

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Pneumonia adalah peradangan akut parenkim paru yang disebabkan oleh mikroorganisme (bakteri, virus, jamur, parasit). Peradangan parenkim paru yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* tidak dimasukkan sebagai pneumonia. Di masyarakat, dimana akses ke pemeriksaan radiologi cukup terbatas, pneumonia dapat diduga jika diindikasikan oleh kompleks gejala dan tanda, baik dari saluran pernapasan maupun mengenai kesehatan umum pasien. Secara khusus, hal ini dapat mencakup ciri-ciri seperti suhu  $>38^{\circ}\text{C}$ , sesak napas, napas cepat, dan tanda-tanda infeksi baru di paru yang terlokalisir.<sup>1</sup>

Klasifikasi pneumonia pada usia tua lebih sulit ditentukan, karena penyakit ini tidak memiliki batas usia yang disepakati hingga saat ini. Beberapa studi telah menjelaskan untuk berbagai usia yang berbeda mulai dari usia terendah 60 hingga lebih dari 79 tahun. Menurut *World Health Organization* (WHO), definisi "lanjut usia" menurut WHO adalah mereka yang berusia 60 tahun atau lebih. Pasien lanjut usia umumnya didefinisikan sebagai seseorang yang berusia 60 tahun atau lebih. Penting untuk diketahui bahwa usia hanyalah salah satu faktor yang perlu dipertimbangkan saat memberikan perawatan medis kepada lansia. Faktor lain seperti riwayat penyakit dahulu, komorbiditas dan status fungsional, juga dapat mempengaruhi penatalaksanaan dan pengobatan pasien lanjut usia.<sup>1,2</sup>

Diperkirakan saat ini terdapat 566 juta orang yang berusia  $> 65$  tahun di seluruh dunia, dengan perkiraan akan bertambah hingga 1,5 miliar orang pada tahun 2050, terutama di negara berkembang. Infeksi merupakan sepertiga dari penyebab kematian pada orang berusia  $>65$  tahun. Panjangnya rentang hidup seseorang ditemukan berkorelasi dengan lama waktu di rumah sakit serta paparan terhadap berbagai patogen yang resisten terhadap obat. Insiden pneumonia komunitas di seluruh dunia bervariasi antara 1,5 hingga 14 kasus per 1000 orang-tahun. Insiden penyakit ini dipengaruhi oleh geografi, musim, dan karakteristik



Di Amerika Serikat, kejadian tahunan pneumonia adalah 24,8 kasus per orang dewasa. Pneumonia merupakan penyebab kematian kedelapan dan di antara penyebab kematian infeksius. Ditemukan tingkat mortalitas 13% untuk pasien yang dirawat di unit perawatan intensif.<sup>1,3</sup>

Pneumonia lebih sering terjadi pada pasien lanjut usia karena perubahan terkait usia pada sistem pernapasan, serta peningkatan risiko kondisi medis mendasari (penyakit paru obstruktif kronik, penyakit jantung, dan diabetes) yang dapat melemahkan sistem kekebalan imunitasnya. Perubahan terkait usia pada sistem pernapasan meliputi penurunan refleks batuk, penurunan elastisitas paru, dan penurunan jumlah alveoli di paru, yang semuanya dapat membuat pasien lanjut usia lebih rentan terhadap pneumonia. Pneumonia pada lanjut usia juga ditemukan memiliki gambaran klinis yang berbeda, seringkali tidak memiliki gejala akut khas yang biasanya diamati terjadi pada orang dewasa muda, yang terjadi akibat respon inflamasi lokal dan sistemik yang lebih rendah pada pasien lanjut usia.<sup>4-6</sup>

Tinjauan sistematis dan meta-analisis Kolditz German studi tentang gambaran klinis dan hasil pasien lanjut usia dengan pneumonia komunitas yang menemukan bahwa adanya tingkat kematian keseluruhan akibat penyakit ini sekitar 10%, lebih tinggi daripada yang diamati pada orang dewasa muda dengan penyakit yang sama. Studi Capnetz juga menemukan bahwa adanya komorbiditas, seperti gagal jantung dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi pada pasien lanjut usia dengan pneumonia komunitas.<sup>7</sup>

*Pneumonia Severity Index* (PSI/PORT) dan skor CURB-65 yang menilai laju pernapasan, tekanan darah, usia  $\geq 65$  tahun ke atas merupakan modalitas yang umum digunakan di antara banyak sistem penilaian untuk menilai derajat keparahan serta memprediksi mortalitas pada pasien dengan pneumonia komunitas. Namun, tidak ada sistem skoring yang ideal dan juga beberapa dari skor tersebut cukup sulit untuk digunakan dalam praktik klinis sehari-harinya. Beberapa biomarker inflamasi pada darah, seperti prokalsitonin dan protein C-reaktif (CRP) ditemukan mampu meningkatkan akurasi prognostik pada skoring pasien-pasien dengan pneumonia ini. Namun, kedua biomarker ini juga tidak selalu dapat diandalkan, sehingga terkadang dibutuhkan marker tambahan lainnya. Rasio neutrofil-limfosit (NLR) merupakan marker tambahan yang dimaksud karena merupakan marker yang murah, dapat diandalkan serta mudah



0

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah:

Bagaimana hubungan antara kadar serum prokalsitonin, CRP & rasio NLR terhadap derajat keparahan dan luaran pasien pneumonia komunitas pada lanjut usia.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara kadar serum prokalsitonin, CRP & rasio NLR terhadap derajat keparahan dan luaran pasien pneumonia komunitas pada lanjut usia di rumah sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Mengetahui hubungan antara kadar serum prokalsitonin, CRP & rasio NLR terhadap derajat keparahan pasien pneumonia komunitas pada lanjut usia.
2. Mengetahui hubungan antara kadar serum prokalsitonin, CRP & rasio NLR terhadap luaran pasien pneumonia komunitas pada lanjut usia.
3. Mengetahui nilai prediksi antara kadar serum prokalsitonin, CRP & rasio NLR terhadap derajat keparahan pasien pneumonia komunitas pada lanjut usia.
4. Mengetahui nilai prediksi antara kadar serum prokalsitonin, CRP & rasio NLR terhadap luaran pasien pneumonia komunitas pada lanjut usia.

## **1.4. Hipotesis Penelitian**



ipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah terdapat hubungan kadar serum prokalsitonin, CRP & rasio NLR terhadap derajat keparahan in pasien pneumonia komunitas pada lanjut usia.

## **1.5. Manfaat Penelitian**

### **1.5.1. Manfaat Akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai profil kadar prokalsitonin, CRP dan rasio NLR pada pasien pneumonia komunitas lanjut usia agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian berikutnya.

### **1.5.2. Manfaat Klinis**

Dengan mengetahui profil prokalsitonin, CRP dan rasio NLR pada pasien pneumonia lanjut usia maka dapat menjadi bahan referensi untuk indikator kondisi klinis pada pasien pneumonia komunitas.

### **1.5.3. Manfaat Pelayanan / Pengabdian Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat bagi masyarakat terutama bagi pasien pneumonia komunitas lanjut usia dan praktisi kesehatan dalam rangka menurunkan angka mortalitas dan morbiditas akibat kejadian pasien pneumonia komunitas pada lanjut usia sehingga dapat meningkatkan derajat kesehatan masyarakat di masa yang akan datang.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Pneumonia Pada Lanjut Usia

##### 2.1.1 Definisi

Pneumonia adalah peradangan akut parenkim paru oleh bakteri dengan gejala berupa suhu badan tinggi disertai batuk berdahak, napas cepat (frekuensi napas >50 kali/menit), sesak napas, serta gejala lainnya (sakit kepala, gelisah dan nafsu makan berkurang). Infeksi saluran pernapasan bawah (pneumonia) merupakan penyebab tersering dirawat inapnya pasien dewasa lanjut usia yang mengalami penyakit infeksius. *Streptococcus pneumoniae* adalah patogen penyebab paling umum dari pneumonia pada semua kelompok umur, diikuti oleh beberapa virus pernapasan lainnya, *Haemophilus influenzae*, basil Gram-negatif, dan *Staphylococcus aureus*.<sup>1,11,12</sup>

