

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pneumonia merupakan penyebab utama kematian di dunia dan penyebab kematian paling umum keenam di Amerika Serikat. Pneumonia adalah satu dari penyebab terbanyak infeksi yang membutuhkan perawatan rumah sakit. Lebih dari 1 juta pasien setiap tahun di Amerika Serikat dirawat karena pneumonia dengan perkiraan biaya rawatan adalah 26 juta dolar Amerika. Pneumonia itu sendiri diklasifikasikan menjadi: *Community Acquired Pneumonia* (CAP), *Ventilator Acquired Pneumonia* (VAP), *Healthcare Acquired Pneumonia* (HCAP) dan *Hospitalized Acquired Pneumonia* (HAP).^{1,2}

Community acquired pneumonia saat ini menjadi salah satu permasalahan utama kesehatan di dunia. Pada tahun 2007, sekitar 52.700 orang meninggal dunia akibat penyakit infeksi ini. Pada tahun 2006, sekitar 4,2 juta kunjungan CAP dengan patogen penyebab utama adalah *Streptococcus pneumoniae*. Gibson *et al* (2013) memperkirakan kasus CAP di Uni Eropa sekitar 3,37 juta kasus pertahun dengan angka rawatan sekitar 1 juta kasus. Rozenbaum *et al* (2015) di Belanda menemukan rata-rata insiden CAP 295 kasus per 100.000 populasi per tahun yang menelan biaya 178 juta euro per tahun.^{2,3,4}

Insiden kejadian *Community Acquired Pneumonia* di Indonesia dilaporkan menurut data di RSUD Soetomo Surabaya pada tahun 2012 didapatkan data jumlah pasien CAP dirawat inap sebanyak 477 kasus dengan angka kematian sebesar 9,6 %. Data kasus CAP pada pasien rawat inap tahun 2012 di RSUP Persahabatan sebanyak 417 kasus dengan angka kematian 20,5%. Laporan Rekam Medis RSUP. Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2016 di IRNA non bedah

menyatakan bahwa pneumonia merupakan penyakit terbanyak pertama dan penyebab kematian kedua terbanyak.^{5,6}

Salah satu penyebab tingginya mortalitas dan morbiditas pada pasien CAP adalah sepsis. Florian *et al* (2014) menyatakan bahwa CAP dengan sepsis menempati urutan tertinggi angka mortalitas pada pasien di ICU setelah penyakit jantung koroner. Sousa (2015) *et al* dalam penelitiannya menyatakan sebanyak 56% pasien dengan CAP akan mengalami sepsis.^{7,8}

Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Definisi ini menggantikan definisi sepsis dari tahun 1992 dan 2001. Pada tahun 1992, sepsis didefinisikan adanya infeksi dan dua dari empat kriteria *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) yang terdiri dari demam atau hipotermia, leukositosis atau leukopenia, takipnea, dan takikardia. Pada tahun 2001, sepsis yang disertai dengan disfungsi organ disebut dengan sepsis berat dan saat ini, definisi “sepsis berat” digantikan oleh “sepsis”.^{9,10,11}

Sepsis hingga saat ini masih menjadi masalah kesehatan global. Di Amerika Serikat, pada tahun 2011, insiden sepsis mencapai 700.000 per tahun dengan angka kematian 215.000 tiap tahunnya. Insiden ini diperkirakan meningkat 1,5% setiap tahunnya. Sepsis merupakan penyebab utama kematian pada pasien dengan kondisi kritis dengan tingkat mortalitas mencapai 30%. Phue *et al* (2011) melaporkan bahwa angka kematian akibat sepsis di Asia adalah 44,5% dengan lama rawatan rata-rata di *intensive care unit* (ICU) dan rumah sakit adalah 6 hingga 10 hari sebelum meninggal.^{11,12,13}

Penelitian di Indonesia yang dilakukan di rumah sakit di Yogyakarta ditemukan 631 kasus sepsis pada tahun 2007 dengan angka mortalitas 48,9%. Dari data rekam medik tahun 2014 di RSUP Dr. M. Djamil Padang didapatkan kejadian sepsis di rawat inap Bagian Penyakit

