

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Community acquired pneumonia (CAP) adalah infeksi akut parenkim paru yang tidak diperoleh di rumah sakit, fasilitas rawatan jangka panjang (selama 14 hari atau lebih), atau kontak dengan sarana kesehatan.¹ *Community acquired pneumonia* (CAP) ditegakkan dengan gambaran klinis (seperti batuk, demam, sesak nafas) dan pencitraan paru yang biasanya akan nampak infiltrasi baru pada pencitraan paru. Evaluasi awal pada CAP dapat menentukan kebutuhan manajemen perawatan pasien, memprediksi derajat keparahan penyakit dan angka kematian.²

Community acquired pneumonia merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas signifikan pada dewasa meskipun telah banyak kemajuan yang dicapai baik dalam diagnosis maupun pengobatan.³ *The Global Burden of Disease Study* (2013) mengumpulkan data dari 188 negara di dunia melaporkan bahwa infeksi saluran pernafasan bagian bawah merupakan penyebab kematian kedua terbanyak. Angka kematian yang disebabkan CAP bervariasi dari 1% sampai 48 % di Eropa.²

Gibson *et al* (2013) memperkirakan kasus CAP di Uni Eropa sekitar 3,37 juta kasus pertahun dengan angka rawatan sekitar 1 juta kasus.⁴ 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.⁵ Penelitian di Inggris, Finlandia dan Amerika Utara melaporkan insiden CAP antara 5-11 dalam 1000 penduduk dewasa. Angka kejadian pneumonia bervariasi seiring bertambahnya usia yang jauh lebih tinggi pada usia sangat muda dan orang tua. Insiden CAP pada kelompok umur 16-59 tahun

diperkirakan 6 per 1000 populasi, sedangkan kelompok usia lebih sama 60 tahun 34 per 1000 populasi. Insiden CAP yang butuh perawatan di rumah sakit melebihi 1,1 per 1000 populasi dewasa per tahun di Kanada, 2,6 per 1000 penduduk di Spanyol, 2,7 per 1000 penduduk Ohio Amerika Serikat, dan 4 per 1000 penduduk di Pensilvania Amerika Serikat.⁶

Infeksi saluran nafas bagian bawah masih tetap merupakan masalah utama dalam bidang kesehatan, baik di negara yang berkembang maupun negara yang sudah maju. Prevalensi pneumonia di Indonesia pada tahun 2013 adalah sebesar 4,5 %. Pneumonia merupakan salah satu dari 10 besar penyakit rawat inap di rumah sakit dengan proporsi kasus 53,95 % laki-laki dan 46,05 % perempuan. Sedangkan prevalensi pneumonia di Sumatera Barat (2013) adalah 3,1 %. Jumlah kunjungan pengobatan pneumonia di kota Padang mengalami peningkatan dari 5878 kasus (2008) menjadi 8970 kasus (2013).⁷ Laporan Rekam Medis RSUP. Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2016 mendapatkan bahwa pneumonia merupakan penyakit terbanyak pertama dengan penyebab kematian kedua terbanyak.⁸

Inflamasi merupakan respon tubuh terhadap adanya gangguan seperti infeksi, trauma, dan hipersensitivitas. Respon inflamasi bersifat kompleks dan melibatkan berbagai macam mekanisme untuk melawan patogen dan memperbaiki jaringan. Paru-paru merupakan organ vital dalam pertukaran gas sehingga inflamasi yang berlebihan pada paru-paru dapat mengancam nyawa, oleh karena itu dibutuhkan tindakan pertahanan segera dan intens untuk menghilangkan benda asing sedini mungkin. Keseimbangan antara inflamasi dan anti inflamasi sangat penting dalam homeostasis paru. Selama peradangan, berbagai jenis sel inflamasi diaktifkan. Masing-masing melepaskan sitokin dan mediator untuk memodifikasi aktivitas sel inflamasi lainnya.

Inflamasi akut terlihat pada pneumonia dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sedangkan inflamasi kronis terlihat pada asma dan Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK).^{9,10,11}

Respon host terhadap infeksi diyakini berkontribusi menyebabkan kerusakan jaringan. Respon host ini adalah dilepaskannya komponen monosit dan sitokin seperti IL (Interleukin)-1, IL-6 dan TNF- α . TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*) sebagai sitokin proinflamasi utama yang penting dibanding sitokin yang lain dalam pertahanan melawan bakteri, jamur dan parasit. TNF- α diproduksi oleh makrofag, sel B, dan sel Th1. TNF- α meningkatkan ekspresi molekul adhesi vaskular, migrasi dan maturasi sel inflamasi, produksi antibodi, sitokin, dan kemokin.⁹ TNF- α bersama-sama dengan G-CSF dan GM-CSF secara langsung mempengaruhi rekrutmen dan aktivasi leukosit dari sumsum tulang.^{12,13}