Pneumonia menyebabkan tingkat mortalitas dan morbiditas yang signifikan pada pasien lanjut usia berusia di atas 65 tahun dibandingkan dengan populasi yang lebih muda. Insiden tahunan pneumonia pada populasi lanjut usia ditemukan 4 kali lipat lebih banyak dari populasi yang berusia lebih muda. Tingkat rawat inap terkait pneumonia meningkat pada pasien lanjut usia setiap tahunnya. Rawat inap untuk pneumonia memiliki efek yang cukup besar terhadap beban secara ekonomi, terutama bagi populasi lanjut usia. Insiden pneumonia yang dirawat di rumah sakit jauh lebih tinggi di antara pasien lanjut usia. Di Amerika Serikat, insiden pneumonia pada pasien > 65 tahun adalah 18,3 dari 1000 populasi. Juga, ditemukan mortalitas pada pasien pneumonia lanjut usia yang dirawat di rumah sakit lebih tinggi daripada pasien yang berusia lebih muda.<sup>6,13</sup>

##### 2.1.2. Mekanisme pneumonia pada pasien lanjut usia

Berikut adalah beberapa mekanisme yang berpotensi membuat pasien lanjut usia lebih rentan terhadap efek gangguan dan penyakit paru, termasuk

ia:



1. Perubahan struktur dan fisiologi paru

Perubahan struktural dan fungsional paru yang luas pada usia yang lebih tua (penuaan paru), berkaitan dengan patogenesis atau perkembangan penyakit paru akut dan kronik. Perubahan berdampak pada setiap aspek fungsi paru, sehingga mengurangi kekebalan/ketahanan host saat menghadapi tantangan dari penyakit. Contoh spesifik terkait hal ini adalah penurunan forced expiratory volume in 1 second (FEV1), yaitu 25–30 ml-tahun<sup>-1</sup> dari usia 35–40 tahun, namun akan berlipat ganda menjadi 60 ml-tahun<sup>-1</sup> setelah usia 70 tahun. Contoh lainnya adalah adanya reduksi transfer gas yang melintasi membran kapiler alveolar pada usia tua, hal tersebut akan memperburuk hipoksia dengan adanya pneumonia atau penyakit ketidaksesuaian ventilasi/perfusi, seperti emboli paru atau emfisema.<sup>5</sup>

2. Kemampuan proteksi jalan napas

Pasien lanjut usia kemungkinan besar akan kehilangan mekanisme protektif mereka terkait kesehatan paru, terutama refleks batuk dan bersihan mukosiliar. Otot pernapasan yang terlibat dalam refleks batuk ditemukan lebih lemah pada usia tua. 'Dorongan untuk batuk' akan berkurang seiring dengan bertambahnya usia. Berkurangnya refleks batuk menyebabkan seseorang lebih berisiko mengalami aspirasi. Bersihan mukosiliar juga akan menurun seiring bertambahnya usia. Pada seseorang lanjut usia, frekuensi hentakan/gesekan silia akan menjadi lebih lambat dan waktu yang dibutuhkan untuk membersihkan dahak menjadi lebih lama. Paparan lingkungan terhadap asap rokok, polusi, infeksi berulang, serta penyakit paru kronik semuanya telah terbukti berdampak pada siliogenesis.<sup>5</sup>

3. Perubahan sistem imunitas, mikrobiota dan toleransi

Partikel yang berukuran  $< 3 \mu\text{m}$  memiliki kapasitas untuk menghindari pertahanan struktural bawaan paru dan menembus jauh ke dalam saluran napas hingga alveoli. Tidak semua partikel yang terhirup ini merupakan ancaman bagi host. Kesehatan paru membutuhkan keseimbangan untuk toleransi dan aktivasi imunitasnya. Berkurangnya respon imunitas terhadap virus atau bakteri yang berpotensi patogen dapat menyebabkan terjadinya replikasi mikroba dan infeksi parah, menyebabkan kerusakan paru, sepsis, dan bahkan kematian host. Respon berlebihan terhadap



partikel asing dapat menyebabkan akumulasi leukosit yang direkrut dan juga diaktifkan. Aktivasi imunitas dapat menyebabkan pelepasan proteinase dan Reactive Oxygen Species (ROS) melalui degranulasi leukosit, kegagalan fagositosis dan pelepasan neutrophil extracellular traps (NETosis), menyebabkan degradasi jaringan, menyebabkan inflamasi dan jaringan parut. Beberapa penyakit inflamasi kronik juga ditandai dengan masuknya neutrofil secara berkelanjutan disertai dengan pelepasan NET yang persisten. Pasien yang menderita penyakit pernapasan kronik seperti fibrosis kistik dan PPOK, neutrofil dan NET ditemukan berkontribusi terhadap berkurangnya fungsi paru dengan cara memblokir saluran napas.<sup>5,14</sup>

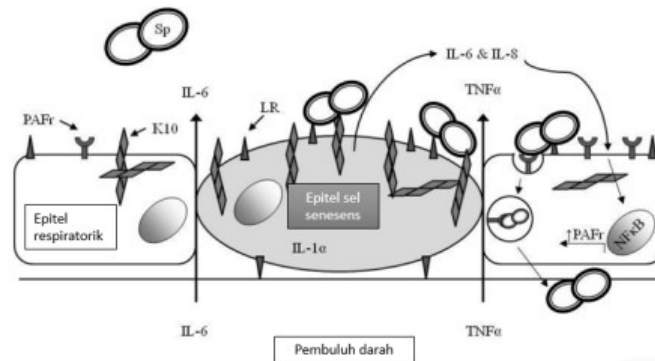
Satu studi yang meneliti hubungan antara lanjut usia terhadap derajat keparahan pneumonia telah dilakukan oleh Boyd dkk. Mereka menemukan bahwa pada populasi lanjut usia, perubahan terkait usia dalam fisiologi paru meningkatkan risiko terjadinya pneumonia. Inflamasi pada lansia meningkatkan risiko sebelum infeksi, yang meningkatkan ekspresi ligan bakteri di paru dan memudahkan bakteri untuk melekat dan menyerang sel inang. Namun, respon inflamasi akut saat infeksi awal diketahui menurun seiring bertambahnya usia, mengakibatkan tertundanya respon imun dan penurunan kemampuan membunuh bakteri. Selain itu, pemulihan dari respon inflamasi saat tahap pemulihan menuju "baseline" seringkali membutuhkan waktu yang lebih lama pada lansia dan berhubungan dengan luaran negatif, seperti kejadian kardiovaskular yang buruk.<sup>15</sup>

### 2.1.3. Patofisiologi

Peradangan sistemik dan penuaan seluler yang terjadi di paru meningkatkan adhesi pneumokokus selama infeksi awal pneumonia. Peradangan terkait usia di paru dapat berasal dari sitokin inflamasi yang dibawa ke paru melalui pembuluh darah dan dari peningkatan akumulasi sel tua pro-inflamasi di paru. Sitokin ini (Interleukin-6, Interleukin-8, dan *Tumor necrosis factor-alpha*) bekerja pada berbagai sel tetangganya untuk mengaktifkan *Nuclear Factor-Kappa Beta* (NFkB) dan meningkatkan ekspresi *platelet activating factor receptor* (PAFr), yang mampu mengikat fosforilkolin komponen dinding sel bakteri, dan memulai endositosis dan invasi sel epitel teraktivasi oleh *S. pneumoniae*. Sel-sel senesens) juga mengekspresikan peningkatan kadar Laminin Receptor



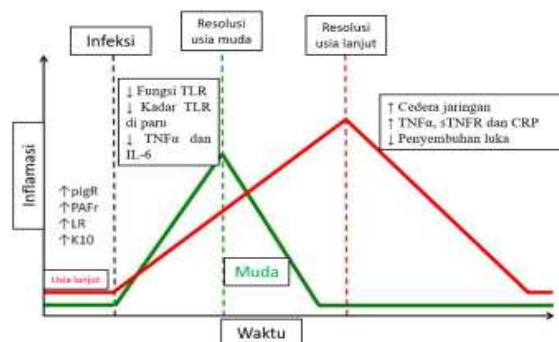
(LR) dan cytokeratin 10 (K10) yang menyebabkan terjadinya adhesi bakteri yang lebih besar.<sup>15</sup>



Gambar 1. Ilustrasi proses inflamasi mengakibatkan pneumonia pada pasien lanjut usia

Di kutip dari <sup>15</sup>

Inflamasi kronik tingkat rendah meningkatkan ekspresi ligan bakteri di paru yang kemudian meningkatkan kemampuan bakteri untuk menempel dan menyerang sel *host*. Produksi sitokin inflamasi setelah infeksi yang bergantung *Toll-like receptor* (TLR) pada makrofag dan sel dendritik ditemukan menurun seiring bertambahnya usia, yang menyebabkan keterlambatan dalam aktivasi mekanisme pertahanan *host*. Pada akhirnya terjadi resolusi respon inflamasi selama tahap pemulihan sering ditemukan berkepanjangan pada usia tua kemungkinan terjadi sebagai akibat dari peningkatan cedera jaringan dan penurunan mekanisme perbaikan yang berkaitan dengan usia.<sup>15</sup>



Gambar 2. Skema disregulasi inflamasi pada pasien lanjut usia.

