

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Delirium merupakan suatu gangguan atensi dan fungsi kognitif global akut yang cukup sering terjadi pada lanjut usia (Inouye *et al.*, 2017). Angka kejadian delirium pada saat masuk perawatan di rumah sakit bervariasi, berkisar antara 10-31% (Siddiqi *et al.*, 2006). Penelitian di ruang rawat intensif RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung mendapatkan kejadian delirium sebesar 37% dengan lanjut usia sebagai faktor risiko utama (Adiwinata *et al.*, 2016), sedangkan di ruang rawat akut geriatri RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo tahun 2004 didapatkan prevalensi delirium sebesar 23% (Soejono, 2014). Gibb *et al.* (2020) mendapatkan kejadian delirium sebesar 23%. Delirium meningkatkan lama rawat, angka ketergantungan, morbiditas, dan mortalitas (Inouye *et al.*, 2017; Mietani *et al.*, 2019). Metaanalisis oleh Siddiqi *et al.* (2006) mendapatkan angka mortalitas antara 14,5-37%. Prevalensi delirium lebih tinggi pada pasien yang meninggal dalam perawatan dibandingkan pasien yang selamat. Delirium saat perawatan merupakan prediktor independen mortalitas 1 tahun (Aliberti *et al.*, 2015). Durasi delirium berhubungan dengan disabilitas fungsional jangka panjang dan gangguan kognitif (Tsuruta *et al.*, 2016).

Delirium terjadi karena interaksi antara faktor predisposisi yang menentukan kerentanan pasien dengan faktor pencetus. Faktor predisposisi yang berperan antara lain gangguan kognitif atau demensia, riwayat delirium sebelumnya, usia lebih dari 70 tahun, memiliki penyakit dasar yang berat atau banyak penyakit, gangguan status fungsional, depresi, riwayat stroke, dan gangguan penglihatan atau pendengaran. Pasien yang memiliki tingkat kerentanan yang tinggi akan mudah mengalami delirium akibat pencetus yang ringan saja. Berbagai hal yang dapat menjadi faktor pencetus di

antaranya infeksi, gangguan metabolik dan elektrolit, pembedahan, pemakaian kateter, dehidrasi, dan penggunaan obat-obat tertentu (Inouye *et al.*, 2017).

Infeksi merupakan salah satu pencetus delirium tersering (George *et al.*, 1997). Pneumonia merupakan infeksi yang paling banyak dijumpai dan merupakan penyebab rawat inap dan kematian yang utama pada lanjut usia. Kejadian delirium selama perawatan pada pasien pneumonia sekitar 31% (Aliberti *et al.*, 2015). Angka mortalitas selama perawatan berkisar 6-26%. Pasien pneumonia lanjut usia yang mengalami delirium memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi. Penelitian menunjukkan delirium merupakan prediktor mortalitas pada pasien pneumonia berusia lanjut (Pieralli *et al.*, 2014).

Proses menua menyebabkan seseorang menjadi lebih rentan terhadap infeksi, antara lain karena disregulasi sistem imun pada penuaan (imunosenesens). Respons stres terkait penyakit berat akan mengaktifasi sistem imun. Terjadi peningkatan aktivitas aksis hipotalamus-hipofise-adrenal dengan hiperkortisolisme serta pelepasan sitokin serebral (Inouye *et al.*, 2017). Respons inflamasi sistemik memicu kaskade neuroinflamasi lokal di otak dan menyebabkan aktivasi endotel, gangguan aliran darah, apoptosis neuron, serta disfungsi neurotransmiter. Neuroinflamasi menyebabkan overaktivasi mikroglia, menimbulkan respons neurotoksik dan kerusakan neuron.

Pada kondisi inflamasi sistemik neutrofil akan mengaktifasi sel endotel sawar darah otak, melintasinya, dan melepaskan *reactive oxygen species (ROS)* dan protease, yang akan menyebabkan destruksi susunan sel endotel. Terganggunya sawar darah otak akan meningkatkan transpor sitokin ke otak. Sitokin-sitokin ini akan mengaktifkan mikroglia yang memproduksi marker inflamasi dan *reactive oxygen species (ROS)* (Cerejeira *et al.*, 2010; Tsuruta *et al.*, 2016). Terbentuknya ROS oleh

neutrofil dan mikroglia menimbulkan stres oksidatif yang berujung pada kerusakan neuron dan apoptosis (Egberts *et al.*, 2017). Disfungsi endotel akan menyebabkan gangguan aliran darah dan pelepasan berbagai mediator biokimia sehingga timbul delirium (McNeil *et al.*, 2019). Penelitian menggunakan *CT scan* atau *MRI* menunjukkan adanya lesi atau abnormalitas struktur otak pada delirium (Inouye *et al.*, 2017). Perubahan struktural dan fungsional sawar darah otak meningkatkan sinyal inflamasi. Derajat aktivasi endotel vaskular dan sel perivaskular berkorelasi dengan derajat inflamasi sistemik (MacLulich *et al.*, 2008).