TNF- α merupakan protein dengan berat molekul 26 kDa yang dibelah menjadi 17,5 kDa oleh *TNF- α Converting Enzyme* (TACE). TNF- α diproduksi oleh sel mieloid. TNF- α diproduksi sebagai respon awal sitokin pro inflamasi yang dapat menginduksi IL-1 β dan IL-6.¹⁴ Pada fase amplifikasi, sel teraktivasi saat PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) dikenali oleh PRRs (*Pattern Recognition Receptors*) sehingga meningkatkan faktor transkripsi untuk memproduksi sitokin pro inflamasi seperti TNF- α .⁹ Adrian *et al* (1995) menyimpulkan bahwa di antara IL-1, IL-6, dan TNF- α maka TNF- α dapat digunakan sebagai penanda tingkat keparahan pada pneumonia.¹⁵ Menurut Moldoveanu *et al* (2009), TNF- α dan IL-1 β merupakan sitokin pro inflamasi yang paling penting dan menstimulasi presentasi antigen. Ardak *et al* (2017) menyatakan bahwa TNF- α dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan pneumonia pada CAP.¹⁶

Respon fisiologis leukosit pada berbagai peristiwa infeksi ditandai dengan peningkatan jumlah netrofil dan penurunan jumlah limfosit. Netrofil merupakan sel fagosit utama yang direkrut ke tempat infeksi mikroba yang berfungsi dalam mengenali dan mengontrol ekspansi mikroba. Besarnya respon netrofil menunjukkan proses peradangan yang sedang berlangsung. Netrofilia disebabkan oleh demarginasi netrofil, penundaan apoptosis netrofil dan stimulasi sumsum tulang.¹⁰

Fungsi utama limfosit adalah memproduksi anti bodi sebagai respon kekebalan spesifik atau sebagai sel efektor khusus dalam menanggapi antigen yang melekat pada makrofag. Limfosit terdiri dari limfosit T dan limfosit B. limfosit B jumlahnya lebih sedikit dibandingkan limfosit T, hanya sekitar 10-12 % dan berperan dalam reaksi kekebalan humoral yang akan tumbuh menjadi sel plasma untuk membentuk antibodi. Limfosit T umumnya berperan pada inflamasi, aktivasi makrofag dalam fagositosis, aktivasi, dan proliferasi sel B dalam produksi antibodi. Sel T juga berperan dalam pengenalan dan penghancuran sel yang terinfeksi.¹⁷

Infeksi bakteri, terutama yang berat, dapat menimbulkan deplesi pada sejumlah besar limfosit B dan CD4 (*Cluster of differentiation 4*) limfosit T dalam organ limfoid sekunder sehingga menyebabkan penurunan kemampuan untuk melawan infeksi.¹⁸ Ada dua faktor yang mendasari limfositopenia pada keadaan infeksi yaitu perekrutan limfosit dari sirkulasi sistemik menuju jaringan perifer dan proses apoptosis. Apoptosis merupakan faktor dominan penyebab penurunan jumlah sel limfosit yang disebabkan oleh aktifnya jalur intrinsik oleh toksin bakteri dan jalur ekstrinsik oleh TNF- α .³

Respon inflamasi host pada pneumonia mendapat perhatian yang semakin besar dengan semakin banyaknya penanda inflamasi yang digunakan untuk memudahkan

pengambilan keputusan dalam pengobatan serta memperbaiki keakuratan skor keparahan klinis pada pasien CAP.¹⁹ Biomarker lama seperti CRP, hitung jenis leukosit, dan jumlah netrofil masih sering digunakan. Saat ini telah diperkenalkan penanda infeksi baru seperti prokalsitonin, beberapa sitokin, endotelin-1, copeptin dan proadrenomedullin yang menunjukkan hasil yang menjanjikan namun terhambat oleh karena biaya dan ketersediaan sarana.³

Jumlah leukosit memiliki peran penting pada respon inflamasi sistemik terhadap infeksi yaitu jumlah netrofil yang beredar akan meningkat sedangkan jumlah limfosit menurun. Netrofilia dikenal sebagai penanda infeksi namun dokter tidak akrab dengan limfositopenia sebagai biomarker dalam penanganan penyakit infeksi. Menggabungkan kedua parameter ini dianggap logis dan rasio netrofil dan limfosit ini telah diteliti sebagai penanda infeksi pada pasien ICU dengan hasil ditemukan korelasi yang baik dengan tingkat keparahan penyakit.³ Cornelis *et al* (2010) pada penelitian retrospektif menemukan bahwa Rasio Netrofil Limfosit (RNL) terbukti menjadi penanda sederhana dan bahkan lebih baik dalam memprediksi bakterimia daripada parameter rutin seperti sel darah putih dan *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien infeksi.²⁰ Cornelis *et al* (2012) juga menemukan bahwa RNL dapat memprediksi derajat dan prognosis pada pasien CAP.³ Jong *et al* (2016) menyimpulkan bahwa RNL dapat memprediksi derajat dan *outcome* CAP dengan keakuratan yang lebih tinggi dibandingkan dengan penanda infeksi lainnya.²¹ Hasil serupa juga didapatkan oleh Tin *et al* (2017) dimana RNL berguna untuk memperkirakan prognosis CAP pada pasien dewasa. RNL dinilai sebagai marker penanda yang sederhana dan menjanjikan untuk menentukan derajat dan prognosis pneumonia.²² Penelitian di Itali oleh Emmanuela *et al* (2017) juga

menyimpulkan bahwa RNL dapat memprediksi prognosis dan mortalitas pada pasien CAP.²³