Di kutip dari <sup>15</sup>



Terdapat empat fase patogenesis terjadinya pneumonia lobaris, meliputi:<sup>16</sup>

1. Fase kongesti/eksudasi: pada tahap ini, alveoli yang terisi oleh bakteri atau patogen lainnya akan terdeteksi oleh sistem imun, dan sel radang akan mendatangi daerah tersebut dan akan terjadi proses inflamasi awal, yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas dan munculnya cairan edema
2. Fase hepatisasi merah/*red hepatization*: merupakan zona permulaan yang ditandai dengan infiltrasi sel darah merah, neutrofil, dan fibrin ke dalam cairan alveolar. Secara kasar, paru tampak merah dan keras seperti hati, sehingga disebut hepatisasi.
3. Fase hepatisasi abu-abu/*grey hepatization*: sel darah merah mengalami kerusakan dan berhubungan dengan eksudat fibrinopurulen yang menyebabkan transformasi warna merah menjadi abu-abu. Pada fase ini, fagositosis berlangsung sangat aktif, yang ditandai dengan adanya peningkatan jumlah sel PMN secara signifikan dan terakumulasinya debris.
4. Fase resolusi: merupakan fase akhir, terdapat banyak bakteri yang meninggal, serta ditandai dengan pembersihan eksudat oleh makrofag dengan atau tanpa pembentukan sisa jaringan paru.

#### 2.1.4 Dinamika Sel Radang Pada Pneumonia

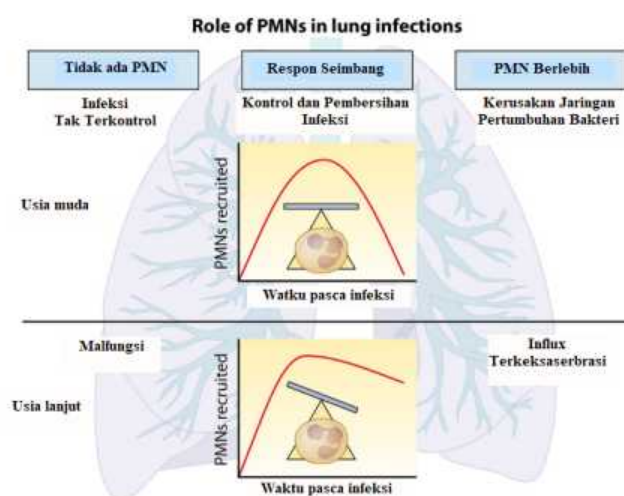
Pneumonia dapat terjadi di sepanjang hidup seseorang, orang yang berusia sangat muda dan tua memiliki risiko tertinggi. Pasien usia muda maupun lanjut memiliki respon imun yang lemah terhadap berbagai patogen paru. Pasien lanjut usia, khususnya dengan penyakit inflamasi kronik, memiliki risiko lebih tinggi terkena pneumonia. Pasien lanjut usia memiliki kadar sitokin inflamasi yang lebih tinggi dari rata-rata usia mereka, sehingga meningkatkan risiko berkembangnya pneumonia. Respon inflamasi yang kuat umumnya bersifat protektif terhadap infeksi, namun pada pasien lanjut usia kadar sitokin inflamasi tinggi yang bersirkulasi selama pneumonia dikaitkan dengan derajat penyakit yang lebih berat serta angka kematian yang lebih tinggi.<sup>1,17</sup>

Proses penuaan akan disertai dengan inflamasi derajat rendah persisten, dikenal sebagai inflamasi. Hal ini mendorong terjadinya immunosenescence, yaitu penurunan sistem imunitas secara keseluruhan yang terlihat pada usia tua. Hal tersebut berkontribusi terhadap peningkatan kerentanan pasien lanjut



usia terhadap infeksi paru. Meskipun *Polymorphonuclear cells* (PMN) memiliki masa hidup yang lebih pendek daripada sel imunitas lainnya dan terus diproduksi di sumsum tulang, sel imunitas bawaan ini juga menunjukkan tanda-tanda kerusakan yang disebabkan oleh usia. Berbeda dengan sel imun lainnya, produksi PMN tidak berkurang pada pasien lanjut usia. Jumlah PMN pasien lanjut usia ditemukan setara atau bahkan lebih besar dalam sirkulasi daripada pasien yang berusia lebih muda. Sebaliknya, gangguan PMN didorong oleh perubahan intrinsik serta perubahan lingkungan mikro pasien.<sup>15</sup>

Pada *host* berusia lebih muda, respon neutrofil seimbang yang terjadi ketika neutrofil bermigrasi ke tempat infeksi, melakukan fungsi antimikroba yang sifatnya menyembuhkan. Hal ini diperlukan untuk proses pengendalian dan pembersihan infeksi paru secara tepat. Pada *host* lanjut usia, mereka mengalami penurunan fungsi PMN, eksaserbasi masuknya PMN paru, dan gangguan resolusi. Respon yang tidak seimbang ini menyebabkan terjadinya persistensi mikroba, kerusakan jaringan, serta luaran penyakit yang lebih buruk.<sup>18</sup>



Gambar 3. Proses penuaan yang dikaitkan dengan respon PMN ireguler.

Di kutip dari <sup>18</sup>



Gambar di atas menjelaskan pada *host* dewasa yang berusia lebih muda, neutrofil ditemukan seimbang, neutrofil bermigrasi ke tempat infeksi, dan fungsi antimikroba mereka, dan kemudian mengalami penyembuhan, dan diperlukan untuk pengendalian dan pembersihan infeksi paru secara

tepat. *Host* yang berusia lebih lanjut justru ditemukan mengalami penurunan fungsi PMN, eksaserbasi masuknya PMN ke paru, serta gangguan resolusi penyakit. Respon yang tidak seimbang pada seseorang yang lanjut usia tersebut menyebabkan terjadinya persistensi mikroba, kerusakan jaringan, serta luaran penyakit yang lebih buruk jika dibandingkan dengan *host* yang berusia lebih muda.<sup>18</sup>

### 2.1.5 Imunologi Pneumonia Pada Pasien Lanjut Usia

Berbagai sumber inflamasi termasuk akumulasi stres oksidatif, disfungsi mitokondria, penuaan sel, dan melemahnya fungsi imunitas secara umum. Pada tingkat sel, penuaan seringkali disertai dengan penurunan efisiensi mitokondria, yang menyebabkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) berlebih. ROS adalah produk sampingan dari metabolisme oksigen dan berfungsi untuk mempertahankan produksi adenosin trifosfat (ATP) yang memadai. *Deoxyribose nucleic acid*-mitokondria (mtDNA) yang terletak di mitokondria rentan terhadap kerusakan DNA karena kurangnya perlindungan dari nukleosom.<sup>19</sup>

Selama proses penuaan, peningkatan produksi ROS memicu terjadinya kerusakan DNA, apoptosis sel, dan nekrosis serta menyebabkan peradangan. Pada tingkat fisiologis, reduksi sel T dan B naif dan peningkatan sel memori disirkulasikan melalui darah. Sementara itu, terjadi pergeseran antara sel Th1 (yang menghasilkan IFN- $\gamma$  dan IL-2) dan Th2 (yang menghasilkan IL-4 dan IL-10), yang menghasilkan peningkatan rasio Th1/Th2 serta lingkungan proinflamasi seiring bertambahnya usia. Secara keseluruhan, perubahan ini dapat menyebabkan dan/atau memperburuk inflamasi.<sup>19</sup>

