orofaring dan trakeal. Proses peradangan yang terjadi akan memberikan gejala klinis peradangan paru pada umumnya¹⁰⁻¹²

Gejala klinis yang dapat ditemukan pada pasien dengan VAP yaitu demam, batuk, sesak napas dan ditemukan pula ronki, leukositosis atau leukopenia, serta dari pemeriksaan radiologi dapat ditemukan adanya infiltrat, konsolidasi dan kavitas.

Evaluasi prognosis pada pasien VAP tidak bisa hanya mengandalkan parameter tunggal, namun banyak penilaian/skor lain yang dapat digunakan, seperti *acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE II) score, *Sequential organ failure assesment* (SOFA) score, *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS).⁴ Selain itu, beberapa zat seperti *midregional pro-atrial natriuretic peptide* (MR-proANP), *provasopressin C-terminal* (copeptin), *C-reaktif protein* (CRP), dan *procalcitonin* (PCT) telah diteliti sebagai biomarker dalam menentukan prognosis dan respon pengobatan pada pasien dengan VAP. Pada beberapa penelitian sebelumnya, Prokalsitonin lebih banyak digunakan dibandingkan dengan marker lain dalam menentukan prognosis dan respon terapi pada VAP.^{3,4,6,13}

Prokalsitonin merupakan molekul prekursor dari kalsitonin yang terdiri dari 116 asam amino yang disekresi oleh *parafollicular (C cells)* dari kelenjar tiroid dan sel *neuroendocrine* dari paru-paru dan usus.^{3,4,13-15} Pada orang normal, kadar konsentrasi prokalsitonin dalam sirkulasi rendah (<0,05 ng/mL), tetapi infeksi bakteri akan menyebabkan peningkatan konsentrasi prokalsitonin (dalam jaringan parenkim) karena pelepasan endotoksin (lipopolisakarida) dari dinding sel bakteri dan *respons host* terhadap infeksi yang merangsang produksi prokalsitonin oleh sitokin, seperti IL-1 b, tumor necrosis faktor-alfa, dan IL-6. Peningkatan kadar prokalsitonin berkorelasi dengan keparahan dan luasnya infeksi bakteri. Prokalsitonin meningkat 2–4 jam setelah stimulus endotoksin bakteri.¹⁴⁻¹⁶ Peningkatan kadar PCT bisa saja tidak selalu terkait dengan infeksi sistemik. Peningkatan kadar PCT dapat dijumpai pada hari-hari pertama setelah trauma, intervensi bedah mayor, luka bakar, dan obat-obatan yang menstimulasi pelepasan sitokin proinflamasi, karsinoma paru sel kecil, karsinoma sel C medular tiroid, neonatus (2 hari pertama kehidupan), syok kardiogenik berat, atau kelainan perfusi organ yang berat. Rendahnya kadar PCT tidak selalu meniadakan infeksi bakteri. Keadaan *false negative* ini dapat disebabkan oleh, antara lain: tahap awal infeksi, infeksi terlokalisir, endokarditis infeksi

subakut, infeksi oleh kuman atipikal (terutama kuman intrasellular).^{14,15}

Beberapa penelitian sebelumnya telah menyatakan bahwa prokalsitonin dianggap lebih akurat dalam menentukan prognosis pada infeksi bakteri berat dibanding dengan marker yang lain seperti CRP ataupun laju endap darah (LED). Menurut suatu penelitian, terdapat 7,9% terjadi peningkatan kadar prokalsitonin pada pasien pneumonia komunitas kultur bakteri positif dibandingkan dengan kultur bakteri negatif. Sebuah penelitian menyatakan bahwa pasien dengan kadar prokalsitonin >0,5ng/mL memiliki *outcome* yang lebih jelek.^{14,15}

Hal ini didukung pula oleh penelitian yang dilakukan seorang peneliti, didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar prokalsitonin dan tingkat kematian ($p=0,0001$).¹⁶ Sensitifitas dan spesifisitas kadar prokalsitonin dalam menentukan tingkat mortalitas pada VAP mencapai 90% dan 74%.¹⁷ Suatu penelitian mengungkapkan nilai rata-rata prokalsitonin memiliki hubungan yang signifikan pada VAP yang hidup dan meninggal ($p<0,01$).¹⁸ Begitu pula dengan penelitian yang dilakukan seseorang, kadar prokalsitonin pada pasien VAP yang meninggal lebih tinggi dibandingkan dengan yang hidup ($p<0,01$) pada saat pertama kali didiagnosis dan setelah hari ke 7.¹³ Suatu penelitian menyatakan, kadar prokalsitonin lebih meningkat di hari ke 1, 4 dan hari ke 7 pada pasien meninggal dibanding yang hidup.⁴

