

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pneumonia merupakan infeksi pada parenkim paru yang disebabkan oleh berbagai mikroorganisme seperti bakteri, virus, dan jamur. Saat ini ada tiga klasifikasi pneumonia yaitu *community acquired pneumonia* (CAP) atau pneumonia komunitas, *hospital acquired pneumonia* (HAP), dan *ventilator acquired pneumonia* (VAP). Pneumonia komunitas merupakan pneumonia yang didapat diluar rumah sakit dan yang paling sering terjadi.<sup>1,2</sup> Dari penelitian Burnham *et al* (2017) di New York, pneumonia komunitas merupakan pneumonia yang paling sering terjadi yaitu 54,3% dari total kasus pneumonia.<sup>3</sup> Sementara dari penelitian Azmi *et al* (2016) di Filipina, Indonesia dan Malaysia, angka kejadian pneumonia komunitas per 100.000 penduduk adalah 14.245, lebih tinggi dibandingkan angka kejadian HAP yang hanya 5615 kasus.<sup>4</sup>

Pneumonia merupakan salah satu penyakit penyebab utama kematian di seluruh dunia. *The World Health Organization* (WHO) tahun 2019 melaporkan bahwa sekitar 2.6 juta dari 55.4 juta kematian di dunia disebabkan oleh pneumonia dan menduduki peringkat keempat penyebab kematian di seluruh dunia dan peringkat pertama penyebab kematian akibat penyakit menular di seluruh dunia.<sup>5</sup> Sebuah studi yang dilakukan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) menemukan bahwa pneumonia komunitas menjadi penyebab kematian kedelapan di Amerika Serikat dan penyebab kematian ketujuh di

Kanada.<sup>6</sup> Dari data *Community-Acquired Pneumonia Organization* (CAPO) yang dirumuskan berdasarkan insiden di 16 negara di 3 wilayah yang berbeda, yaitu Amerika Serikat / Kanada, Eropa, dan Amerika Latin, ditemukan bahwa tingkat kematian di wilayah ini masing-masing adalah 7,3%, 9,1%, dan 13,3%.<sup>7</sup>

Dari penelitian Azmi *et al* (2016) didapatkan angka kejadian pneumonia komunitas di Filipina, Indonesia dan Malaysia masing-masing 14.245, 988, 420 per 100.000 pasien yang dirawat. Mortalitas bervariasi antara 1,4% - 4,2 % dan biaya yang dikeluarkan selama perawatan antara USD 245 – USD 1208.<sup>4</sup> Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi pneumonia di Indonesia mencapai 4.5%. Data Riskesdas tahun 2018, prevalensi pneumonia di Indonesia menurun menjadi 4% dan untuk daerah Sumatera Barat prevalensi dibawah data nasional yaitu 3,2%.<sup>8,9</sup> Sedangkan di RSUP Dr. M. Djamil sendiri tercatat 3568 kasus pneumonia dari tahun 2018 sampai 2021.<sup>10</sup>

*Gold standard* dalam penegakan diagnosis pneumonia komunitas menurut *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)/*American Thoracic Society* (ATS), dan *British Thoracic Society* (BTS) adalah dengan *chest X-ray*. Terdapatnya infiltrat baru atau progresif pada *chest X-ray* merupakan kriteria utama dalam diagnosis pneumonia dan ditambah dengan gejala infeksi saluran napas bagian bawah seperti batuk, demam, sesak nafas dan nyeri dada pleuritik.<sup>2,11</sup>

Manifestasi klinis pneumonia komunitas dapat ringan dan *self-limiting* sampai fatal dan mengancam nyawa. Luasnya tingkat keparahan pneumonia komunitas tergambar dari variasi tingkat kematian yang dilaporkan berbagai penelitian pada keadaan klinis yang berbeda-beda. Penentuan tempat perawatan

yang paling tepat adalah keputusan pertama dan salah satu yang paling penting dalam tatalaksana pneumonia komunitas. Keputusan ini paling baik diambil berdasarkan tingkat keparahan dan prognosis. Pasien dengan risiko komplikasi rendah dan tidak membutuhkan perawatan di rumah sakit akan mengurangi angka rawat inap yang tidak tepat, morbiditas dan biaya. Pada pasien yang membutuhkan rawat inap, tatalaksananya dipengaruhi oleh tingkat keparahan pneumonia komunitas. Tatalaksana tersebut termasuk pemeriksaan mikrobiologi, pemilihan antibiotik empiris, rute pemberian obat, lama pengobatan, dan tingkat perawatan. Identifikasi awal pasien yang memiliki resiko tinggi kematian memungkinkan inisiasi terapi antibiotik yang tepat dan perawatan di unit perawatan intensif.<sup>12</sup>