Respon imunitas terhadap pneumonia, ketika partikel yang berpotensi patogen mencapai jaringan paru, ia akan terpapar pada fungsi pertahanan mekanis (epitel) saluran napas dan submukosa terlebih dahulu. Epitel saluran napas dapat mengenali patogen melalui berbagai reseptor termasuk reseptor pengenalan pola (PRRs) dan kemudian memodulasi lingkungan mereka melalui penghalang (barrier), sekresi dahak dan antimikroba. Sehingga terjadi produksi emokin dan faktor pertumbuhan untuk memungkinkan leukosit sistemik ke lingkungan lokal jaringan.<sup>5</sup>



*Secretory IgA* (sIgA) merupakan antibodi utama yang ditemukan dalam sekresi paru dan memiliki fitur struktural dan fungsional unik yang tidak diamati pada kelas antibodi lain, sIgA untuk melindungi *host* melalui eksklusi imunitas dan aktivasi imunitas. Eksklusi imunitas merupakan kemampuan sIgA untuk mencegah patogen mikroba dan antigen mengakses epitel pernapasan melalui aglutinasi (penggumpalan antibodi di sekitar patogen), sehingga terperangkap dalam dahak dan/atau pembersihan. sIgA dapat melapisi dan secara sterik menghambat adhesi mikroba dari interaksi terhadap epitel serta menghambat patogen spesifik dengan pengenalan langsung domain pengikat reseptor. sIgA juga memediasi translokasi bakteri ke sel dendritik untuk respon yang dimediasi imunitas, termasuk pembersihan patogen dan toleransi imun dari partikel inhalasi spesifik tersebut.<sup>5</sup>

Makrofag alveolar melapisi alveoli dan interstitium, tempat makrofag memfagositosis organisme dan melepaskan mediator inflamasi/antiinflamasi untuk mengontrol respon imun. Ditemukan terdapat banyak *crosstalk* seluler yang melibatkan makrofag alveolar sebagai sel imun sentinel dan sel dendritik yang memproyeksikan dendritnya ke dalam lumen saluran napas. Fagosit mononuklear ini memiliki kemampuan untuk mengambil antigen, memprosesnya untuk dipresentasikan pada kompleks histokompatibilitas utama (MHC)-I atau II, bermigrasi dan secara efektif mengaktifkan dan mempolarisasi sel T naif. Limfosit intra-epitel (terutama sel T sitotoksik) terlihat di antara sel epitel, dengan sel T helper CD4+ dan kumpulan limfosit B yang diorganisasikan ke dalam folikel, yang dikenal sebagai *inducible bronchus associated lymphoid tissue* (iBALT). iBALT ini dapat memulai respon humoral dan sel T protektif pasca infeksi.<sup>5</sup>

Mikrobiota mendukung toleransi imunitas yang tinggi pada paru, kemudian dipertahankan oleh makrofag alveolar dan sel dendritik dengan cara menginduksi sel T regulator (Treg) dan pelepasan PGE2, TGF- $\beta$  dan IL-10. Reseptor pengenalan pola, seperti *Toll-like receptor* (TLRs), akan merasakan sinyal mikroba selama infeksi dan menimbulkan respons imun protektif. Ligan untuk reseptor pengenalan pola juga diproduksi oleh mikrobiota komensal selama kolonisasi yang sehat. Pada saat itu, mikrobiota mengaktifkan respon imun yang dianggap dapat memediasi mikroba komensal dengan cara mencegah pertumbuhan berlebih, menjaga integritas jaringan.<sup>5</sup>



Ketika patogen terdeteksi dan respon imun lokal membutuhkan penguatan secara sistemik, neutrofil akan merespons dengan cepat terhadap molekul *pathogen- and damage-associated molecular pattern* (PAMP dan DAMP), kemokin, sitokin, mediator lipid kemudian akan direkrut ke lokasi peradangan bersama dengan monosit beserta sel-sel inflamasi lainnya. Neutrofil merupakan fagosit yang efektif, tetapi kandungannya memiliki kemampuan untuk menyebabkan kerusakan lokal yang sangat besar.<sup>5</sup>

Imunosenesens atau penurunan sistem imunitas akan terjadi pada lanjut usia. Mekanisme ini akan merusak kemampuan seseorang untuk merespon patogen secara efektif serta mengganggu toleransi terhadap benda asing yang diinhalasi. Mikrobiota paru juga diketahui akan mengalami perubahan komposisi seiring bertambahnya usia. Keanekaragaman mikrobiota yang lebih rendah dan adanya beberapa taksa mikroba spesifik, telah dikaitkan dengan penuaan dan penurunan fungsi paru dengan patogen penyakit. Penuaan dikaitkan dengan penurunan jumlah *Prevotella*, *Veillonella* dan *Leptotrichia* serta peningkatan *Rothia* dan *Lactobacillus*, dibandingkan dengan orang dewasa muda yang sehat. Dapat ditemukan bahwa densitas bakteri akan meningkat pada seseorang lanjut usia yang sehat dibandingkan dengan orang dewasa muda yang sehat.<sup>5</sup>

Pada saat menderita pneumonia, perbedaan terkait mikrobiota paru juga ditemukan berlebih, bahkan apabila ditemukan ketidakseimbangan mikroba (dysbiosis) yang lebih besar pada pasien pneumonia lanjut usia. Berdasarkan studi yang telah dilakukan, ditemukan terdapat adanya hubungan antara dysbiosis mikrobioma terhadap kesehatan yang buruk, termasuk hilangnya toleransi serta penurunan resistensi terhadap patogen, sehingga menyebabkan terjadinya infeksi seperti pneumonia. Studi oleh Wouter dkk juga mempertegas hal ini. Dalam studi mereka, ditemukan bahwa pneumonia pada pasien lanjut usia tidak hanya dikaitkan dengan peningkatan kelimpahan patogen terkenal seperti *S. pneumoniae* saja, tetapi juga dengan spesies *Rothia* dan *Lactobacillus*.<sup>5,20</sup>

Terdapat banyak aspek dari respon sel imun bawaan yang mengalami perubahan seiring bertambahnya usia, Terutama pada pasien lanjut usia.



Sebuah studi telah menunjukkan bahwa disfungsi pada neutrofil, penurunan jumlah bakteri serta gangguan pelepasan *neutrophil extracellular traps* (NET) berpotensi meningkatkan pelepasan ROS dan terstimulasi pada pasien

lanjut usia. Terjadinya alterasi berbagai efektor berkontribusi terhadap inflamasi dan degranulasi berlebih, sehingga menyebabkan *extracellular matrix* (ECM) dan kerusakan sel, remodeling jaringan serta perburukan patologi.<sup>5</sup>

Selain menyebabkan gangguan pada sistem imunitas bawaan, sistem imunitas adaptif juga terganggu dan mengalami penurunan pada lanjut usia. Jumlah relatif sel T CD8+ diketahui menurun seiring bertambahnya usia tanpa adanya perubahan pada sel T CD4+. Hilangnya sel T naif CD45RA+ yang bergantung pada usia dan terdapat disregulasi interaksi dari sel-T/sel-B. Hal ini mendukung hipotesis bahwa seseorang yang lanjut usia kurang mampu dalam merespon patogen-patogen baru serta dalam meningkatkan respon yang efektif terhadap patogen yang dihadapi sebelumnya. Fungsi sel T regulator juga dapat terganggu pada pasien lanjut usia, sehingga mengurangi toleransi sistem imunitas dan merusak pembawa (*containment*) inflamasi.<sup>5</sup>