Peningkatan kadar prokalsitonin juga terjadi pada pasien meninggal dan terjadi penurunan kadar prokalsitonin pada pasien yang hidup dengan kadar prokalsitonin >1ng/mL pada hari ke 1 merupakan prediktor mortalitas yang kuat.^{4,13,52,54} Serum prokalsitonin juga lebih tinggi pada pasien dengan *outcome* yang jelek ($p=0,02$).⁵⁵ Di RSCM, terdapat hubungan yang bermakna antara kadar prokalsitonin dan tingkat mortalitas pasien dengan $p=0,01$.²²

Berdasarkan hal-hal tersebut diatas dapat diperoleh rumusan tentang tema sentral dari penelitian ini yaitu sebagai berikut: VAP merupakan masalah klinis yang paling umum terjadi di Unit Perawatan Intensif dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Evaluasi

prognosis VAP saat ini dapat menggunakan *APACHE score*, *SOFA score*, dan *CPIS score*. Prokalsitonin merupakan salah satu biomarker yang dapat digunakan untuk menentukan prognosis dan respons pengobatan pada pasien dengan VAP. Dengan melakukan pemeriksaan prokalsitonin pada pasien VAP diharapkan kita dapat menentukan prognosis pasien ke depan dan mengarahkan terapi yang sesuai sehingga dapat berkontribusi ke arah menurunnya angka morbiditas dan mortalitas.

Subjek dan Metode

Penelitian ini adalah penelitian observasional analisis dengan studi kohort yang dilaksanakan di di ruang ICU, HCU IGD dan HCU BHC RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dari bulan Juli 2016 sampai jumlah sampel terpenuhi. Populasi penelitian ini adalah semua pasien VAP yang dirawat di ICU dan HCU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Sampel penelitian adalah pasien pasien yang dirawat di ICU dan HCU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah memenuhi kriteria inklusi. Semua pasien yang di rawat di ICU dan HCU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang baik surgikal maupun medikal yang memenuhi diagnosis VAP dengan nilai PCT pada D0 > nilai *cut off* Usia 17-65 tahun. Bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani formulir persetujuan oleh pasien atau wali yang bersangkutan.

Kelompok pembanding Semua pasien yang di rawat di ICU dan HCU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang baik surgikal

maupun medikal yang memenuhi diagnosis VAP dengan nilai PCT D0 ≤ nilai *cut off* usia 17–65 tahun. Bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani formulir persetujuan oleh pasien atau wali yang bersangkutan. Kriteria eksklusi Penyebab dirawat ICU: luka bakar, karsinoma paru, karsinoma sel C medular tiroid, dan syok kardiogenik berat.

Hasil

Telah dilakukan penelitian analitik rancangan kohort untuk mengetahui hubungan nilai prokalsitonin dengan angka mortalitas pasien VAP di Unit Perawatan Intensif RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang. Penelitian ini dilakukan dari bulan Juli 2016 sampai dengan bulan September 2016. Didapatkan sampel sebanyak 30 pasien VAP yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Selama penelitian berlangsung hingga selesai dan tidak adaditidak ada sampel yang *dropout*.

Karakteristik umum subjek penelitian pasien VAP diperlihatkan pada tabel 1. Dari 30 pasien VAP dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok risiko sebanyak 13 orang dan kelompok pembanding sebanyak 17 orang berdasarkan titik potong nilai prokalsitonin dengan menggunakan kurva ROC, dimana didapatkan titik potongnya adalah 20,475 ng/mL. Pada kelompok risiko terdapat 6 orang (46,2%) berjenis kelamin perempuan dan 7 orang (53,8%) berjenis kelamin laki-laki, begitupula pada kelompok pembanding terdapat 8 orang (47,1%) berjenis kelamin perempuan dan 9 orang (52,9%) berjenis kelamin laki-laki.

Tabel 1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok		Kelompok Pembanding
	Populasi	Risiko	
Usia, tahun rata-rata±SD	37,33±1,50 (17–63)		
Jenis kelamin (%)			
Perempuan	14 (46,7%)	6 (46,2%)	8 (47,1%)
Laki-laki	16 (53,3%)	7 (53,8%)	9 (52,9%)
Usia			
≥38 tahun	14 (46,7%)	6 (46,2%)	8 (47,1%)
< 38 tahun	16 (53,3%)	7 (53,8%)	9 (52,9%)

Tabel 2 Karakteristik Kultur Kuman Subjek Penelitian

Kuman	Kelompok		p value
	Risiko	Pembanding	
Acinetobacter baumannii	8 (61,5%)	9 (62,9%)	0,718*
Acinetobacter calcoace	1 (7,7%)	3 (17,6%)	
Klebsiella pneumonia	1 (7,7%)	2 (11,8%)	
Pseudomonas aeruginosa	3 (23,1%)	2 (11,8%)	
Staphylococcus aureus	0 (0%)	1 (5,9%)	

Keterangan: * Uji Chi kuadrat p=0,05

Tabel 3 Distribusi Insiden VAP berdasarkan Lamanya Pemakaian Ventilasi Mekanik

Insiden VAP	Kelompok		Total	p value
	Risiko	Pembanding		
Onset cepat (≤ 4 hari)	6 (46,2%)	9 (52,9%)	15	1,000
Onset lambat (>4 hari)	7 (53,8%)	8 (47,1%)	15	
Total	13	17	30	