Dalam sebanyak 512 kasus dengan mortalitas 53,9 %. Secara keseluruhan, sepsis memerlukan biaya kesehatan yang besar, yaitu sekitar \$20 miliar atau 5,2% dari seluruh biaya rumah sakit di seluruh Amerika Serikat pada tahun 2011.^{14,15}

Untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas sepsis, *The Surviving Sepsis Campaign* (SSC) diinisiasi pada tahun 2002 yang merupakan kolaborasi dari *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), *The International Sepsis Forum* (ISF), dan *The Society of Critical Care Medicine* (SSCM), pada tahun 2004. SSC mengeluarkan konsensus “*Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*” yang selalu diperbaharui hingga yang terakhir pada tahun 2016. Pada beberapa negara, konsensus ini menjadi standar pelayanan terhadap pasien dengan sepsis.^{11,12,16}

Sepsis seringkali disertai dengan keadaan koagulopati. Aktivasi koagulasi merupakan bagian dari proses hemostasis tubuh dalam mempertahankan keutuhan sistem sirkulasi darah setelah terjadinya kerusakan vaskular.^{9,10} Derajat beratnya koagulopati terkait sepsis bervariasi, mulai dari subklinis yang dideteksi dengan penurunan ringan jumlah trombosit dan pemanjangan *clotting time* hingga bentuk berat koagulopati atau yang dikenal dengan *disseminated intravascular coagulation* (DIC).^{17,18}

Okamoto (2016) *et al* menyatakan bahwa 35% pasien sepsis akan berujung kepada terjadinya DIC. Sungko (2016) *et al* menyatakan dalam penelitiannya terdapat 37% kejadian DIC pada penderita syok sepsis. Beberapa penatalaksanaan yang direkomendasikan pada sepsis dengan DIC tersebut masih dalam perdebatan. Salah satunya adalah mengenai efektivitas anti koagulan dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh sepsis yang disertai dengan DIC.^{19,20}

Disseminated intravascular coagulation merupakan sindrom klinik yang ditandai dengan manifestasi perdarahan atau trombosis akibat aktivasi kaskade pembekuan. Aktivasi kaskade koagulasi ini diinisiasi oleh munculnya faktor jaringan (*tissue factor*), inflamasi sel, kerusakan endotel, dan pelepasan tromboplastin ke sirkulasi sistemik serta perburukan fibrinolisis yang berdampak pada koagulasi sistemik dengan risiko trombosis disertai penurunan faktor prokoagulan dengan risiko perdarahan yang disebabkan oleh keadaan tertentu atau disebut *underlying disease*.^{21,22}

Kejadian DIC dalam suatu studi retrospektif ditemui pada 1 dari 1.000 pasien yang dirawat. Amit N *et al* (2015), pada penelitiannya menemukan penyebab terbanyak DIC adalah sepsis (66.7%) diikuti oleh trauma (10 %), penyakit obstetri (8.3%), keganasan padat (6.7%), serta keganasan hematologi (3.3%). Hal ini sering disebut sebagai penyakit dasar yang merupakan penyebab terjadinya DIC dan sepsis adalah sebagai penyebab terbanyak.²³

Disseminated intravascular coagulation (DIC) pada sepsis ditandai dengan aktivasi intravaskuler sistemik koagulasi, dan kerusakan mikrovaskuler endotel dengan gangguan antikoagulan dan fibrinolisis, yang menyebabkan peningkatan trombosis pada mikrovaskuler. Pada sepsis dengan DIC terdapat gambaran kerusakan vaskuler, yang merupakan faktor penyebab terjadinya kegagalan organ lain, peningkatan generasi trombin, dan adanya deposisi fibrin yang mencetuskan inflamasi dan iskemia, berperan pada kerusakan organ. Suharti *et al* (2014) telah melaporkan bahwa DIC adalah faktor risiko independen terhadap disfungsi organ dan mortalitas pada pasien sepsis. Semerano *et al* (2015) menyatakan DIC merupakan target terapi yang sangat penting pada penatalaksanaan pasien sepsis dan identifikasi dini terjadinya sepsis dengan DIC merupakan prioritas utama.^{24,25}

Manifestasi gangguan hemostasis pada sepsis dengan DIC dapat berupa dua kondisi yang berlawanan yaitu kecenderungan terjadinya perdarahan dan peningkatan risiko trombosis.