Sistem skor untuk menentukan tingkat keparahan pneumonia dan memprediksi mortalitas yang banyak dipakai dan telah divalidasi penggunaannya adalah *Pneumonia Severity Index* (PSI) dan CURB-65 (*confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, age over 65 years*). Shah *et al* (2008) menemukan bahwa PSI lebih sensitif dalam memprediksi rawatan di ICU dibandingkan dengan CURB-65.²⁴ Lake *et al* (2012) menemukan bahwa PSI paling sensitif dalam menilai keparahan CAP.²⁵ Zhang *et al* (2015) melakukan penelitian di Singapura menemukan bahwa PSI terpercaya dalam menentukan stratifikasi dan prediksi mortalitas pada pasien CAP.²⁶ Madhu *et al* (2017) menemukan bahwa PSI paling sensitif dalam memprediksi rawatan ICU (*Intensive Care Unit*) dan kematian pada pasien CAP.²⁷ Namun PSI memiliki kekurangan karena memiliki banyak poin pada sistem skoringnya dan susah untuk menilainya secara cepat dan segera saat penilaian keadaan pasien.²⁸

Teknik baru terus dikembangkan untuk mengetahui mikroba etiologi dan mengklasifikasikan tingkat keparahan, namun CAP tetap menjadi masalah untuk dihadapi. Berbagai biomarker dikembangkan untuk mengidentifikasi tingkat keparahan penyakit, prognosis, serta baru-baru ini biomarker juga digunakan sebagai acuan terapi antibiotik. Untuk itu dibutuhkan biomarker baru yang lebih baik dengan harga murah untuk menekan biaya rawatan.³ RNL dinilai mudah untuk dilakukan dan tidak memerlukan pengujian tambahan sehingga menambah kemampuan kita untuk memprediksi kematian, prognosis, dan tingkat keparahan penyakit.³

Mekanisme molekular yang mendasari infeksi saluran nafas terutama pada pneumonia penting untuk dapat kita pahami untuk merumuskan strategi terapeutik dalam memerangi mikroorganisme terutama pada CAP.¹¹ Adanya peningkatan insiden dan mortalitas akibat CAP maka diperlukan penanda prognosis yang efektif, akurat, mudah, dan murah untuk mendukung penilainya cepat CAP.

Berdasarkan uraian di atas maka dilakukan penelitian tentang korelasi antara kadar TNF- α serum dan Rasio Netrofil Limfosit (RNL) dengan skor *Pneumonia Severity Index* (PSI) pada pasien *Community Acquired Pneumonia* (CAP).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar TNF- α serum dan Rasio Netrofil Limfosit (RNL) dengan skor *Pneumonia Severity Index* (PSI) pada pasien *Community Acquired Pneumonia* (CAP)

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara kadar TNF- α serum dan Rasio Netrofil Limfosit (RNL) dengan skor *Pneumonia Severity Index* (PSI) pada pasien *Community Acquired Pneumonia* (CAP)



1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar TNF- α serum pasien *Community Acquired Pneumonia* (CAP)
2. Mengetahui rerata nilai Rasio Netrofil Limfosit (RNL) pasien *Community Acquired Pneumonia* (CAP)
3. Mengetahui rerata skor *Pneumonia Severity Index* (PSI) pada pasien *Community Acquired Pneumonia* (CAP)
4. Mengetahui korelasi antara kadar TNF- α serum dengan skor *Pneumonia Severity Index* (PSI) pada pasien *Community Acquired Pneumonia* (CAP)
5. Mengetahui korelasi antara Rasio Netrofil Limfosit (RNL) dengan skor *Pneumonia Severity Index* (PSI) pada pasien *Community Acquired Pneumonia* (CAP)

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang kadar TNF- α serum dan Rasio Netrofil Limfosit (RNL) serta korelasinya dengan skor *Pneumonia Severity Index* (PSI) pada pasien *Community Acquired Pneumonia* (CAP).
2. Dengan mengetahui korelasi antara kadar TNF- α serum dan RNL serta korelasinya dengan skor PSI pada pasien CAP, diharapkan pemeriksaan kadar TNF- α serum dan RNL dapat dipertimbangkan sebagai pemeriksaan tambahan dalam mengevaluasi pasien CAP untuk meningkatkan penatalaksanaan pasien.