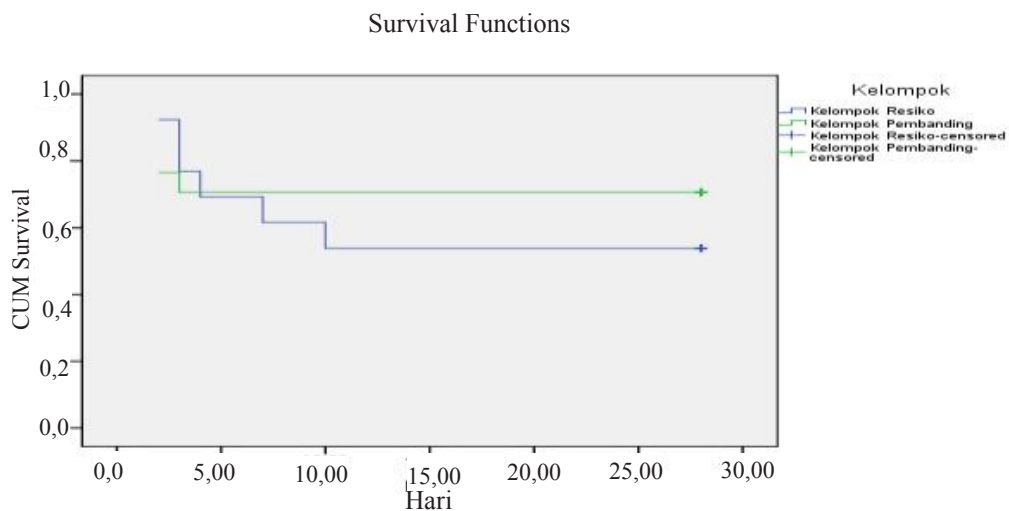
Keterangan: Uji Chi kuadrat p=0,05

Pada kelompok risiko, subjek dengan kelompok usia ≥ 38 tahun sebanyak 6 orang (46,2%) dan 7 orang (53,8%) dengan kelompok usia <38 tahun, sedangkan pada kelompok pembanding kelompok usia ≥ 38 tahun sebanyak 8 orang (47,1%) dan 9 orang (52,9%) dengan kelompok usia < 38 tahun.

Pada kedua kelompok mayoritas subjek berpendidikan tinggi yaitu sebanyak 10 orang

(76,9%) pada kelompok risiko dan 16 orang (94,1%) pada kelompok pembanding. Angka kejadian VAP pada pasien yang dirawat di Unit Perawatan Intensif RSUP adalah 44,7 %. Semua pasien VAP baik kelompok risiko maupun pembanding dilakukan pemeriksaan kultur kuman, didapatkan hasil seperti tabel 2.

Dari uji *Chi Square* didapatkan kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna hasil kultur kuman antara kelompok risiko dan



Gambar 1 Analisis Kesintasan Pasien PAV Menggunakan kaplan meier

kelompok pembanding dimana diperoleh *p value* Pada tabel 3 dapat dilihat distribusi insiden VAP berdasarkan lamanya pemakaian ventilasi mekanik yang dibagi menjadi VAP onset cepat dan VAP onset lambat. Dari uji *Chi Square* didapatkan kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna onset terjadinya VAP antara kelompok risiko dan kelompok pembanding dimana diperoleh *p value* =1,000 ($p>0,05$). Hubungan Nilai Prokalsitonin dengan Angka Mortalitas Pasien VAP.

Nilai prokalsitonin semua subjek di analisa dengan kurva ROC untuk mendapatkan *cut off point* (titik potong), didapatkan nilai titik potongnya adalah 20.475ng/mL. Nilai titik potong ini memiliki area under curve sebesar 0,816 (0,638–0,993)

Dari uji *Chi Square* didapatkan kesimpulan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar prokalsitonin dengan angka mortalitas pasien VAP dimana diperoleh *p value*=0,023 ($<0,05$). Nilai RR nilai prokalsitonin terhadap angka mortalitas adalah 7,467 yang berarti kelompok risiko 7,467 x lebih berisiko secara signifikan terhadap angka mortalitas pada pasien VAP ($p=0,023$).

Dari 30 orang penderita VAP didapatkan sensor (penderita hidup) sebanyak 19 orang (63,3%) dimana pada kelompok risiko sebanyak 7 orang (53,8%) dan kelompok pembanding sebanyak 12 orang (70,6%) sedangkan kejadian kematian penderita VAP sebanyak 11 orang (36,7%) dimana pada kelompok risiko sebanyak 6 orang (46,2%) dan kelompok pembanding sebanyak 5 orang (29,4%).