Pada tahun 2012, kerjasama strategis dibentuk antara *British Thoracic Society* (BTS) dan *NHS Improvement* (NHSI) untuk merancang bundel perawatan sebagai media untuk memberikan perawatan pneumonia komunitas yang lebih baik. Empat elemen dari bundel perawatan pneumonia komunitas tersebut terdiri dari *chest X-ray* dalam 4 jam setelah masuk rumah sakit pada semua pasien dewasa yang dicurigai pneumonia komunitas, penilaian kebutuhan oksigen dan terapi oksigen sesuai *guideline* BTS, penilaian tingkat keparahan dan penentuan waktu pemberian serta penentuan terapi antibiotik yang diberikan berdasarkan tingkat keparahan pneumonia komunitas dalam 4 jam setelah masuk rumah sakit yang disingkat dengan COST (*chest-X ray, oxygen assessment, severity assessment, timely and targeted antibiotic*). Penilaian tingkat keparahan penyakit sejak awal diagnosis dapat menurunkan risiko mortalitas pasien.<sup>13</sup>

Berbagai instrumen telah direkomendasikan untuk menentukan tingkat keparahan dan memprediksi mortalitas pneumonia. Saat ini, instrumen penilaian penyakit seperti sistem skoring dan biomarker dapat menentukan tingkat keparahan dan memprediksi mortalitas pneumonia serta telah direkomendasikan diberbagai *guidelines* pneumonia komunitas.<sup>2,11</sup> Sistem skoring dan biomarker diharapkan dapat menilai berbagai aspek dari *host* dan menilai respon terapi. Saat ini para peneliti semakin banyak melakukan penelitian menggunakan biomarker baik sebagai marker tunggal maupun kombinasi dengan sistem skoring untuk meningkatkan penilaian risiko penyakit, ketepatan diagnosis dan prognosis.<sup>14</sup>

Beberapa sistem skoring telah direkomendasikan dalam menentukan tingkat keparahan pneumonia dan memprediksi mortalitas dalam 30 hari. *Pneumonia Severity Index* (PSI) dan *Confusion, Urea, Respiratory Rate, Blood Pressure, Age Over 65 Years* (CURB-65) merupakan sistem skoring yang sering digunakan dan telah divalidasi penggunaannya.<sup>2</sup> Sistem skor ini masih memiliki berbagai kelemahan. Kelemahan dari PSI adalah memiliki banyak poin pada sistem skoringnya dan sulit untuk menilai keadaan pasien secara cepat dan tepat sehingga dikembangkanlah skor CURB-65 yang lebih sederhana dibanding PSI, akan tetapi menyebabkan sensitivitas untuk memprediksi mortalitas dalam 30 hari berkurang.<sup>2,15</sup> Alavi-Moghaddam *et al* (2013) melaporkan bahwa skor CURB-65 dan PSI sebanding dalam menilai pasien yang membutuhkan rawatan ICU dan memprediksi mortalitas, akan tetapi skor CURB-65 lebih mudah digunakan.<sup>16</sup> Pada skor PSI dan CURB-65 terdapat penilaian klinis yang mengidentifikasi pasien sebagai risiko tinggi, merekomendasikan untuk dirawat inap, walaupun faktanya terdapat persentase signifikan pasien ini dapat dirawat dengan aman di

rumah.<sup>14</sup> Marrie *et al* (2007) dari 13,5% pasien pneumonia komunitas dengan skor PSI kelompok risiko IV – V yang dirawat jalan dengan kriteria tertentu, angka kematian hanya 0,6%.<sup>17</sup>