Hussain (2008) *et al* menyatakan dalam penelitiannya pada pasien DIC didapatkan kematian akibat trombosis sebanyak 64%. Dengan demikian, trombosis mempunyai peranan penting terhadap komplikasi yang merupakan penyebab utama kematian pada pasien sepsis.^{25,26}

Trombosis merupakan proses pembentukan massa abnormal didalam dinding pembuluh darah, yang berasal dari komponen-komponen darah. Massa abnormal tersebut dinamakan trombus. Patofisiologi terjadinya trombosis dipengaruhi tiga faktor yaitu kelainan dinding pembuluh darah, perubahan aliran darah dan perubahan daya beku darah (hiperkoagulasi).²⁷

Sebagian besar penyebab kematian pada sepsis adalah kegagalan organ multipel. Levi *et al* (2015) menyatakan terdapat hubungan erat antara derajat beratnya disfungsi organ dengan risiko kematian. Mekanisme ini melibatkan deposisi fibrin luas yang menyebabkan sumbatan mikrovaskular, timbulnya eksudat pada jaringan yang kemudian mengganggu oksigenasi, dan gangguan hemostasis mikrovaskular yang terjadi akibat zat-zat vasoaktif seperti, histamin dan prostanoid. Infiltrat selular, terutama netrofil, merusak jaringan secara langsung dengan melepaskan enzim lisosom dan radikal-radikal bebas seperti superoksida. *Tumour necrosis factor alpha* (TNF- α) dan sitokin-sitokin lainnya meningkatkan ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS).^{24,26,28}

Levi *et al* (2015) menyatakan peningkatan risiko trombosis pada pasien sepsis berkaitan dengan adanya perubahan pada jalur koagulasi yang ditandai dengan adanya peningkatan aktivitas koagulasi. Berbagai mediator hemostasis protrombotik yang dapat meningkat pada sepsis diantaranya yaitu fibrinogen, *soluble thrombomodulin*, *soluble tissue factor*, *trombin antitrombin complex* (TAT), *von willebrand factor*, faktor VIII dan *c-reactive protein*.²⁸

Trombin Antitrombin Complex (TAT *complex*) merupakan petanda sensitif pembentukan trombin intravascular. Kadar trombin itu sendiri sampai saat ini belum dapat diperiksa secara langsung. Kehadiran TAT *complex* mengindikasikan aktivasi koagulasi

sehingga dapat menjadi marker atau petanda kejadian thrombosis. Kehadiran TAT *complex* menunjukkan pembentukan trombin dan konsumsi antitrombin yang sedang berlangsung.^{29,30}

Satoshi *et al* (1998) membuktikan terdapat peningkatan aktivasi jalur koagulasi ekstrinsik pada pasien sepsis dan syok sepsis. Pada penelitian ini didapatkan peningkatan *tissue factor*, *protrombin fragmen F1+2*, TAT *complex*, *fibrinopeptida A*, *D-dimer*, dan *antitrombin III*.³¹ Gando *et al* (2003) melakukan penelitian tentang status koagulasi terhadap pasien sepsis dengan DIC *overt* dan DIC *non overt*. Didapatkan peningkatan kadar TAT *complex*, *tissue factor*, *protrombin fragmen F1+2*, TAT *complex*, *fibrinopeptida A*, *D-dimer*, dan *antitrombin III* pada pasien dengan DIC *overt* dibandingkan kelompok DIC *non overt*.³²

Kinasewitz *et al* (2004) membandingkan biomarker inflamasi dan status koagulasi pada pasien sepsis. Pada penelitian ini didapatkan peningkatan kadar D-dimer, TAT *complex*, IL-6, dan pemanjangan *protrombin time*, disimpulkan terdapat hubungan yang erat antara abnormalitas biomarker inflamasi dengan derajat beratnya koagulasi pada pasien sepsis berat dan tidak didapatkan perbedaan derajat koagulasi pada organisme yang menyebabkan terjadinya sepsis.³³

Koyama *et al* (2014) melakukan penelitian tentang koagulopati pada pada fase awal sepsis. Pada penelitian ini didapatkan abnormalitas biomarker hemostasis dan hubungan yang erat dengan terpenuhinya kriteria DIC *overt* dan peningkatan kadar TAT, PAI-1 dan protein C yang merupakan identifikasi awal terhadap koagulopati berat, atau DIC pada fase awal sepsis.³⁴