Ketahanan hidup 28 hari kelompok risiko sebesar 53,8% dengan rata-rata lama hidup 17,3 hari (CI 95%:10,95–23,67) sedangkan pada kelompok pembanding ketahanan hidup 28 hari sebesar 70,6% dengan rata-rata lama hidup 20,4 hari (CI 95% : 14,8–26,0). Uji *log rank* menunjukkan tidak ada perbedaan ketahanan hidup 28 hari antara kelompok pembanding dan kelompok risiko ($p=0,481$)

Pembahasan

Pada penelitian ini terdapat dua kelompok yang dibagi berdasarkan nilai titik potong

prokalsitonin. Berdasarkan analisa ROC *curve* didapatkan titik potongnya adalah 20,475 ng/mL yaitu nilai yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas terbaik dimana nilai AUC 0.816 (0,638–0,993) yang berarti nilai titik potong ini baik karena mendekati nilai 1. Berdasarkan titik potong tersebut kelompok pada penelitian ini dibagi dua yaitu pertama kelompok risiko dengan nilai prokalsitonin 20.475ng/l sebanyak 13 responden dan kedua kelompok pembanding dengan nilai prokalsitonin <20.475 ng/l sebanyak 17 responden.

Pada penelitian ini jumlah seluruh responden laki-laki sebanyak 16 orang (53,3%) dan perempuan 14 orang (46,7%). Jumlah responden laki-laki maupun perempuan pada kedua kelompok hampir sama dimana jumlah responden laki-laki lebih banyak dibanding dengan jumlah responden perempuan. Dengan analisa statistik tidak didapatkan perbedaan signifikan antara jenis kelamin antara kedua kelompok pada penelitian ini ($p=1,000$). Pada penelitian yang dilakukan Saragih. Dkk, pasien VAP lebih banyak pada laki-laki (53,7%) dibandingkan perempuan. Hasil penelitian ini juga tidak jauh berbeda dengan penelitian di Taiwan (66,7%) dan Amerika Serikat (65,8%). Jenis kelamin laki-laki merupakan salah satu faktor risiko terjadinya VAP.⁵³

Rata-rata usia pasien VAP pada penelitian adalah $37,33\pm 1,50$ tahun dengan rentang umur 17–63 tahun. Variabel usia dibagi menjadi ≥ 38 tahun dan < 38 tahun. Pembagian ini berdasarkan kurva ROC. Rata-rata usia antar kelompok dianalisa dengan uji *Continuity Correction* didapatkan *p value* 1.000 ($p>0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna umur antara kelompok risiko dan kelompok pembanding. Jumlah pasien dengan kelompok usia ≥ 38 tahun lebih sedikit dibanding dengan kelompok usia < 38 tahun. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan suatu penelitian, jumlah pasien dengan usia dewasa (19–60 tahun) lebih banyak dibandingkan pasien dengan usia >60 tahun.

Hal ini disebabkan oleh sebagian besar orang dewasa sangat rentan terhadap kelainan sistem pernapasan, kondisi neurologis yang semakin menurun, *acute renal failureshock*, dan sindrom

metabolik.³⁰ Berdasarkan data sistem surveilans ICU Jerman, Krakenhaus Infection Surveilans System (KISS), didapatkan perbedaan insidensi jenis infeksi nosokomial pada berbagai tipe ruang rawat ICU, salah satu jenis infeksi yang paling sering terjadi di ICU pada usia dewasa adalah pneumonia dibanding dengan pada anak (jenis yang paling sering adalah penyakit sistemik). Hal ini dikaitkan dengan seringnya pasien ICU usia dewasa yang masuk karena gangguan pada sistem pernapasan dan memerlukan bantuan ventilator mekanik.⁶¹

Pada variabel pekerjaan, data dianalisis dengan uji *Chi Square* didapatkan kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pekerjaan antara kelompok risiko dan kelompok pembanding ($p=0,325$). Sedangkan pada variabel pendidikan, data diuji dengan *Fisher's Exact Test*, didapatkan tidak ada perbedaan bermakna pendidikan antara kelompok risiko dan kelompok pembanding ($p = 0,290$).

VAP merupakan infeksi nosokomial kedua tersering dan menempati urutan pertama penyebab kematian akibat infeksi nosokomial pada pasien di ICU. Penelitian terbesar di Amerika Serikat dengan data lebih dari 9000 pasien menemukan bahwa VAP terjadi pada 9,3% penderita yang menggunakan ventilasi mekanis lebih dari 24 jam. Penelitian di Eropa menyimpulkan bahwa ventilasi mekanik dapat meningkatkan risiko pneumonia 3 kali lipat dibandingkan penderita tanpa ventilator, sedangkan di Amerika dilaporkan 24 kali lipat.^{22,23}

