

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Community acquired pneumonia (CAP) merupakan pneumonia yang terjadi pada komunitas atau populasi yang tidak dalam perawatan di rumah sakit atau perawatan jangka panjang di fasilitas kesehatan. Angka kesakitan dan kematian yang disebabkan CAP cukup tinggi, menurut *The Global Burden of Disease Studies* tahun 2013 insiden CAP sekitar 1,5 – 14 kasus tiap 1.000 penduduk di seluruh dunia. Angka kematian pasien CAP yang dirawat sekitar 4-18%, bahkan mencapai 50% pada pasien CAP yang dirawat di *intensive care unit* (ICU).^{1,2,3}

Insiden CAP di Amerika Serikat mencapai 5,2 juta orang per tahun dan menyebabkan angka rawatan serta mortalitas yang tinggi hingga menghabiskan biaya 10 miliar dolar Amerika pada tahun 2011. Kasus CAP di Eropa mencapai 3,4 juta kasus pertahun dengan sekitar 1 juta kasus memerlukan rawatan di rumah sakit dan menghabiskan biaya sekitar 5,7 miliar *euro* per tahun. Angka kematian pasien CAP yang dirawat sekitar 10,3-25%.^{4,5,6}

Insiden kejadian pneumonia di Indonesia menurut Riskesdas (2018) sekitar 6,2%. Angka kematian karena pneumonia di Indonesia sekitar 7,6%. Sedangkan prevalensi di Sumatera Barat menurut Riskesdas (2018) sekitar 3,6%. Menurut Laporan Rekam Medis RSUP. Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2016 di IRNA non bedah didapatkan pneumonia merupakan penyakit terbanyak pertama.^{7,8}

Studi oleh Sousa *et al* (2015) menemukan angka kejadian CAP yang kemudian mengalami sepsis mencapai 56%. Studi lain oleh Cecato *et al* (2017) menyatakan tingginya angka mortalitas CAP disebabkan sal: ¹ a oleh sepsis sekitar 25%. Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon *host*

terhadap infeksi. Sepsis menjadi masalah kesehatan umum di seluruh dunia dengan kejadian tahunan sekitar 200 hingga 300 kasus per 100.000 penduduk. Angka mortalitas sepsis sekitar 20% sampai 40%. Menurut *National Center for Health Statistics* tahun 2011 insiden sepsis di Amerika Serikat mengalami kenaikan 7-8% tiap tahun, dari 221 per 100.000 penduduk di tahun 2000 menjadi 377 per 100.000 penduduk tahun 2008. Biaya kesehatan sepsis di Amerika Serikat tahun 2011 menduduki peringkat pertama sekitar 23 miliar dolar Amerika.^{9,10}

Pada sepsis terjadi abnormalitas sistem koagulasi pada sekitar 70% kasus. Abnormalitas koagulasi ini bervariasi dari subklinis berupa terjadi sedikit penurunan jumlah trombosit dan pemanjangan waktu pembekuan hingga bentuk koagulopati berat berupa koagulasi intravaskular diseminata (KID). Respon inflamasi sistemik pada sepsis akan mengaktifasi koagulasi intravaskular sistemik dan kerusakan mikrovaskular endotel dengan gangguan antikoagulan dan fibrinolisis sehingga terjadi peningkatan trombosis mikrovaskular. Adanya pembentukan dan deposisi fibrin intravaskular menyebabkan trombosis mikrovaskular yang menimbulkan iskemia jaringan, dan pada akhirnya terjadi *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS). Gangguan hemostasis mikrovaskular yang terjadi disebabkan zat-zat vasoaktif seperti histamin dan prostanoïd. Sel netrofil yang dihasilkan saat inflamasi merusak jaringan secara langsung dengan melepaskan enzim lisosom dan radikal bebas seperti superoksida.^{11,12,13}

Inflamasi sistemik pada sepsis menyebabkan terbentuknya sitokin pro- inflamasi yang memicu terjadinya peningkatan koagulasi dan penurunan aktivitas fibrinolisis. Kedua hal tersebut diatur oleh *tumor necrosis factor α* (TNF α), interleukin (IL) -1, dan interleukin (IL)-6. Aktivasi koagulasi pada sepsis merupakan peranan dari *tissue factor* (TF). Adanya ekspresi TF pada monosit dan sel endotel memicu aktivasi koagulasi dimulai dengan berikatannya TF dan

faktor VII, sekaligus mengaktivasi faktor VII menjadi faktor VIIa. Ikatan TF/FVIIa mengaktivasi faktor X menjadi faktor Xa. Faktor Xa mengaktivasi protrombin menjadi trombin.^{14,15,16}