Liu *et al* (2016) mengembangkan skor CURB-65 yang sebelumnya telah direkomendasikan BTS menjadi *Expanded* CURB-65. Tiga poin yang ditambahkan yaitu, kadar laktat dehidrogenase (LDH), trombositopenia dan hipalbuminemia. Risiko mortalitas skor *Expanded* CURB-65 dibagi menjadi tiga kelompok risiko. Skor 0-2 merupakan kelompok risiko rendah dengan mortalitas dalam 30 hari sebesar 2,57 %, skor 3-4 merupakan kelompok risiko sedang dengan mortalitas dalam 30 hari sebesar 14,89 %, dan skor 5-8 merupakan kelompok risiko tinggi dengan mortalitas dalam 30 hari sebesar 41,76 %.<sup>15</sup> Pada penelitian Shehata *et al* (2017) kelompok risiko ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok risiko *non-severe* jika skor 0-4 dan kelompok risiko *severe* jika skor 5-8.<sup>18</sup>

Pada studi kohort prospektif yang dilakukan Shehata *et al* (2017) di Mesir untuk mengukur nilai prognosis skor *Expanded* CURB-6 disimpulkan bahwa skor ini lebih mudah, objektif dan akurat dalam mengevaluasi tingkat keparahan dan memprediksi mortalitas pneumonia komunitas dibandingkan skor CURB-65 dan PSI.<sup>18</sup> Penelitian lain oleh Efiyanti *et al* (2018) melakukan uji validasi skor *Expanded* CURB-65 sebagai prediktor mortalitas 30 hari pasien pneumonia komunitas di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Penelitian ini menyimpulkan bahwa mortalitas meningkat seiring peningkatan kelompok risiko skor *Expanded* CURB-65.<sup>19</sup>

Biomarker merupakan marker biologis yang dapat dinilai secara akurat dan cepat. *The National Institute of Health Biomarker* tahun 1998 mendefinisikan biomarker sebagai sebuah penanda yang dapat diukur secara objektif dan dapat dievaluasi sebagai indikator proses biologis normal, proses patogen, atau respon farmakologis terhadap intervensi terapeutik.<sup>20</sup> Biomarker mudah diukur, objektif, dan dinamis, yang mencerminkan proses penyakit.<sup>14</sup>

Pada pneumonia, beberapa penelitian telah mengevaluasi peran dari biomarker yang mempunyai berbagai fungsi seperti menilai tingkat keparahan pneumonia dan inisiasi atau menentukan durasi terapi antibiotik. Kebanyakan dari penelitian tersebut difokuskan pada marker inflamasi, dimana dapat mencerminkan interaksi antara mikroorganisme dan *host*. Biomarker tradisional seperti hitung jenis leukosit dan laju endap darah (LED) sudah mulai ditinggalkan karena mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang rendah. Mediator proinflamasi yang sering digunakan yaitu interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, dan *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) akan tetapi sitokin proinflamasi tersebut mempunyai *half-life* yang sangat pendek dan tidak spesifik sebagai suatu proses infeksi. Saat ini biomarker yang sering digunakan secara luas pada pneumonia adalah *C-reactive protein* (CRP) dan *procalcitonin* (PCT). Penelitian terhadap biomarker lain tetap terus dilakukan sampai saat ini untuk menentukan tingkat keparahan dan prognosis pneumonia komunitas.<sup>20</sup>

Berbagai literatur menjelaskan bahwa kekuatan PCT dalam menstratifikasi tingkat morbiditas dan mortalitas sangat terbatas.<sup>21</sup> Dari penelitian Guo *et al* (2018) dilaporkan bahwa kadar inisial CRP dan PCT tidak dapat digunakan dalam memprediksi mortalitas pada pasien pneumonia komunitas, sedangkan

pemeriksaan serialnya memiliki nilai prediksi *moderate* untuk mortalitas.<sup>22</sup> Dari metaanalisis Liu *et al* (2015) didapatkan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 76% dan 64% dalam prediksi mortalitas pasien pneumonia dengan sepsis dimana disimpulkan PCT memiliki kekuatan prognosis yang rendah.<sup>23</sup>