Angka kematian VAP di ICU dilaporkan sebesar 24 hingga 76% dari berbagai lembaga penelitian. Pasien dengan ventilator mekanik yang mengalami VAP di ICU memiliki risiko 2 hingga 10 kali lipat berisiko tinggi mengalami kematian dibanding dengan pasien tanpa pneumonia.²³ Angka kejadian VAP pada pasien yang dirawat di Unit Perawatan Intensif RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang adalah 44,7 %, dengan angka mortalitas 36,6%. Penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh seorang peneliti, dimana angka kejadian VAP di RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang sejak bulan Juli 2011 sampai 13,2

Pasien pascapembedahan memiliki risiko lebih tinggi terkena VAP. Penelitian lainnya pada pasien dewasa di ICU menunjukkan bahwa pasien pasca pembedahan di ICU lebih banyak terkena VAP dari pada pasien non bedah. VAP pada pasien pasca bedah dikaitkan dengan beberapa kondisi seperti penyakit yang mendasari, kadar albumin preoperatif yang rendah, riwayat merokok, lamanya perawatan preoperatif dan prosedur operasi yang lama. Tidak semua pasien pasca operasi dengan ventilator mekanik di ICU memiliki risiko yang sama untuk terkena VAP karena hal ini di pengaruhi oleh lokasi dan indikasi operasi. Pasien yang mengalami operasi kardiotoraks dan operasi trauma (biasanya kepala) memiliki risiko lebih besar terkena VAP dibanding dengan operasi pada lokasi tubuh lainnya.⁶²

Banyak penelitian menyatakan bahwa banyak faktor yang memengaruhi tingkat mortalitas pada pasien VAP seperti keganasan, terapi awal yang tidak tepat, bakteremia, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), *acute lung injury* (ALI), syok, sepsis, tingkat keparahan penyakit, dan *sepsis-related organ failure score*. Namun, sangat sulit menentukan penyebab utama terjadinya VAP⁸ Tingginya mortalitas VAP di Indonesia dapat disebabkan oleh rendahnya kesanggupan pasien dalam mendapatkan tata laksana optimal karena keterbatasan dana.⁵³

Karakteristik kultur kuman pada pasien VAP berbeda-beda. Organisme yang paling sering menyebabkan terjadinya VAP yaitu *Pseudomonas* (24,4%), *Staphylococcus aureus* (20,4%), Golongan *Enterobacteriaceae* (14,1%) seperti *Klebsiella* spp, *E. Coli*, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Citrobacter* spp, *Streptococcus* (12,1%), *Hemophilus* (9,8%), *Acinetobacter* (7,9%), *Neisseria*(2,6%), *Stenotrophonas maltophilia* (1,7%), dan penyebab lain (4,7%).⁹ Pada penelitian ini ditemukan 5 jenis spesies dari hasil kultur. *Acinetobacter baumannii* merupakan kuman yang paling banyak ditemukan pada sampel penelitian ini (56,6%). Dari uji *Chi Square* didapatkan kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna hasil kultur kuman antara kelompok risiko dan kelompok pembanding

dimana diperoleh p value=0,718 ($p>0,05$). Serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh seorang peneliti, *Acinetobacter baumannii* (38%) merupakan penyebab VAP yang paling banyak.⁵⁹ Hasil berbeda ditemukan di Taiwan, yang melaporkan bahwa *Pseudomonas aeruginosa* merupakan penyebab VAP paling sering (31%)⁵³

Pneumonia nosokomial (HAP) dan VAP onset cepat terjadi dalam 4 hari pertama masuk RS, biasanya disebabkan oleh bakteri yang sensitif terhadap antibiotik, kecuali bila sebelumnya pernah mendapat antibiotik atau dirawat di RS dalam waktu 90 hari. HAP dan VAP onset lanjut (hari ke-5 atau lebih) lebih mungkin disebabkan oleh patogen MDR yang berkaitan dengan mortalitas dan morbiditas yang tinggi.²⁴

Dari hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh seorang peneliti, VAP onset lambat lebih sering terjadi daripada VAP onset cepat.⁵⁹ Sama dengan hasil penelitian lain VAP onset lambat lebih banyak ditemukan (64,29%).³ Berbeda dengan hasil penelitian ini didapatkan distribusi insiden VAP onset cepat 50% dan VAP onset lambat 50%. Dengan uji *Chi Square* didapatkan kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna onset terjadinya VAP antara kelompok risiko dan kelompok pembanding dimana diperoleh p value=1,000 ($p>0,05$).

