

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Terminologi pneumonia pertama kali diperkenalkan pada 2500 tahun yang lalu oleh Hippocrates. Pneumonia merupakan salah satu infeksi saluran pernapasan bawah dan merupakan penyakit infeksi utama penyebab kematian di seluruh dunia. Menurut *Global Burden of Disease Study* tahun 2015, insiden pneumonia terus meningkat terutama di negara berkembang. Di Amerika Serikat pneumonia merupakan penyebab rawatan di rumah sakit yang berjumlah sekitar 1,1 juta jiwa dan penyebab kematian sedikitnya 50.000 jiwa setiap tahun. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2015, dilaporkan bahwa infeksi saluran nafas bawah merupakan penyebab utama ketiga untuk kematian di seluruh dunia, setelah penyakit kardiovaskular dan stroke.^{1,2}

Community acquired pneumonia (CAP) atau pneumonia komunitas merupakan pneumonia yang didapat di masyarakat. Kasus ringan dapat diterapi dengan rawat jalan, tetapi kasus yang berat memerlukan perawatan intensif di rumah sakit dan memiliki risiko mortalitas yang tinggi. Jain *et al* (2015) memperkirakan insiden pneumonia komunitas di Amerika Serikat sekitar 24,8 kasus per 10.000 orang dewasa pertahun. Torres *et al* (2013) menyebutkan insiden pneumonia komunitas di Eropa sekitar 16 per 10.000 penduduk. Risiko pneumonia pada orang dewasa muda lebih kecil daripada usia lanjut, dimana angka kematian akibat pneumonia lebih tinggi pada usia lebih dari 65 tahun.^{3,4}

American Lung Association tahun 2015 menemukan sekitar 85% kematian akibat pneumonia terjadi pada kelompok usia diatas 65 tahun dan hanya 3% terjadi di bawah umur 45 tahun. Takaki *et al* (2014) melaporkan insiden pneumonia komunitas di Jepang sesuai umur 15-64 tahun, 65-74 tahun, dan ≥ 75 tahun berturut-turut yaitu 3.4, 10.7, dan 42.9 kasus per 1000 orang tiap tahun. Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 prevalensi pneumonia di Indonesia mencapai 4.5%, sedangkan data dari *casemix* di rumah sakit di Indonesia tahun 2010 terdapat 1.329 kasus pneumonia yang dirawat. Data Riskesdas tahun 2018 prevalensi pneumonia di Indonesia menurun menjadi 4% dan untuk daerah Sumatera Barat prevalensi sama dengan data nasional yaitu 4%.^{5,6}

Gold standar dalam penegakan diagnosis pneumonia komunitas menurut *Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS)*, dan *British Thoracic Society (BTS)* adalah dengan foto rontgen dada. Terdapatnya infiltrat baru atau progresif pada rontgen dada merupakan kriteria utama dalam diagnosis pneumonia dan ditambah dengan gejala infeksi saluran napas bagian bawah seperti batuk, demam, sesak nafas dan nyeri dada pleuritik. Strategi utama pada pneumonia adalah pemberian antibiotik sesuai pola kuman patogen dan perawatan intensif pada pasien pneumonia komunitas yang berat. Penilaian derajat penyakit sejak awal diagnosis, dapat menurunkan risiko mortalitas pasien. Berbagai instrumen telah direkomendasikan untuk menentukan beratnya pneumonia. Saat ini, instrumen penilaian penyakit seperti biomarker dan skoring dapat menentukan derajat beratnya pneumonia dan telah direkomendasikan diberbagai *guidelines* pneumonia komunitas.^{7,8}

Patogenesis pneumonia diawali dengan masuknya kuman patogen ke saluran napas. Proses masuknya patogen ini sering disebabkan oleh inhalasi droplet atau aspirasi kuman komensal. Kolonisasi patogen pada paru akan mencetuskan suatu respon inflamasi yang akan melibatkan sistem imun *innate*. Barrier pertama adalah epitel saluran napas yang akan menghasilkan *mucins*, *defensins*, *lysozyme*, *lactoferins*, dan *nitric oxide*. Setelah melewati barrier pertama, akan terjadi aktivasi monosit, makrofag dan sel dendritik yang berperan sebagai *antigen presenting cell* (APC) merupakan awal dari respon sistem imun *innate*. Reaksi ini akan mencetuskan aktivasi jalur inflamasi dan akan memicu pelepasan sitokin dan kemokin proinflamasi. Sitokin dan kemokin ini akan menarik semua neutrofil ke jaringan paru dan berperan sebagai lini pertahanan kedua yang bertugas mengeliminasi patogen. Semakin berat inflamasi dan infeksi yang disebabkan patogen maka semakin banyak pula neutrofil yang berada di paru. Respon inflamasi *host* pada pneumonia ini mendapat perhatian yang semakin besar dengan banyaknya marker inflamasi yang digunakan untuk membantu dalam diagnosis dan menentukan prognosis (penilaian derajat beratnya infeksi).^{9,10}