#### 2.1.6 Marker Inflamasi Pada Pneumonia

##### 1. *C-Reactive Protein* (CRP)

*C-Reactive Protein* (CRP) adalah protein plasma yang terlibat dalam respon imun bawaan terhadap infeksi bakteri. CRP adalah reaktan fase akut, dan berikatan dengan kapsul bakteri pneumokokus. CRP juga berikatan dengan *complement component* 1q (C1q), sehingga dapat mengaktifkan komplemen atau bertindak sebagai opsonin dengan berinteraksi dengan reseptor C1q fagosit. CRP terdeposit di mana pun terjadinya pembengkakan dan peradangan (sendi, selaput dahak, dan otot). CRP dapat menangkap peradangan dari berbagai macam kondisi kesehatan, bahkan jika orang tersebut tidak memiliki diagnosis penyakit yang mendasari. Selain dapat mencerminkan peradangan akut dalam jumlah tertentu, CRP juga sangat baik untuk menentukan keparahan suatu penyakit. Kadar CRP yang terus-menerus tinggi atau meningkat juga dapat mengindikasikan adanya kegagalan pengobatan antibiotik maupun berkembangnya suatu komplikasi infeksi.<sup>24,28</sup>



Nilai normal CRP adalah <3 mg/L sedangkan nilai CRP >10 mg/L adalah penanda inflamasi yang bermakna. Meski demikian CRP mempunyai nilai yang rendah untuk infeksi, karena kadar CRP >10 mg/L dapat menunjukkan berbagai keadaan lain seperti obesitas, merokok, diabetes melitus,

uremia, hipertensi, kurang aktivitas, terapi pengganti hormone, gangguan tidur, kelelahan kronik, konsumsi alkohol, depresi, dan penuaan. Kadar CRP diatas 100 mg/L dapat digunakan untuk menentukan prognosis dan kebutuhan ventilasi mekanik pada pasien pneumonia.<sup>29</sup>

Studi oleh Prenki dkk., melakukan studi yang menilai akurasi biomarker tradisional (CRP, PCT) dan biomarker yang baru diusulkan (Serum amyloid A/SAA, neopterin/NP), serta rasio CRP/NP dan SAA/NP. Mereka menemukan bahwa keuda rasio ini masih terlalu rendah untuk membantu mendiagnosis pneumonia pada pasien lanjut usia, juga CRP memiliki AUROC tertinggi. Sehingga menekankan bahwa biomarker tunggal mungkin tidak cukup akurat untuk mendiagnosis populasi pneumonia.<sup>24</sup>

Studi lain yang mendukung adalah penelitian yang dilakukan oleh Nouvenne dkk., yang melakukan penelitian terhadap pasien lanjut usia dengan multimorbiditas yang dirawat di rumah sakit karena gejala pernapasan akut. Tujuan penelitian mereka adalah untuk mengevaluasi kegunaan diagnostik procalcitonin dan *high sensitivity-CRP* (hs-CRP) dalam memprediksi pneumonia pada pasien tersebut. Data dari 455 pasien termasuk diagnosis pneumonia, skala komorbiditas, lingkungan tinggal, lama tinggal di rumah sakit, hs-CRP, dan procalcitonin dikumpulkan dan dianalisis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hs-CRP memiliki nilai diagnostik yang lebih baik dibandingkan prokalsitonin dalam memprediksi pneumonia pada pasien lanjut usia dengan multimorbiditas. Hasil hs-CRP yang tinggi secara independen dikaitkan dengan peningkatan risiko pneumonia. Sehingga, disimpulkan bahwa pengujian hs-CRP serum dapat menjadi alat yang berguna dalam membantu proses diagnosis pneumonia pada pasien lanjut usia dengan multimorbiditas.<sup>25</sup>

## 2. Prokalstinonin

Prokalsitonin adalah protein yang terdiri dari 116 asam amino yang merupakan prekursor peptida dari kalsitonin, hormon yang disintesis oleh sel-C pada kelenjar tiroid. Prokalsitonin disekresikan pada konsentrasi serum yang

<0,1 ng/mL) pada orang dewasa normal dan anak-anak setelah periode

Pada kasus infeksi bakteri derajat berat, prokalsitonin dapat meningkat ng/mL hingga 200 ng/mL. Prokalsitonin jarang melebihi 1 ng/mL pada feksi virus. Waktu paruh prokalsitonin kira-kira 24 jam. Prokalsitonin



diketahui juga disekresikan dari sel hematopoietik, parenkim paru, atau hati oleh sitokin proinflamasi ( IL- 1, IL-8, dan TNF- $\alpha$ ) pasca infeksi bakteri. Prokalsitonin digunakan sebagai marker inflamasi untuk membedakan berbagai jenis infeksi bakteri. Studi terbaru oleh Park Nijman dkk melaporkan bahwa prokalsitonin tidak memiliki manfaat yang signifikan bila dibandingkan dengan CRP. Prokalsitonin diketahui memiliki peran sebagai inflamasi untuk menyingkirkan diagnosis infeksi bakteri yang sifatnya invasif.<sup>26</sup>

### 3. NLR

Rasio NLR merupakan rasio antara jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut dalam darah seseorang. Di bawah stressor patologis, jumlah neutrofil akan meningkat, sedangkan jumlah limfosit menurun. Rasio ini digunakan sebagai indikator inflamasi dalam tubuh dan dapat membantu dalam diagnosis dan prediksi prognosis beberapa kondisi medis, termasuk penyakit kardiovaskular, kanker, dan infeksi. Marker ini murah, dapat diandalkan serta mudah diukur. Pasien dengan rasio NLR yang tinggi ditemukan memiliki tingkat mortalitas yang juga tinggi. NLR telah terbukti lebih unggul dari tingkat protein C-reaktif, leukosit dan jumlah neutrofil untuk memprediksi bakteremia.<sup>8,9</sup>

Suryavanshi dan Bhimrao melakukan penelitian terkait manfaat NLR ini dalam penilaian pneumonia. Mereka menyatakan bahwa rasio NLR merupakan biomarker penting pada pneumonia komunitas. Selain itu, NLR ditemukan secara signifikan berhubungan positif dengan skor CURB-65 dan skor PSI. NLR dinyatakan sebagai alat yang sederhana dan berguna untuk menilai hasil pasien dengan pneumonia komunitas. Sehingga, temuan dari penelitian ini mendukung penggunaan NLR sebagai biomarker tambahan yang relevan dalam penilaian derajat keparahan dan prognosis pasien pneumonia komunitas, khususnya pada populasi lanjut usia.<sup>27</sup>

Rentang normal NLR memiliki kisaran antara 1.0 – 2.0, sedangkan nilai di atas 3,0 dan di bawah 0,7 pada orang dewasa dikategorikan sebagai patologis. NLR yang berada di kisaran abu-abu antara 2,3-3,0 dapat berfungsi sebagai indikator dini kondisi atau proses patologis seperti kanker, aterosklerosis, peradangan dan gangguan mental. NLR telah terbukti sebagai penanda yang dapat diandalkan dan relatif murah untuk deteksi inflamasi. NLR sangat berguna dalam membedakan penyakit yang lebih parah dibandingkan dengan



yang lebih ringan. NLR merupakan indikator awal untuk infeksi, peradangan dan sepsis yang telah divalidasi dalam berbagai penelitian. Penelitian klinis telah menegaskan sensitivitas NLR dalam diagnosis dan klasifikasi infeksi sistemik, sepsis dan bakteremia, serta nilai prediktif yang kuat.<sup>28</sup>

Salah satu studi yang mendukung peran penilaian NLR dalam menilai prognosis pasien dengan pneumonia komunitas adalah penelitian yang dilakukan oleh Cataudella dkk. Mereka mengevaluasi kinerja rasio NLR sebagai prediktor prognosis pada orang dewasa lanjut usia dengan pneumonia komunitas. Penelitian ini dilakukan pada 195 pasien pneumonia komunitas di Unit Kedokteran Internal, Universitas Catania, Italia, dari Januari 2014 hingga Juli 2016. Hasil penelitian menunjukkan bahwa NLR memiliki nilai prediksi yang lebih baik daripada skor tradisional lainnya dalam memprediksi mortalitas 30 hari. Tidak ada kematian yang terjadi pada pasien dengan NLR <11,12, sementara pasien dengan NLR >28,3 memiliki mortalitas 100% dalam waktu 30 hari. Sehingga, disimpulkan dari penelitian ini bahwa NLR dapat digunakan untuk mengarahkan manajemen pasien pneumonia komunitas, dengan strategi manajemen yang berbeda tergantung pada rentang nilai NLR-nya.<sup>28</sup>