Prokalsitonin (PCT) adalah prohormon kalsitonin, berupa peptida yang terdiri atas 116 asam amino yang dilepaskan oleh sel C tiroid dalam keadaan normal dan konsentrasinyasangat rendah ($<0,05$ ng/mL).³⁷ Pada infeksi bakteri yang berat atau sepsis fragmen PCT berakumulasi dalam plasma.³⁹ Pada orang sehat PCT diubah dan tidak ada sisa yang bebas ke aliran darah, karena itu kadar PCT tidak terdeteksi ($<0,1$ ng/mL).⁵¹ Tetapi selama infeksi berat yang bermanifestasi sistemik, kadar PCT dapat meningkat hingga melebihi 100 ng/mL. Berbeda dengan waktu paruh kalsitonin yang hanya 10 menit, PCT memiliki waktu paruh yang panjang yaitu 25–30 jam.³⁸

Konsentrasi PCT berhubungan dengan ringan atau beratnya infeksi, tetapi tidak dipengaruhi

oleh tipe kuman. Prokalsitonin diukur pada serum dengan. Menggunakan pemeriksaan imunoluminometrik. Batas untuk mengetahui pemeriksaan adalah 0,1 ng/mL dengan rentang 1 sampai 1000 ng/mL. Pemeriksaan tidak dipengaruhi antibiotika, sedatif dan agen vasoaktif yang secara umum digunakan di dalam unit perawatan intensif.⁶⁰ Pada infeksi berat, sepsis, kegagalan fungsi organ nilai prokalsitonin meningkat 1–100 ng/mL.⁶⁰

Nilai prokalsitonin semua subjek di analisa dengan kurva ROC untuk mendapatkan nilai *cut off*. Pada penelitian ini didapatkan nilai *cut off* 20.475 ng/mL. Terdapat perbedaan nilai *cut off* dari penelitian sebelumnya. Hal ini disebabkan karena faktor yang mempengaruhi kondisi klinis juga berbeda. Dari tabel 6 dapat dilihat beberapa nilai *cut off* prokalsitonin dan hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

Berdasarkan uji *Chi Square* didapatkan kesimpulan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar prokalsitonin dengan angka mortalitas pasien VAP ($p=0,023$). Kelompok risiko dimana nilai prokalsitoninnya ≥ 20.475 ng/mL memiliki risiko 7,467 x secara signifikan terhadap angka mortalitas pada pasien VAP (RR = 7,467 (CI, 1,400–39,836), $p=0,023$). Hasil penelitian ini sesuai dengan suatu penelitian, nilai prokalsitonin memiliki hubungan yang bermakna pada pasien VAP yang hidup dan meninggal ($p<0,01$).¹⁸ Begitu pula dengan penelitian yang dilakukan oleh seorang peneliti, kadar prokalsitonin pada pasien VAP yang meninggal lebih tinggi dibandingkan dengan yang hidup ($p<0,01$) pada saat pertama kali didiagnosis dan setelah hari ke 7.¹³ Serupa dengan hasil penelitian lainnya, terdapat hubungan yang bermakna antara nilai prokalsitonin dengan angka mortalitas pasien VAP dengan $p<0,001$.³

Dari 30 orang penderita VAP didapatkan penderita hidup sebanyak 19 orang (63,3%) dimana pada kelompok risiko sebanyak 7 orang (53,8%) dan kelompok pembanding sebanyak 12 orang (70,6%) sedangkan kejadian kematian penderita VAP sebanyak 11 orang (36,7%) dimana pada kelompok risiko sebanyak 6 orang

(46,2%) dan kelompok pembanding sebanyak 5 orang (29,4%).

Ketahanan hidup 28 hari kelompok risiko sebesar 53,8% dengan rata-rata lama hidup 17,3 hari (CI 95%:10,95–23,67) sedangkan pada kelompok pembanding ketahanan hidup 28 hari sebesar 70,6% dengan rata-rata lama hidup 20,4 hari (CI 95%:14,8–26,0). Uji *log rank* menunjukkan tidak ada perbedaan ketahanan hidup 28 hari antara kelompok pembanding dan kelompok risiko ($p=0,481$). Hal ini berarti kelompok pembanding dengan nilai prokalsitonin $<20,475\text{ng/m}$ memiliki responden dengan ketahanan hidup 28 hari lebih banyak dibandingkan kelompok risiko dengan nilai prokalsitonin $\geq 20,475\text{ng/l}$ dengan rata-rata lama hidup kelompok risiko lebih pendek dibanding dengan kelompok pembanding. Namun, bila dibandingkan secara statistik ketahanan hidup 28 hari kedua kelompok tidak berbeda.

Simpulan

Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar prokalsitonin dengan angka mortalitas pasien VAP dimana diperoleh $p\text{ value} = 0,023$ ($<0,05$). Nilai RR nilai prokalsitonin terhadap angka mortalitas adalah 7,467 yang berarti kelompok risiko 7,467 x lebih berisiko secara signifikan terhadap angka mortalitas pada pasien VAP ($p=0,023$).