Tissue factor telah lama diketahui menjadi petanda pratrombosis yang terjadi pada sepsis. Peran *tissue factor* pada patogenesis trombosis pada sepsis sangat kompleks. Kretz *et al* (2010) menyatakan bahwa *tissue factor* merupakan prokoagulan utama pada keadaan gangguan endotel tetapi ketika trombosis terjadi tanpa gangguan endotel menunjukkan bahwa *tissue factor* juga

terekspresi di sel endotel. Szotowski *et al* (2013), menyampaikan bahwa *soluble human tissue factor* dilepaskan dari sel endotel dan menjadi penanda pratorombosis.^{35,36}

Gonzalez *et al* (2004) *et al* menyatakan bahwa didapatkan korelasi positif antara *tissue factor* dengan trombin antitrombin (TAT) dan fragmen protrombin 1 + 2 pada sepsis. Jalur koagulasi yang diawali dengan aktivasi faktor VII oleh *tissue factor* ini membuka peluang baru untuk menjadikannya sebagai target baru dalam terapi sepsis.³⁷

Bagaimanapun, diagnosis awal koagulopati terkait sepsis dan evaluasi derajat keparahannya masih merupakan suatu tantangan. Akhir-akhir ini, kriteria DIC *overt* berdasarkan *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) 2013 merupakan standar diagnostik pada koagulopati berat pada sepsis. Kriteria ISTH untuk DIC *overt* banyak digunakan dan menunjukkan hubungan dengan kegagalan organ dan mortalitas. Kriteria ISTH ini menggunakan penanda global seperti *protrombin time* (PT), jumlah trombosit, *fibrin degradation product* (FDP) dan fibrinogen.²³

Pada dekade terakhir, terdapat peningkatan bukti bahwa inflamasi dan koagulasi memegang peran penting pada patogenesis sepsis. Sitokin pro-inflamasi dihasilkan oleh respon host dalam melawan infeksi merangsang ekspresi *tissue factor* dan menyebabkan aktivasi faktor koagulasi, salah satunya adalah TAT *complex*. Sistem koagulasi yang teraktivasi ini merangsang aktivitas inflamasi melalui reseptor spesifik seperti *protease-activated receptors*.^{24,28}

Milbrandt *et al* (2009) menyimpulkan dari penelitiannya terhadap pasien *community acquired pneumonia* sebanyak 32.5% akan berkembang menjadi sepsis. Selanjutnya pada CAP dengan sepsis tersebut didapatkan peningkatan faktor koagulasi seperti d-dimer 85.6% dan TAT *complex* 56.8%.³⁸

Dengan tingginya kejadian mortalitas dan morbiditas pada CAP serta adanya permasalahan hemostasis yang kompleks pada sepsis dengan kecenderungan terjadinya kondisi protrombotik yang ditandai dengan adanya peningkatan aktivitas koagulasi, maka perlu diteliti lebih lanjut mengenai korelasi *tissue factor* dan trombin dengan skor DIC pada pasien CAP dengan sepsis. Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti menyusun penelitian ini dengan judul korelasi antara *tissue factor* dan trombin dengan skor DIC pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar *tissue factor* dan kadar trombin dengan skor *disseminated intravascular coagulation* pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui korelasi antara kadar *tissue factor* dan kadar trombin dengan skor *disseminated intravascular coagulation* pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis.

1.3.2 Tujuan Khusus :

1. Mengetahui kadar *tissue factor* pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis.
2. Mengetahui kadar trombin pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis.
3. Mengetahui skor *disseminated intravascular coagulation* pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis.
4. Mengetahui korelasi antara kadar *tissue factor* dengan skor DIC pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis.



5. Mengetahui korelasi antara kadar trombin dengan skor *disseminated intravascular coagulation* pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi antara kadar *tissue factor* dan kadar trombin dengan skor *disseminated intravascular coagulation* pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis.
2. Dengan mengetahui korelasi antara kadar *tissue factor* dan kadar trombin dengan skor DIC pada pasien CAP dengan sepsis maka dapat dipertimbangkan pemeriksaan *tissue factor* dan trombin pada pasien CAP dengan sepsis.