### 2.1.7 Alat Ukur Derajat Keparahan Pneumonia

Terdapat beberapa alat pengukur derajat dan kategori pneumonia komunitas yang dapat digunakan. Skor PORT/PSI dan CURB-65 merupakan alat ukur yang sangat bermanfaat dalam menilai derajat keparahan pneumonia. Skor CURB-65 memperhitungkan lima faktor risiko yang terkait dengan peningkatan mortalitas pasien.<sup>9,10,29</sup>

- *Confusion:*
  - Uji mental  $\leq$  nilai 8  $\rightarrow$  skor 1
  - Uji mental  $>$  nilai 8  $\rightarrow$  skor 0
- Urea
  - Urea  $>$  19 mg/dL skor 1
  - Urea  $\leq$  19 mg/dL skor 0
- *Respiratory Rate (RR)*
  - RR  $>$  30x/menit skor 1
  - RR  $\leq$  30x/menit skor 0



- *Blood Pressure (BP)*
  - BP < 90/60 mmHg skor 1
  - BP ≤ 90/60 mmHg skor 0
- Usia
  - Umur ≥ 65 tahun skor 1
  - Umur < 65 tahun skor 0

Juga, dengan sistem skor CURB-65 ini dapat dilakukan penilaian derajat keparahan pneumonia dengan skor sebagai berikut:<sup>29</sup>

- Skor 0-1 : risiko kematian rendah pasien dapat berobat jalan
- Skor 2 : risiko kematian sedang dapat dipertimbangkan untuk dirawat
- Skor > 3 : risiko kematian tinggi harus ditatalaksana sebagai pneumonia berat
- Skor 4 atau 5 : harus dipertimbangkan perawatan intensif

Sedangkan, skor PSI dihitung berdasarkan:<sup>9</sup>

- Usia
- Penyakit penyerta
- Temuan fisik yang tidak normal
- Temuan laboratorium yang tidak normal

Sedangkan, skor PORT merupakan aturan prediksi yang dikembangkan oleh Fine dkk, yang menentukan luaran dari pneumonia komunitas. Pasien kemudian dikelompokkan menjadi lima kelas berdasarkan skornya berdasarkan skala PSI, meliputi:<sup>10</sup>

- Kelas I (risiko rendah): Tidak ada penyakit penyerta, temuan pemeriksaan fisik atau temuan laboratorium
- Kelas II (risiko rendah): ≤ 70 poin
- Kelas III (risiko rendah): 71–90 poin
- Kelas IV (risiko moderat): 91–130 poin
- Kelas V (risiko tinggi): >130 poin



Seorang pasien dengan rentang skor PORT antara 71 dan 90 dapat secara rawat jalan atau dapat dirawat untuk observasi. Semua pasien skor PORT > 90 harus dirawat untuk perawatan yang tepat, sementara

pasien dengan skor PORT > 130 memerlukan perawatan ICU untuk luaran yang lebih baik.<sup>10</sup>

Skor CURB merupakan alat penilaian yang lebih sederhana dan cepat untuk mengevaluasi tingkat kebingungan pasien, kadar nitrogen urea darah (BUN), laju pernapasan, dan tekanan darah. Di sisi lain, skor PSI merupakan sistem penilaian yang lebih komprehensif yang mempertimbangkan berbagai karakteristik pasien, komorbiditas, dan temuan laboratorium. Skor PSI mencakup faktor-faktor seperti usia, tanda-tanda vital, nilai laboratorium, dan kehadiran beberapa komorbiditas.<sup>30</sup>

Setiap sistem penilaian memiliki kelebihan dan kelemahan. PSI telah divalidasi dengan baik untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko rendah, tetapi dapat mengabaikan keparahan penyakit pada pasien muda yang sehat secara umum, karena bobot yang diberikan pada usia dan komorbiditas. Di sisi lain, CURB-65 mungkin lebih baik dalam mengidentifikasi pasien pada dengan spektrum penyakit berat, karena awalnya dirancang untuk mengidentifikasi pasien dengan pneumonia komunitas derajat berat.<sup>30,31</sup>

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa skor PSI kelas IV/V lebih baik dalam memprediksi kematian pasien dalam 30 hari dibandingkan dengan skor CURB-65  $\geq 3$ . Penelitian lainnya menemukan bahwa skor CURB-65 lebih valid untuk skor rendah dalam memprediksi kematian dalam 30 hari pada pasien pneumonia komunitas, sementara skor PSI lebih valid untuk skor tinggi. Hasil penelitian Alavi-Moghaddam menyarankan penggunaan skor CURB-65 sebagai metode yang lebih direkomendasikan untuk memprediksi kematian pada pasien pneumonia komunitas. Berbagai penelitian tersebut bertujuan membandingkan akurasi skor CURB-65 dan skor PSI dalam menentukan prognosis pada pasien pneumonia komunitas.<sup>31</sup>

Dapat disimpulkan bahwa ketika menghadapi pengaturan terbatas dengan sumber daya terbatas, skor CURB mungkin menjadi pilihan yang lebih praktis karena kesederhanaan dan kemudahan penggunaannya. Skor PSI dapat digunakan dalam pengaturan departemen gawat darurat untuk membagi risiko yang datang dengan pneumonia komunitas. Namun, dalam kebanyakan skor CURB-65 lebih mudah digunakan dan membutuhkan input yang lebih sederhana. Karena PSI memberikan penilaian berdasarkan usia absolut, dapat terjadi



kelalaian dalam menilai pneumonia derajat berat pada pasien muda yang sehat secara umum. PSI dan CURB-65 ditemukan memiliki sensitivitas yang sama dalam memprediksi kematian akibat pneumonia komunitas. Spesifisitas CURB-65 lebih tinggi daripada PSI. Namun, PSI lebih sensitif dalam memprediksi masuk ke ICU daripada CURB-65.<sup>30–32</sup>

Sebuah studi yang dilakukan oleh Nseir dkk., Melakukan penelitian yang memperlihatkan korelasi antara kadar serum CRP dan CURB-65 pada pasien CAP lanjut usia. Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar CRP dan CURB-65 pada pasien berusia  $\geq 65$  tahun, namun tidak pada pasien di bawah usia 65 tahun. Implikasi dari temuan ini adalah pengukuran CRP dapat menjadi biomarker tambahan untuk menilai tingkat keparahan penyakit pada pasien lanjut usia dengan CAP. Temuan dari studi ini relevan dengan penelitian yang akan dilakukan dalam proposal penelitian ini, yaitu mengenai hubungan antara kadar serum IL-6, CRP, dan rasio NLR dengan derajat keparahan pneumonia komunitas pada pasien lanjut usia.<sup>33</sup>

### 2.1.7 Tatalaksana Terkini Penumonia Lanjut Usia

Pada pasien lanjut usia, terapi awal untuk pneumonia diberikan secara empiris. Pemilihan antibiotika empiris pada pasien lanjut usia dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti derajat kerentanan (*frailty*), sumber infeksi, adanya faktor risiko infeksi terhadap mikroorganisme resisten, serta derajat keparahan pneumonia itu sendiri. Pasien tanpa atau dengan *frailty* memiliki pilihan antibiotika awal yang berbeda. Untuk derajat kerentanan, dapat digunakan instrumen dari *clinical frailty scale* (CSF) untuk mendeteksi lanjut usia yang berisiko tinggi mengalami komplikasi dan pemanjangan lama perawatan.<sup>34,35</sup>

Beberapa pedoman yang digunakan untuk pemberian tatalaksana pneumonia diantaranya. Pilihan antibiotika berbeda bagi pasien rawat jalan maupun rawat inap. Takaran ukuran dosis dan frekuensi pemberiannya kepada pasien lanjut usia harus disesuaikan dengan berat badan serta fungsi ginjal, karena sebagian besar agen-agen antibiotika diproses di ginjal. Berbagai dan mekanisme interaksi antar obat juga harus diperhatikan dan



diperhitungkan secara seksama, dikarenakan pasien lanjut usia ini berpotensi memiliki berbagai komorbiditas maupun berbagai faktor-faktor risiko lainnya.<sup>34,36</sup>