Daftar Pustaka

1. Keyt H, Faverio P, Restrepo MI. Prevention of ventilator associated pneumonia in the intensive care unit: A review of the clinically relevant recent advancements. *Indian J Med Res.* 2014 Jun; 139: 814–21.
2. SARI Working Group. Guidelines for the prevention of ventilator associated pneumonia in adults in Ireland. 2011 February: 6–22.
3. Halim AAE, Attia A, Zytoun T, Salah HE. The Diagnostic and Prognostic Value of Serum Procalcitonin among Ventilator Associated Pneumonia Patients. *Open Journal of Respiratory Disease* 2013; 3: 73–8.
4. Afifi MH, Elhendy AA, Eltaweel MM, Soliman NM, Elfeky EM, Salama AE. Biomarker predictors of survival in patients with ventilator associated pneumonia. *Menoufia Medical Journal* 2015; 28: 254–8.
5. Wagh H, Acharya D. Ventilator Associated Pneumonia - an Overview. *BJMP* 2009; 2 (2) 16–9.
6. Tanriverdi H, Tor MM, Kart L, Altin R, Atalay F, Sumbulolu V. Prognostic value of serum procalcitonin and c-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator associated pneumonia. *Annals of Thoracic Medicine* 2015;10: 137–42.
7. Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator associated pneumonia. *Chest* 2006;130: 59–604.
8. Nugraha H, Zulkifli, Puspita Y. Insidensi dan mortality rate kasus ventilator acquired pneumonia di GICU RSUP. Dr.Moh. Hoesin Palembang Periode Juli 2011-Juni 2012 Palembang: Universitas Sriwijaya; 2013.
9. Kalanuria AA, Mirski M, Zai W. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. Baltimore. Department of Anesthesiology / Critical Care Medicine John Hopkins University. *Critical Care.* 2014; 18:208–16.
10. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2005; 340:627–34.
11. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001; 120:2059–093.
12. Povoia P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005;25: 804–12.
13. Hillas G, Vassilakopoulos T, et al. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator associated pneumonia. *European Respiratory Journal* 2010;35: 805–11.
14. Seligman R, Seligman BGS, Teixeira PJZ. Comparing the accuracy of predictors of mortality in ventilator associated pneumonia. *J Bras Pneumol* 2011;37 (4): 495–503
15. Koncoro Hendra, Suta Ida Bagus. Peranan Prokalsitonin Dalam Bidang Pulmonologi. Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Udayana. Denpasar. *J Respir Indo* Vol.35 2015 (3): 194-7

16. Palazzo SJ, Simpson T. Biomarkers for ventilator associated pneumonia: Review of the literature. *Heart Lung* 2011; 40 (4): 293–8.
17. Elkhashab AEA, Swelem RS, Alla AEDA, Hattata EA, Atta MS. Etiological and prognostic values of procalcitonin in hospital acquired pneumonia. *Egyptian Journal of chest diseases and tuberculosis* 2014;63:201–6.
18. El-dib Ayman S., El-Srougy Hesham A. Diagnostic and Prognostic role of procalcitonin in CAP. *ELSEVIER*.2015; 64: 871–5.
19. Jiao J, Wang M, Zhang J, Shen K, Liao X, Zhou X. Procalcitonin as a diagnostic marker of ventilator associated pneumonia in cardiac surgery patients. *Experimental and therapeutic medicine* 2015; 9: 1051–7
20. Azeem AA, Hamdy G, et al. The role of procalcitonin as a guide for the diagnosis, prognosis, and the decision of antibiotic therapy for lower respiratory tract infections. *Egyptian Journal of chest diseases and tuberculosis* 2013; 62: 68–695.
21. Meissner M, Reinhart K. Biomarkers in critically ill patient: Procalcitonin. *Crit Care Clin*. 2011; 27: 253–63.
22. Wirasiti D, Nawas A. Pneumonia pada penderita dengan ventilator di instalasi perawatan intensif. *J resp Ind*. 2006; 26(3):150–58
23. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002; 165: 867–903.
24. PDPI. Pedomannya Diagnosis & Penatalaksanaan Pneumonia Nosokomial di Indonesia. Indah Offset Citra Grafika. Jakarta. 2003; 1–25
25. Ewig E, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care: nosocomial pneumonia. *Thorax* 2002; 57:366–71
26. Rotstein C, Evans G, Born A. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Canadian Journal of Infectious Disease*.2008;19(1):19–53
27. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, et.al. Evidence-based clinical Practice Guideline for the Prevention of ventilation associated pneumonia. *Ann Intern Med*.2004; 141: 305–13.
28. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desemery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med*,2003; 31 (3) :676–82.
29. Kollef MH. The prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*.2004; 32(6): 1396–405.
30. Hunter JD. Ventilator Associated Pneumonia. *Postgrad Med J*.2006; 82 (965): 172–8.
31. Bonten MJM. Ventilator Associated Pneumonia: Preventing in the inevitable. *Healthcare Epidemiology*. 2011; 52: 115–21.
32. Munro N, Ruggiero M. Ventilator associated pneumonia bundle. *AACN Advance Critical Care*. 2014; 25 (2): 163–75.
33. Tan JC, Banzon AG, Ayuyao F, Guia TD. Comparison of CPIS (clinical pulmonary infection score) and Clinical Criteria in the Diagnosis of Ventilator-associated Pneumonia in ICU Complex Patients. *Phil Heart Center J*, 2007; 13 (2):135–8.
34. Fowler RA, Flavin KE, Barr J, Weinacker AB, Parsonnet J, Gould MK. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2003;123 (3) : 835–44.
35. Kalanuria AA, Mirski M, Ziai W. Ventilator associated pneumonia in the ICU. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. 2014; 66–75.
36. Lim WS, Boudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Jeune IL, et.al. British Thoracic Society Guidelines For The Management of Community Acquired Pneumonia in Adults: update 2009. *Thorax*. 2009; 64 (suppl II): 1–55.
37. Cairns C. Procalcitonin. Department of Anaesthetics. University of Kwazulu Natal. 2010: 3–24.
38. Gilbert DN. Use of Plasma Procalcitonin