C-reactive protein (CRP) merupakan salah satu marker inflamasi yang sudah lama dikenal. Protein ini merupakan protein fase akut yang disintesis di hati dan dilepaskan melalui stimulasi interleukin 6 (IL-6) dan sitokin proinflamasi lainnya. *High sensitivity CRP* (hs-CRP) merupakan pemeriksaan yang dapat mengukur konsentrasi CRP yang sangat rendah sehingga lebih sensitif. Beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan kadar CRP pada pasien yang mengalami delirium. Peningkatan CRP berhubungan bermakna dengan terganggunya autoregulasi serebrovaskular berupa hipoperfusi atau hiperperfusi serebral (Pfister *et al.*, 2008).

Penelitian Dillon *et al.* (2017) mendukung hipotesis yang menyebutkan proses inflamasi sistemik dan peningkatan permeabilitas sawar darah otak menyebabkan neuroinflamasi dan *injury* neuron pada delirium. Terdapat hubungan antara peningkatan kadar CRP dengan kejadian delirium pada pasien pascaoperasi dan sepsis (Simone *et al.*, 2011; Ayob *et al.*, 2019; Dillon *et al.*, 2017; Xiang *et al.*, 2017). Pfister *et al.* (2008) menemukan delirium pada kondisi sepsis berhubungan secara bermakna dengan kadar CRP, *S 100 Beta* (S100B), dan kortisol. Terdapat hubungan antara tingginya kadar CRP dengan semakin singkatnya durasi bebas delirium yang diamati selama 12 hari. Penelitian ini menunjukkan inflamasi berhubungan

independen dengan delirium (McGrane *et al.*, 2011). Penelitian Vasunilashorn *et al.* (2017) pada pasien pascaoperasi mendapatkan hubungan antara kadar CRP dengan keparahan delirium.

Phosphorylated neurofilament heavy subunit (pNF-H) adalah bentuk terfosforilasi dari neurofilamen subunit NF-H berat molekul tinggi (Shaw *et al.*, 2015). Protein ini merupakan struktur utama akson susunan saraf pusat yang tidak terdeteksi di darah pada kondisi normal. Terdeteksinya pNF-H menunjukkan kerusakan neuron (akson) pada pasien delirium (Mietani *et al.*, 2019). Peningkatan dua kali lipat kadar pNF-H plasma berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas dua kali lipat pada pasien *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS), di mana terjadi kerusakan akson motor neuron (Boylan *et al.*, 2015).

Penelitian Mietani *et al.* (2019) terhadap pasien yang mengalami delirium pascaoperasi menunjukkan peningkatan kadar pNF-H pada delirium sedang dan berat dan kadar pNF-H berkorelasi dengan keparahan klinis delirium. Kadar pNF-H positif didapatkan pada 30 dari 41 (73%) pasien yang mengalami delirium pascaoperasi dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 56% dan 90%. Inoue *et al.* (2017) menemukan kadar pNF-H serum berkorelasi linier dengan keparahan delirium secara klinis.

Protein *S100 Beta* (S100B) merupakan suatu protein terikat kalsium yang terutama ditemukan pada astrosit dan tipe sel glia lainnya seperti oligodendrosit, sel Schwann, sel ependymal, sel Muller retina, dan sel glia enterik. Protein ini terdeteksi pada ekstrak otak namun tidak ada pada jaringan non-neural (Michetti *et al.*, 2019). *S100 Beta* menunjukkan efek neurotropik pada konsentrasi fisiologis, atau neurotoksik pada konsentrasi yang lebih tinggi. Protein ini merupakan marker aktivasi astrosit melalui interaksi dengan *receptor for advanced glycation end product* (RAGE)

(Sedaghat *et al.*, 2008). Kadar S100B meningkat di darah dan cairan serebrospinal apabila terjadi gangguan integritas astrosit, membran sel Schwann, atau peningkatan permeabilitas sawar darah otak. Peningkatan kadar S100B berhubungan dengan kejadian delirium pada pasien pascaoperasi abdomen, jantung, fraktur panggul, dan pada sepsis (Chu *et al.*, 2011). Penelitian menunjukkan hubungan antara kejadian delirium dengan kadar S100B dan kortisol. Kadar S100B juga didapatkan lebih tinggi secara bermakna pada pasien yang tidak selamat (Pfister *et al.*, 2008).