Sepsis juga menyebabkan kerusakan pada antikoagulan endogen yang berperan dalam terjadinya hiperkoagulabilitas, diantaranya *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), *activated protein C* (APC) dan antitrombin. Fungsi TFPI normalnya menghambat FXa, dan kompleks TFPI-FXa menghambat TF-FVIIa sehingga tidak terjadi amplikasi koagulasi. Selain itu terjadi degradasi TFPI dan ekspresi TFPI oleh sel endotel vaskuler juga didegradasi oleh plasmin. Pembentukan protein C pada sepsis terhambat dan juga terjadi degradasi serta konsumsi protein C oleh netrofil padahal APC merupakan antikoagulan poten yang juga berefek profibrinolisis dan anti inflamasi. Antitrombin merupakan antikoagulan endogen yang disintesis hati. AT berkerja menghambat trombin, FXa serta kompleks TF-FVIIa dan FIXa.^{17,18}

Berbagai mediator hemostasis protrombik dapat meningkat dan dapat digunakan sebagai *marker* koagulopati pada sepsis diantaranya yaitu *prothrombin fragment 1+2* (F1+2), *thrombin antithrombin complex* (TAT) dan fibrinopeptida A (FPA). Konversi protrombin menjadi trombin merupakan kunci pada koagulasi, dan F1+2 merupakan peptida yang teraktivasi dan dihasilkan selama pembentukan trombin. Saat sistem koagulasi teraktivasi selama kondisi patologis hanya sejumlah kecil protrombin yang bersirkulasi diubah menjadi trombin (< 1%), dan langsung berikatan dengan antitrombin membentuk TAT kompleks. Hal ini menyebabkan pengukuran langsung kadar trombin tidak bisa menggambarkan proses pembentukan trombin secara keseluruhan. Untuk itu pengukuran F1+2 dan TAT dapat dijadikan indikasi peningkatan aktivitas koagulasi berupa adanya pembentukan trombin. Sebagian trombin yang tersisa akan mengaktivasi fibrinogen menjadi fibrin dan peningkatan aktivitas tersebut dapat dilihat melalui peningkatan kadar FPA.^{19,20}

Penelitian oleh Gando *et al* (2009) didapatkan peningkatan F1+2 dan FPA pada pasien sepsis dibandingkan dengan subjek kontrol. Hoppensteadt *et al* (2015) menemukan peningkatan TAT dan F1+2 pada pasien sepsis yang menandakan peningkatan pembentukan trombin. Studi oleh Fadila *et al* (2018) didapatkan peningkatan kadar rata-rata *tissue factor* pada pasien CAP dengan sepsis sekitar $78,76 \pm 21,17$ pg/ml (nilai normal 21.9-49.9 pg/ml) dan kadar TAT *complex* meningkat dengan rata-rata $11,05 \pm 1,89$.^{8,19,20}

Kadar F1+2, TAT kompleks dan FPA dapat dijadikan sebagai *marker* koagulasi pada sepsis, koagulasi intravaskular diseminata, ataupun *deep vein thrombosis* serta dalam menilai efikasi pemberian antikoagulan. Kadar F1+2 dan TAT yang meningkat dapat menggambarkan fase awal trombosis, tapi spesifitas F1+2 untuk trombosis lebih tinggi dibanding TAT sehingga pemeriksaan F1+2 dianggap *marker* paling penting untuk mendeteksi trombosis fase awal. Sedangkan FPA memiliki waktu paruh yang singkat 3-5 menit, antibodi yang digunakan untuk pemeriksaan FPA bereaksi terhadap *N-terminal sequence* pada rantai A α yang berikatan dengan molekul fibrinogen menyebabkan peningkatan palsu kadar FPA, serta dapat ditemukan normal pada 15% kasus trombosis menyebabkan keterbatasan dalam mendeteksi adanya trombosis.^{19,20}

Pencegahan terjadinya KID dapat diberikan antikoagulan profilaksis yaitu *low molecular weight heparin* (LMWH) yang merupakan derivat dari *unfractionated heparin* (UFH) yang didepolimerisasi menjadi fragmen fragmen dengan berat molekul yang lebih rendah. *Low molecular weight heparin* merupakan glikosaminoglikan yang terdiri atas rantai selang-seling dari *D-glycosamine* dan *glycuronic* atau *iduronic acid*. Studi Liu *et al* (2014) membandingkan efek LMWH dengan *unfractionated heparin* (UFH) pada aktivasi koagulasi didapatkan penurunan kadar F1+2, TAT kompleks dan FPA, tapi efek samping pemberian heparin berupa adanya perdarahan dan *heparin induced thrombocytopenia* (HIT) lebih tinggi pada UFH

dibanding LMWH. Menurut *Japanese Society of Thrombosis and Haematologist* (JSTH) *guideline* menyebutkan kelebihan pemakaian LMWH dibanding UFH dalam memperbaiki koagulopati pada sepsis dan efek samping perdarahan yang lebih sedikit.^{21,22}