Tabel 1. Opsi antibiotika pada pneumonia khusus untuk pasien lanjut usia.<sup>36</sup>

| Tipe Pasien                               | Opsi antibiotika                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tanpa kerentanan (<i>frailty</i>)</b>  |                                                                                                                                                                                     |
| Rawat jalan                               | Amoksisilin/Klavulanat atau<br>Sefalosporin generasi kedua<br>+<br>Azitromisin atau Fluorokuinolon                                                                                  |
| Rawat inap                                | Amoksisilin/Klavulanat atau<br>Seftriakson atau Sefotaksim atau<br>Seftarolin<br>+<br>Azitromisin atau Fluorokuinolon                                                               |
| Pneumonia berat                           | Seftriakson atau Sefotaksim atau<br>Seftarolin atau Ertapenem<br>+<br>Azitromisin atau Fluorokuinolon<br>± Linezolid atau Vankomisin<br>± β Laktam Antipseudomonas<br>± Oseltamivir |
| <b>Dengan kerentanan (<i>frailty</i>)</b> |                                                                                                                                                                                     |
| <i>Pre-frailty</i>                        | Amoksisilin/Klavulanat atau<br>Seftriakson atau Sefotaksim atau<br>Seftarolin<br>+<br>Azitromisin atau Fluorokuinolon                                                               |
| <i>Frail</i>                              | Ertapenem<br>atau<br>Amoksisilin/Klavulanat<br>atau<br>Seftriakson + Klindamisin                                                                                                    |



Penatalaksanaan pneumonia pada pasien lanjut usia dapat bervariasi tergantung pada tingkat keparahan penyakit, penyakit penyerta, dan faktor lainnya. Pedoman dari *American Thoracic Society consensus (ATS) guidelines on the management of community-acquired pneumonia (CAP) in adults* merekomendasikan rencana tatalaksana individual dengan mempertimbangkan status klinis pasien, komorbiditas, serta kemungkinan organisme yang resisten terhadap berbagai obat. Juga, penting untuk dicatat bahwa manajemen ini merupakan rekomendasi secara umum. Berikut adalah garis besar beberapa rekomendasi umum untuk penatalaksanaan pneumonia pada pasien lanjut usia, berdasarkan pedoman terbaru.<sup>37,38</sup>

- Terapi antibiotik: Terapi antibiotik empiris harus dimulai segera pada pasien lanjut usia dengan dugaan pneumonia, dan harus dipandu oleh pola resistensi lokal dan komorbiditas pasien.
- Terapi oksigen: Pasien lanjut usia dengan pneumonia mungkin memiliki kadar oksigen yang rendah, dan mungkin memerlukan terapi oksigen untuk mempertahankan oksigenasi yang memadai.
- Perawatan suportif: Pasien lanjut usia dengan pneumonia mungkin memerlukan perawatan suportif, seperti cairan infus dan pengendalian demam.
- Vaksinasi: Vaksinasi terhadap penyakit pneumokokus dan influenza direkomendasikan untuk semua pasien lanjut usia, karena infeksi ini dapat menyebabkan pneumonia berat.
- Mobilisasi dini: Mobilisasi dini dan terapi fisik mungkin bermanfaat dalam mengurangi risiko komplikasi dan meningkatkan hasil.

*The American Thoracic Society (ATS)* dan *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* pada tahun 2019 telah merilis pedoman bersama untuk pengobatan pneumonia komunitas pada orang dewasa. Pedoman tersebut merekomendasikan terapi antibiotik empiris awal berdasarkan derajat keparahan penyakit serta risiko pasien terhadap patogen yang resisten terhadap obat. Sebagai catatan, pedoman ini dimaksudkan untuk digunakan sebagai panduan umum, dan keputusan pengobatan harus selalu dibuat berdasarkan temuan klinis

yang dari pasien. Untuk pasien lanjut usia dengan pneumonia komunitas yang memerlukan rawat inap, pedoman ini merekomendasikan rejimen berikut:<sup>39</sup>



- Amoksisilin (1 gram tiga kali sehari) atau doksisisiklin (100 mg dua kali sehari) atau makrolida (klaritromisin 500 mg dua kali sehari atau azitromisin 500 mg sekali sehari atau eritromisin 500 mg empat kali sehari).
- Jika pasien memiliki komorbiditas atau faktor risiko untuk patogen yang resisten terhadap obat, fluorokuinolon respiratorik (moksifloksasin 400 mg sekali sehari ATAU levofloksasin 750 mg sekali sehari) atau beta-laktam ditambah makrolida harus dipertimbangkan.

Menurut pedoman ini, terapi empiris awal untuk pasien lanjut usia dengan pneumonia komunitas yang memerlukan rawat inap harus terdiri dari fluoroquinolone respiratorik atau kombinasi beta-laktam ditambah makrolida. Fluoroquinolones yang direkomendasikan untuk pasien lanjut usia dengan pneumonia komunitas termasuk moxifloxacin (400 mg sekali sehari), gemifloxacin (320 mg sekali sehari), dan levofloxacin (750 mg sekali sehari). Agen ini memberikan proteksi terhadap patogen paling umum yang menyebabkan penyakit ini, termasuk *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, dan patogen atipikal seperti *Legionella pneumophila* dan *Mycoplasma pneumoniae*.<sup>39</sup>

Sebagai alternatif lainnya dalam tatalaksana pasien rawat inap, beta-laktam (seperti ceftriaxone, cefotaxime, atau ampicilin-sulbaktam) dapat dikombinasikan dengan makrolida (seperti azitromisin atau klaritromisin) untuk terapi empiris awal pada pasien kelompok ini yang memerlukan rawat inap. Terapi kombinasi ini memberikan perlindungan terhadap *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, dan patogen atipikal. Namun, mungkin tidak efektif melawan *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), yang merupakan patogen penting di beberapa belahan dunia.<sup>39</sup>

Kebanyakan klinisi memilih memberikan terapi yang mencakup baik patogen tipikal maupun atipikal dengan antibiotik empiris. Hal ini karena diketahui bahwa umunya pasien lansia mengonsumsi banyak obat-obatan (polifarmasi) sehingga hal ini dapat berpotensi menjadi masalah dalam interaksi antar obatnya. Monoterapi lebih disukai karena selain ditemukan bahwa kombinasi terapi tidaklah lebih baik daripada monoterapi, dari segi biaya harganya juga murah. Beberapa kombinasi terapi yang telah digunakan dalam tatalaksana pneumonia komunitas

cephalosporin generasi ketiga (umumnya ceftriaxone), ditambah dengan ne atau makrolida.<sup>40</sup>

Beberapa kriteria yang mengharuskan perubahan terapi injeksi menjadi oral, antara lain pasien mampu menerima asupan oral, *Heart rate* kurang



dari 100 kali per menit, tekanan darah di atas 90 mmHg, frekuensi napas < 25 kali per menit, mengembalikan fungsi kognitif sebelum sakit, dan suhu tubuh < 38,3 °C. Antibiotika oral dapat diberikan bila saturasi oksigen > 90% atau tekanan oksigen arteri > 60 mmHg pada ruangan biasa atau dengan dosis oksigen rendah melalui kanul nasal, atau apabila telah dapat kembali ke kadar oksigen dasar bagi pasien dengan terapi oksigen jangka panjang.<sup>41</sup>

Pada rejimen parenteral, eritromisin atau azitromisin telah banyak digunakan dan paling sering dikombinasikan dengan ceftriaxone. Ceftriaxone, doxycycline atau quinolone untuk penyakit respirasi merupakan rejimen monoterapi yang cukup sering digunakan. Ceftriaxone saja (monoterapi) efektif melawan semua tipe patogen, namun tidak untuk patogen atipikal. Agen ini juga tidak memiliki batasan ekuivalen per oral untuk penerapannya dalam program mengganti rejimen dari intravena menjadi per oral.<sup>40</sup>

Antimikroba golongan makrolida disarankan untuk tidak digunakan sebagai monoterapi pada kasus pneumonia komunitas, karena ditemukan bahwa hampir sebanyak 20% dari strain *Streptococcus Pneumoniae* resisten terhadap semua makrolida. Sedangkan untuk doksisisiklin, agen ini tersedia dalam bentuk intravena dan per oral, dan ia efektif melawan baik patogen tipikal maupun atipikal. Untuk golongan kuinolon respiratorik, juga sangat aktif melawan baik patogen tipikal maupun atipikal yang menjadi penyebab pneumonia komunitas. Levofloxacin merupakan kuinolon respiratorik pertama dan satu-satunya yang digunakan secara luas. Quinolone respiratori ideal dalam program pergantian dari intravena menjadi per oral dikarenakan bioavailabilitasnya yang sangat tinggi, yakni sebesar 99–100% pada levofloxacin.<sup>40</sup>