*Adrenomedullin* (ADM), peptida dengan 52 asam amino, adalah kelompok peptida keluarga kalsitonin. *Adrenomedullin* secara luas diekspresikan dan secara intensif disintesis pada organisme yang menderita infeksi berat. *Adrenomedullin* segera berikatan dengan reseptor didekat lokasi produksinya dan memiliki waktu paruh yang pendek. Fragmen prekursor ADM yang lebih stabil, *Mid-Regional pro-Adrenomedulin* (MR-proADM), secara langsung mencerminkan kadar dan aktivitas ADM. *Mid-Regional pro-Adrenomedulin* adalah fragmen yang terdiri dari 48 asam amino yang terpisah dari molekul proADM akhir dengan ratio 1:1 dengan ADM. Waktu paruh MR-proADM lebih panjang dan konsentrasinya di plasma dapat dinilai dalam praktik klinis.<sup>24,25</sup> Secara klinis, MR-proADM lebih umum digunakan karena viabilitasnya yang lebih baik dibanding ADM. Kadar MR-proADM dapat menjadi indikasi infeksi berat sehingga MR-proADM diteliti secara luas sebagai marker prognosis pneumonia komunitas. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa MR-proADM merupakan biomarker yang lebih superior untuk menilai prognosis pada sepsis dan pneumonia dibandingkan marker lain seperti PCT, *soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1* (sTREM-1).<sup>25</sup>

Krüger *et al* (2010) melaporkan bahwa MR-proADM adalah prediktor kematian dalam 28 hari dan 180 hari terbaik pada 728 pasien pneumonia komunitas dibandingkan leukosit, CRP, PCT, *copeptin*, CT-proET-1, dan *Mid-*

*Regional pro-Atrial Natriuretic Peptide* (MR-proANP).<sup>26</sup> Bello *et al* (2012) melaporkan bahwa MR-proADM adalah satu-satunya marker yang bisa memprediksi kematian jangka pendek dan jangka panjang pada 228 pasien pneumonia komunitas yang dirawat diantara marker-marker seperti leukosit, CRP, dan PCT.<sup>27</sup>

Tingginya prevalensi pneumonia komunitas dengan angka mortalitas yang tinggi masih menjadi masalah global. Pemeriksaan biomarker baru terus dikembangkan untuk menilai tingkat keparahan penyakit sehingga dapat membantu pengambilan keputusan terapi dan memprediksi mortalitas pasien pneumonia komunitas. *Mid-Regional pro-Adrenomedullin* serum merupakan biomarker yang valid dalam menilai tingkat keparahan dan memprediksi mortalitas pasien pneumonia komunitas. Berdasarkan latar belakang diatas maka penelitian ini sangat penting dilakukan untuk mengetahui perbedaan kadar *Mid-Regional pro-Adrenomedullin* serum antara kelompok risiko *severe* dengan *non-severe* skor *Expanded CURB-65* pasien pneumonia komunitas.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar *Mid-Regional pro-Adrenomedullin* serum antara kelompok risiko *severe* dengan *non-severe* skor *Expanded CURB-65* pasien pneumonia komunitas.

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar MR-proADM serum pada berbagai kelompok risiko skor *Expanded CURB-65* pasien pneumonia komunitas.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar rerata MR-proADM serum pasien pneumonia komunitas
2. Mengetahui kadar rerata MR-proADM serum pada kelompok risiko *non-severe* skor *Expanded CURB-65* pasien pneumonia komunitas
3. Mengetahui kadar rerata MR-proADM serum pada kelompok risiko *severe* skor *Expanded CURB-65* pasien pneumonia komunitas
4. Mengetahui perbedaan kadar MR-proADM serum antara kelompok risiko *severe* dengan *non-severe* skor *Expanded CURB-65* pasien pneumonia komunitas.

### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang perbedaan kadar MR-proADM serum antara kelompok risiko *severe* dengan *non-severe* skor *Expanded CURB-65* pasien pneumonia komunitas.
2. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data untuk penelitian selanjutnya yang menggunakan kadar MR-proADM serum untuk menentukan tingkat keparahan pneumonia komunitas secara objektif.
3. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai kadar MR-proADM serum pada kelompok risiko *severe* dan *non-severe* skor *Expanded CURB-65* pasien pneumonia komunitas.