Penelitian Hollenstein *et al* (2002) didapatkan peningkatan F1+2 pada pasien sepsis dan menurun pada pasien yang diberikan LMWH. Studi oleh Alhazzani *et al* (2013) mengemukakan pemberian LMWH (enoxaparin) dapat menurunkan kadar F1 +2 pada pasien sepsis. Penelitian lain oleh Tagami *et al* (2014) pada 2194 pasien sepsis didapatkan penurunan angka mortalitas dalam 28 hari pada kelompok yang diberikan LMWH dibanding plasebo. Studi Yu Fan *et al* (2016) pemberian LMWH pada pasien sepsis menurunkan angka mortalitas dalam 28 hari sekitar 28%.^{23,24,25,26}



Japanese Society Thrombosis and Haemostasis (JSTH) merekomendasikan pemberian LMWH sebelum terjadi KID untuk mencegah terjadinya trombosis karena dianggap lebih superior dalam memperbaiki gangguan koagulasi dengan efek samping perdarahan lebih sedikit. Pemberian LMWH sebagai profilaksis trombosis pada KID juga direkomendasikan oleh *British Committee for Standard in Haematology* (BCSH) dan *Scientific and Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis* (SSC/ISTH). Pandangan berbeda dikemukakan oleh *The Italian Society for Thrombosis and Hemostasis* (SISET) dan *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2016 yang tidak merekomendasikan pemberian antikoagulan pada sepsis. Studi oleh Kudo *et al* (2018) mengemukakan kelompok pasien sepsis tanpa antikoagulan dengan kelompok yang mendapat antikoagulan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dalam penurunan angka mortalitas dan masa rawatan.^{14,18,21}

Surviving Sepsis Campaign tidak merekomendasikan pemberian antikoagulan pada sepsis dikarenakan penelitian mengenai manfaat efek antikoagulan lebih banyak pada pasien *critically*

ill (termasuk sepsis) dibandingkan sepsis saja. Selain itu pada sepsis juga dapat terjadi konsumtif koagulopati yang bermanifestasi sebagai perdarahan, ditambah dengan pemberian antikoagulan dapat meningkatkan risiko terjadinya perdarahan pada pasien sepsis sekitar 3,3 %. Pemberian antikoagulan pada sepsis juga dapat mengganggu pertahanan tubuh terhadap kemungkinan infeksi sekunder oleh patogen nosokomial. Sistem imun alami dan hemostasis saling mempengaruhi dalam melindungi *host* dari mikroorganisme invasif. Aktivasi sistem koagulasi menginduksi sistem imun pada tahap awal invasi mikroorganisme berupa pelepasan peptida antimikroba, rekrutmen dan aktivasi sel fagosit, menginduksi respon imunitas alamiah melalui aktivasi *protease activated receptors* (PAR). Proses ini disebut dengan imunotrombosis yang berespon terhadap adanya paparan patogen diantaranya fibrin yang terbentuk memiliki efek anti mikroba dan membatasi penyebaran patogen. Imunotrombosis ini dianggap proses fisiologis terbentuknya mikrotrombus pada pembuluh darah mikro yang dicetuskan oleh akumulasi sel imunitas alami (terutama netrofil dan monosit), sehingga pemberian antikoagulan dianggap akan mengganggu proses ini.^{14,27,28}

Kecenderungan terjadinya keadaan protrombotik pada sepsis yang ditandai dengan peningkatan aktivitas koagulasi masih tinggi, sedangkan pemberian antikoagulan sebagai profilaksis KID pada sepsis masih menjadi kontroversi karena berbagai pertimbangan. Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti ingin mengetahui lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian *low molecular weight heparin* terhadap kadar *prothrombin fragment 1+2* pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian *low molecular weight heparin* terhadap kadar *prothrombin fragment 1+2* pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian *low molecular weight heparin* terhadap kadar *prothrombin fragment 1+2* pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis.

1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Mengetahui perbedaan kadar *prothrombin fragment 1+2* pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis hari pertama dan hari ketiga pemberian *low molecular weight heparin*.
2. Mengetahui perbedaan kadar *prothrombin fragment 1+2* pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis hari pertama dan hari ketiga tanpa pemberian *low molecular weight heparin*.
3. Mengetahui pengaruh pemberian *low molecular weight heparin* (LMWH) terhadap selisih kadar *prothrombin fragment 1+2* antara pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis yang mendapat LMWH dibandingkan dengan yang tidak mendapat LMWH.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang peranan pemberian *low molecular weight heparin* terhadap kadar *prothrombin fragment 1+2* pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis.
2. Dengan mengetahui kadar *prothrombin fragment 1+2* pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis sebelum dan sesudah pemberian *low molecular weight heparin* diharapkan dapat menjadi acuan dalam pemberian antikoagulan pada pasien *community acquired pneumonia* dengan sepsis.