- Levels as an Adjunct to Clinical Microbiology. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010; 48 (7): 2325–9.
39. Aabenhus R, Jensen JUS. Procalcitonin - Guided antibiotic treatment of respiratory tract infection in primary care setting: are we there yet? *Prim Care Respir J*. 2011; 20 (4): 360–7.
 40. Irwin AD, Carrol ED. Procalcitonin. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011; 96: 228–33.
 41. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011;9: 107–16.
 42. Schuetz P, Christ CM, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infection- hope for hype? *Swiss Med Wkly*. 2009; 139: 318–26.
 43. Kosanke R, Beier W, Lipecky R, Meisner M. Clinical Benefits of Procalcitonin. *Tannafos*. 2008; 7:14–8.
 44. Christ CM, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Mledinger D, Huber P, et.al. Procalcitonin Guidance of Antibiotics Therapy in Community Acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 84–3.
 45. Christ CM, Opal SM. Clinical Review: The Role of Biomarkers in the Diagnosis and Management of Community Acquired pneumonia. *Critical care*. 2010;14: 203–14
 46. Summah H, Qu JM. Biomarkers: A Definite Plus in Pneumonia. *Mediator of Inflammation*. 2009:1–9
 47. Mandell LA, Wunderik RG, Arzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et.al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society Consensus Guidelines on The Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *CID*. 2007; 44: 27–72.
 48. Rumende CM, Mahdi D. Role of combined procalcitonin and Lipopolysaccharide-Binding Protein as prognostic markers of mortality in patients with Ventilator Associated Pneumonia. *The Indonesian Journal of Internal Medicine*. 2013; 45 (2): 89–93.
 49. Pande R. ICU Protocols: Ventilator – Associated Pneumonia. 2012; 11:85–91.
 50. Meissner M. Update on Procalcitonin Measurements. *Annals of Laboratory Medicine* 2014; 34: 263–73.
 51. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et.al. Procalcitonin Kinetic as a Prognostic Marker of Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 48–53.
 52. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et.al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31: 356–62.
 53. Saragih RJ, Amin Z, Sedono R, Pitoyo CW, Rumende CM. Prediktor Mortalitas Pasien dengan Ventilator-Associated Pneumonia di RS Cipto Mangunkusumo. *Jurnal Kedokteran Indonesia*. 2014; 2(2): 323–30.
 54. Ekasari D, Puspita Y, Irwanto FH. Efektivitas pemakaian pipa endotrakeal dengan drainase sekret subglotik terhadap pencegahan *ventilator associated pneumonia*. Palembang: Universitas Sriwijaya; 2016.
 55. Kulkarni VN, Putta SD, Putta MV. Evaluation of usefulness of quantitative estimation of procalcitonin in diagnosis of bacterial sepsis. *International Journal of Scientific Research*. 2016; 747–9.
 56. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ, Chastre J, Craig WA, Fagon JY, et.al. Guidelines for the management of adult with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 388–416.
 57. Truscott, Wava, 2009, Importance of oral care in the prevention of VAP. Available from: <http://www.hponline.com/inside/2009-05/0905-InfectProtect.html>. Diunduh tanggal 09 Januari 2016.
 58. University of Virginia, 2003, Pneumonia Available from: <http://www.meded.virginia.edu/courses/rad/cxr/pathology3chesthtml> Diunduh tanggal 09 Januari 2016
 59. Su LX, Meng K, Zhang X, Wang HJ, Yan P, Jia YH, et.al. Diagnosing Ventilator associated pneumonia in critically ill patients with sepsis. *AJCC*. 2012; 21: 110–6.
 60. Buchori, Prihatini. Diagnosis

- sepsismenggunakan prokalsitonin. Indonesian Journal of clinical pathology and medical laboratory. 2006; 12: 131–7
61. Wiryana M, 2007. Ventilator association pneumonia. Available from: <http://ejournal.unud.ac.id/abstrak/ventilator%20associated%20pneumonia.pdf>. Diunduh tanggal 10 Juni 2016.
62. Clare M., Hopper K, 2005. Mechanical ventilation: indications, goals, and prognosis. Available from: www.vetfolio.com/monitoring-and-nursing/mechanical-ventilation-ventilator-settings-patient-management-and-nursing-care. Diunduh tanggal 10 Juni 2016.