Biomarker merupakan marker biologis yang dapat dinilai secara akurat dan cepat. Menurut *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. Pada pneumonia, beberapa penelitian telah mengevaluasi peran dari biomarker yang mempunyai berbagai fungsi seperti diagnosis pneumonia, menentukan etiologi, derajat keparahan penyakit, dan inisiasi atau 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 sensitifitas dan spesifisitas yang rendah. Mediator proinflamasi yang sering digunakan yaitu *interleukin* (IL)-1 β , IL-6, IL-8, dan , *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). 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). Kelemahan dari biomarker tersebut adalah hanya dapat dideteksi pada serum plasma darah sehingga tidak secara spesifik menggambarkan beratnya infeksi yang terjadi pada paru.¹¹

Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) pertama kali diperkenalkan oleh Bouchon *et al* pada tahun 2000 sebagai suatu protein transmembran baru yang termasuk dalam superfamili immunoglobulin secara selektif diekspresikan pada neutrofil darah, monosit, dan makrofag dan diregulasi oleh rangsangan bakteri, virus, dan jamur. TREM-1 memainkan peran dalam memodulasi *innate immune* dan berinteraksi dengan protein DAP12 dalam persinyalannya. Keterlibatan TREM-1 menghasilkan produksi kemokin seperti IL-8 dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Kadar TREM-1 (*Soluble* TREM-1) dapat dideteksi pada cairan tubuh, seperti plasma, cairan pleura, cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL), urin, dan cairan serebrospinal. Kadar sTREM-1 dapat diukur melalui ELISA, dan ekspresi reseptor TREM-1 pada permukaan sel sel mieloid dalam darah atau cairan tubuh lainnya ditentukan melalui *cytometry*.

Saat ini, penelitian kadar sTREM-1 digunakan sebagai biomarker diagnosis, *follow up* terapi, dan prognosis penyakit infeksi.¹²

Beberapa penelitian terdahulu telah menyatakan *procalcitonin* (PCT) dapat membantu dalam prediksi mortalitas, tetapi masih beberapa penelitian yang menggunakan sTREM-1 sebagai suatu prediksi mortalitas pneumonia komunitas. Tejera *et al* (2007) meneliti hubungan kadar sTREM-1 serum dan prognosis pneumonia komunitas dengan menggunakan skor CURB-65. Hasil dari penelitian ini kadar sTREM-1 dapat digunakan sebagai prediksi prognosis pasien pneumonia komunitas. Tintinger *et al* (2010) meneliti kadar sTREM-1 sputum pasien pneumonia. Pada penelitian ini didapatkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara konsentrasi kadar sTREM-1 sputum dengan skor CURB-65 yang digunakan untuk menilai beratnya pneumonia komunitas.^{13,14}

Penelitian metaanalisis yang dilakukan oleh Su *et al* (2016) menyatakan bahwa peningkatan kadar sTREM-1 berhubungan dengan prognosis yang buruk dalam menilai risiko mortalitas pada pasien infeksi. Jedynak *et al* (2018) menemukan bahwa banyaknya bakteri dalam paru merangsang TREM-1 untuk mengaktifkan monosit dan neutrofil serta memperbanyak sitokin proinflamasi yang nantinya akan memperberat inflamasi. Liang *et al* (2018) melakukan penelitian tentang efek kadar sTREM-1 serum dengan prognosis pada pasien VAP. Hasil penelitian ini menyatakan bahwa kadar awal serum sTREM-1 dapat digunakan sebagai prediktor prognosis pasien VAP.^{15,16,17}

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. Kelemahan dari PSI adalah memiliki banyak poin pada sistem skoringnya dan sulit untuk menilai keadaan pasien secara cepat dan tepat. Alavi-Moghaddam *et al* (2013) menyatakan bahwa skor CURB-65 lebih superior dibandingkan PSI dalam menilai pasien yang membutuhkan rawatan ICU dan skor CURB-65 lebih mudah digunakan.¹⁸