Kadar S100B yang tinggi ditemukan pada pasien sangat tua dengan gangguan kognitif dan infeksi serta mengalami delirium dibandingkan tanpa delirium (van Munster *et al.*, 2010). Kadar S100B darah dan cairan serebrospinal digunakan sebagai biomarker untuk kerusakan otak akut akibat penyakit serebrovaskular atau trauma (Michetti *et al.*, 2019). Penelitian Khan *et al.* (2013) mendapatkan potensi S100B sebagai biomarker durasi delirium pada pasien kritis. Penelitian Sugi (2016) tidak mendapatkan adanya korelasi yang bermakna antara kadar S100B dengan tingkat keparahan delirium yang dinilai dengan skor *Memorial Delirium Assessment Scale* (MDAS).

Marker inflamasi lain yang dapat digunakan untuk mengetahui proses inflamasi akut adalah rasio neutrofil dengan limfosit. Rasio neutrofil limfosit (RNL) merupakan pemeriksaan yang murah dan mudah didapatkan, dan dapat digunakan sebagai marker inflamasi dan stres oksidatif (Kulaksizoglu *et al.*, 2016). Patofisiologi delirium melibatkan inflamasi dan stres oksidatif. Nilai RNL merupakan marker inflamasi dan stres oksidatif yang dapat dihitung berdasarkan hasil hitung jenis leukosit yang sudah rutin dilakukan (Kulaksizoglu *et al.*, 2016). Nilai RNL yang tinggi merupakan prediktor keparahan dan buruknya prognosis pada berbagai penyakit. Makin berat inflamasi nilai RNL semakin tinggi. Pada kondisi inflamasi dan

infeksi berat yang mengalami perbaikan, terjadi penurunan jumlah neutrofil dan peningkatan jumlah limfosit. Rasio neutrofil limfosit merupakan keseimbangan antara neutrofil dan limfosit, dan kombinasi keduanya dapat menjadi marker sistem imun (Zahorec, 2001).

Peningkatan RNL menunjukkan kemungkinan penurunan cadangan fisiologis dalam respons terhadap kondisi inflamasi. Neutrofilia (>90%) dan limfositopenia (<5%) yang persisten (5-7 hari) merupakan prediktor terjadinya sindrom kegagalan multiorgan (Zahorec, 2001). Egbert *et al.* (2017) mendapatkan rasio neutrofil limfosit yang lebih tinggi pada pasien lanjut usia dengan penyakit akut yang dirawat di unit perawatan geriatri. Penelitian tersebut juga mendapatkan nilai RNL yang lebih tinggi pada lanjut usia delirium dibandingkan dengan non-delirium.

Tingkat keparahan delirium dapat dinilai dengan menggunakan beberapa instrumen, di antaranya *Memorial Delirium Assessment Scale* (MDAS). *Memorial Delirium Assessment Scale* merupakan instrumen yang sering digunakan dalam menilai derajat keparahan delirium, dan memiliki reliabilitas serta validitas yang baik. Penelitian Kuswardhani *et al.* (2017) memakai MDAS mendapatkan 48,3% subjek mengalami delirium ringan, 25% delirium sedang, dan 26,7% delirium berat dari total 60 pasien lanjut usia dengan infeksi di RSUP Sanglah Bali.

Perjalanan delirium bervariasi, sebagian pulih dalam hitungan hari, ada yang masih menetap saat pasien pulang rawatan, 1 bulan, bahkan sampai lebih dari 6 bulan. Kondisi ini dikenal dengan delirium persisten. Delirium persisten berkaitan dengan *outcome* fungsional yang buruk dan meningkatnya mortalitas (Lee *et al.*, 2011; Kiely *et al.*, 2009).

Belum ada definisi baku mengenai delirium persisten. Beberapa peneliti menggunakan kriteria yang berbeda-beda. Tinjauan sistematis oleh Cole *et al.* (2008)

mendapatkan proporsi delirium persisten 44,7% saat pulang perawatan, 32,8% pada 1 bulan, 25,6% pada 3 bulan, dan 21% pada 6 bulan setelah terdiagnosis. Penelitian Lee *et al.* (2011) terhadap pasien lanjut usia pascaoperasi fraktur panggul mendapatkan kejadian delirium persisten (> 4 minggu) sebesar 20% (14 dari 70 pasien), dengan total kejadian 6% dari 232 pasien. Penelitian pendahuluan di RSUP dr. M Djamil menunjukkan 7 dari 15 pasien dengan delirium masih mengalami delirium saat pulang perawatan.

Belum ditemukan penelitian yang menghubungkan kadar biomarker tertentu dengan kejadian delirium persisten. Penelitian mengenai hubungan biomarker dengan tingkat keparahan delirium juga menunjukkan hasil yang bervariasi pada berbagai penelitian, dengan subjek pasien yang mengalami delirium pascaoperasi. Berdasarkan latar belakang tersebut penelitian ini dilakukan untuk mengetahui peranan marker inflamasi CRP dan RNL dalam memprediksi terjadinya persistensi dan keparahan delirium pada pasien lanjut usia dengan infeksi pneumonia. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan kadar S100B dan pNF-H untuk mengetahui sejauh mana tingkat kerusakan neuron, dan peranannya dalam memprediksi persistensi dan keparahan delirium. Delirium digolongkan persisten apabila kesadaran pasien belum komposmentis pada saat pulang perawatan, dan dilakukan penilaian ulang setelah 4 minggu. Keparahan delirium dinilai dengan menggunakan skor MDAS.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar hs-CRP pada berbagai tingkat keparahan delirium?

2. Apakah terdapat perbedaan kadar pNF-H pada berbagai tingkat keparahan delirium?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar S100B pada berbagai tingkat keparahan delirium?
4. Apakah terdapat perbedaan RNL pada berbagai tingkat keparahan delirium?
5. Apakah terdapat hubungan antara kadar hs-CRP dengan persistensi delirium?
6. Apakah terdapat hubungan antara kadar pNF-H dengan persistensi delirium?
7. Apakah terdapat hubungan antara kadar S100B dengan persistensi delirium?
8. Apakah terdapat hubungan antara RNL dengan persistensi delirium?
9. Apakah terdapat hubungan antara tingkat keparahan dengan persistensi delirium?

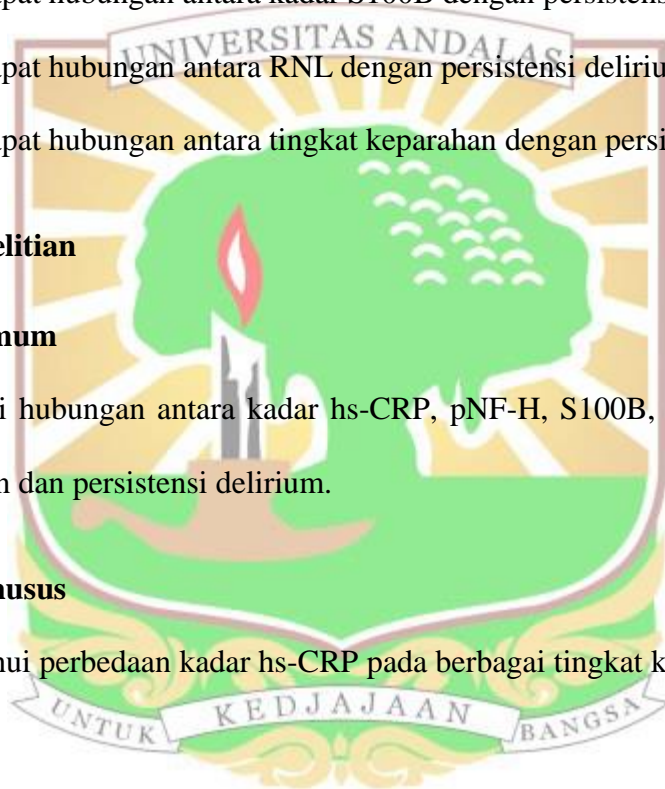
1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar hs-CRP, pNF-H, S100B, dan RNL dengan tingkat keparahan dan persistensi delirium.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan kadar hs-CRP pada berbagai tingkat keparahan delirium.
2. Mengetahui perbedaan kadar pNF-H pada berbagai tingkat keparahan delirium.
3. Mengetahui perbedaan kadar S100B pada berbagai tingkat keparahan delirium.
4. Mengetahui perbedaan RNL pada berbagai tingkat keparahan delirium.
5. Mengetahui hubungan antara kadar hs-CRP dengan persistensi delirium.
6. Mengetahui hubungan antara kadar pNF-H dengan persistensi delirium.
7. Mengetahui hubungan antara kadar S100B dengan persistensi delirium.
8. Mengetahui hubungan antara RNL dengan persistensi delirium.



9. Mengetahui hubungan antara tingkat keparahan dengan persistensi delirium.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Keilmuan: Hasil penelitian ini diharapkan akan menambah informasi/data mengenai hubungan antara kadar hs-CRP, pNF-H, S100B, dan RNL dengan tingkat keparahan dan persistensi delirium.
2. Manfaat Aplikatif: Hasil penelitian ini dapat digunakan oleh praktisi kesehatan. Dengan diketahuinya hubungan kadar hs-CRP, pNF-H, S100B, dan RNL dengan tingkat keparahan dan persistensi delirium, diharapkan dapat menjadi alternatif pemeriksaan pada pasien delirium untuk tatalaksana yang lebih optimal.