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 hipoalbuminemia. Shehata *et al* (2017) melakukan studi kohort prospektif di Mesir untuk menilai nilai prognosis skor *Expanded CURB-65* dengan hasil skor ini lebih mudah, objektif dan akurat dalam evaluasi beratnya pneumonia komunitas. Penelitian ini lain oleh Efiyanti *et al* (2018) melakukan penelitian uji validasi skor *Expanded CURB-65* sebagai prediktor mortalitas 30 hari pasien pneumonia komunitas di RSCM. Penelitian ini menyimpulkan bahwa mortalitas meningkat seiring peningkatan kelas risiko *Expanded CURB-65* dan skor ini menunjukkan performa kalibrasi dan diskriminasi yang baik dalam memprediksi mortalitas 30 hari pasien pneumonia komunitas di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo.^{19,20,21}

Pemeriksaan biomarker baru terus dikembangkan untuk mempermudah dalam keputusan terapi dan memprediksi mortalitas pasien pneumonia komunitas, tetapi pneumonia tetap menjadi masalah dengan angka mortalitas yang tinggi. Berbagai biomarker telah dikembangkan untuk menilai tingkat keparahan penyakit dan prognosis, tetapi tidak langsung menggambarkan infeksi pada paru. Untuk itu dibutuhkan biomarker yang bersifat lokal pada paru untuk menentukan beratnya

pneumonia komunitas. Kadar sTREM-1 yang dapat diperiksa pada sputum dan cairan BAL di beberapa penelitian terakhir memberikan hasil yang lebih menjanjikan dalam menilai mortalitas pasien pneumonia komunitas.

Berdasarkan uraian di atas maka penelitian ini sangat penting dilakukan untuk mengetahui korelasi kadar *Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1* (sTREM-1) sputum dengan skor *Expanded CURB-65* pada pasien pneumonia komunitas untuk menentukan prognosis penyakit.

1.1 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar sTREM-1 sputum dengan skor *Expanded CURB-65* pada pasien pneumonia komunitas.

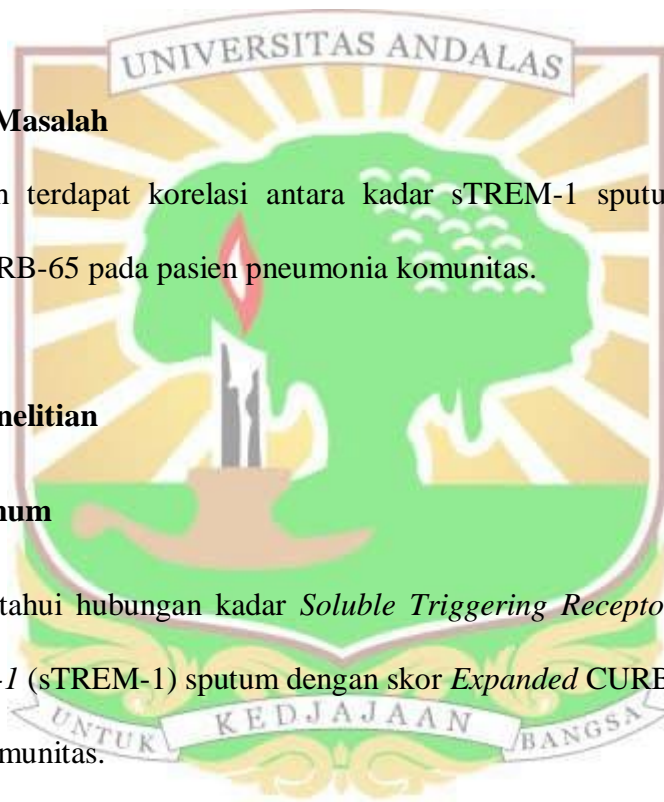
1.2 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar *Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells-1* (sTREM-1) sputum dengan skor *Expanded CURB-65* pada pasien pneumonia komunitas.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar *Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells-1* (sTREM-1) sputum pada pasien pneumonia komunitas.
2. Mengetahui rerata skor *Expanded CURB-65* pada pasien pneumonia komunitas.



3. Mengetahui korelasi antara kadar *Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells-1* (sTREM-1) sputum dengan skor *Expanded CURB-65* pada pasien pneumonia komunitas.

1.3 Manfaat Penelitian

1. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang kadar *Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells-1* (sTREM-1) sputum serta korelasinya dengan skor *Expanded CURB-65* pada pasien pneumonia komunitas.
2. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pemeriksaan kadar *Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells-1* (sTREM-1) sputum pada pasien pneumonia komunitas dalam menentukan derajat beratnya penyakit.
3. Hasil dari penelitian ini diharapkan kadar *Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells-1* (sTREM-1) sputum dapat memprediksi derajat beratnya pneumonia komunitas sehingga pasien mendapatkan penanganan yang terbaik.