Pasien lanjut usia dengan berbagai komorbiditas penyakit hati, jenis dan dosis antibiotik harus diperhatikan. Pasien dengan penyakit hati berat membutuhkan antibiotik dengan farmakokinetik yang ringan pada saat bekerja di hati. Sebagai alternatifnya, pneumonia pada lanjut usia dapat diterapi dengan antibiotik yang dapat dieliminasi atau diinaktivasi terutama di ginjal. Belum ada *gold standard* untuk pemeriksaan fungsi hati, sebagaimana untuk fungsi ginjal, seorang dokter harus melakukan penilaian secara klinis dalam mengurangi dosis antimikrobal yang dieliminasi di hati. Insufisiensi hati ringan hingga sedang dapat

aman menggunakan obat-obatan yang secara primer dieliminasi di hati.<sup>40</sup>

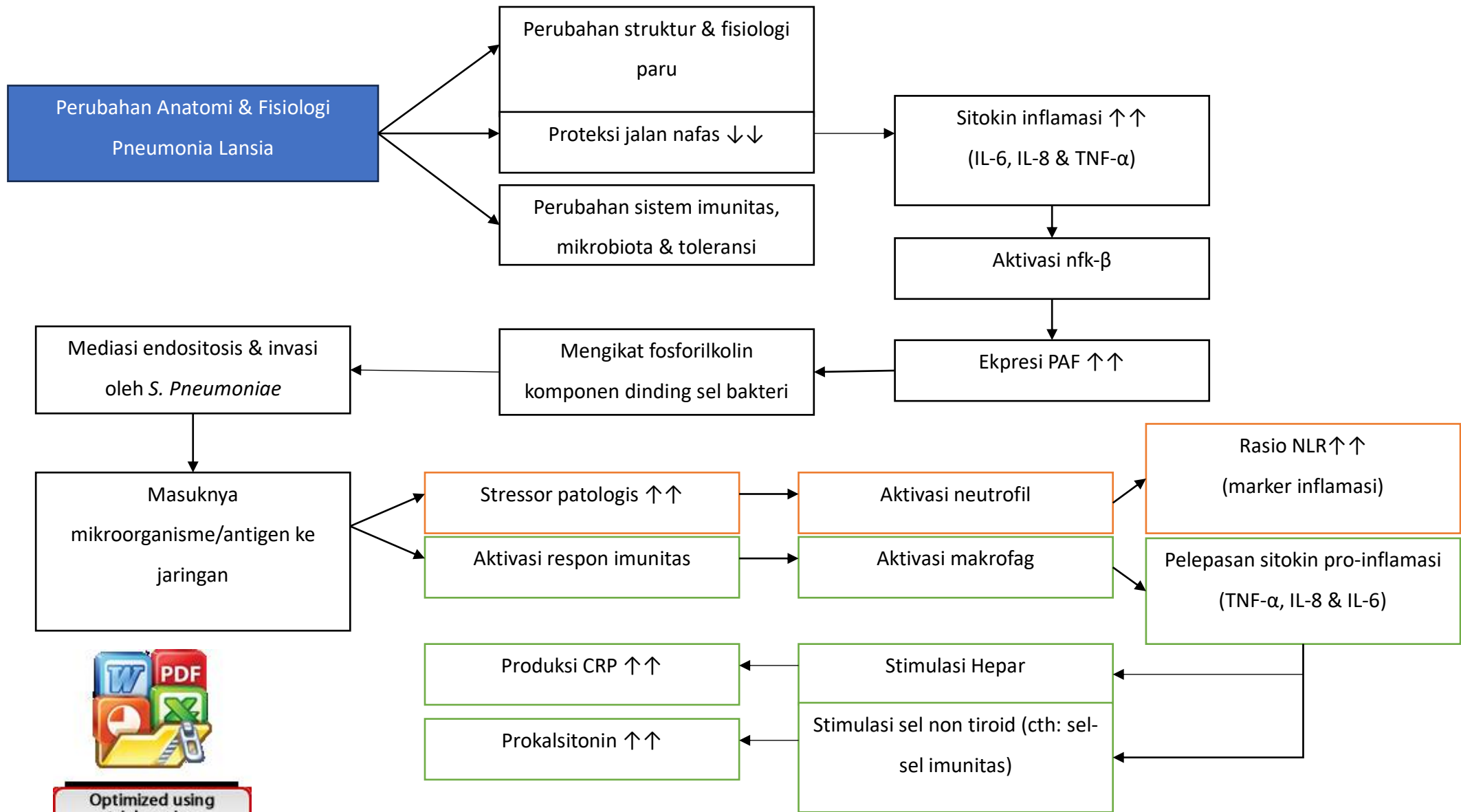


Vaksinasi untuk pasien lanjut usia, diketahui bahwa vaksin pneumokokus merupakan pilihan yang menarik seiring dengan meningkatnya resistensi antibiotik terhadap strain pneumokokus. Empat belas serotipe pertama vaksin polisakarida pneumokokus telah ada sejak tahun 1981, dan sejak 1983, 23 serotipe vaksin telah digunakan, mengandung secara kasar 90% serotype *S.pneumoniae*. Pada pasien lanjut usia yang tirah baring dan mendapatkan vaksin ditemukan memiliki total keseluruhan hari demam yang lebih pendek dan mengurangi tingkat rawat inap, namun tidak mengubah mortalitas atau penyakit invasif pneumokokus. Terdapat dua studi yang mendukung, yaitu:<sup>40</sup>

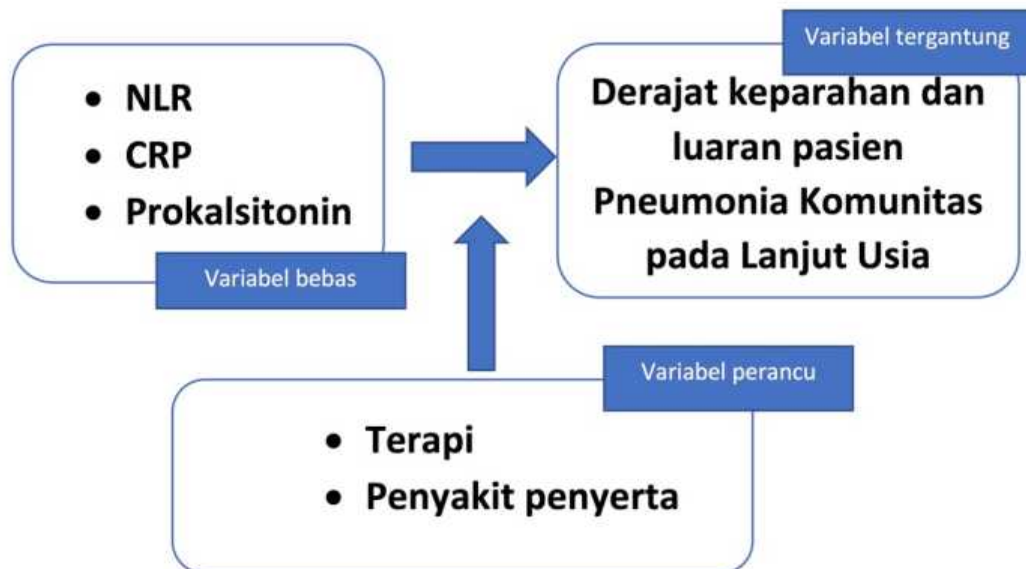
- Cornu dkk pada tahun 2001 menyimpulkan bahwa vaksin pneumokokus memiliki efikasi yang tinggi dalam mencegah pneumonia pneumokokus (bakteremia) sebesar 71%, dugaan pneumonia pneumokokus sebesar 40%, dan mortalitas akibat pneumonia sebesar 32%, namun tidak semua menyebabkan pneumonia atau kematian. Studi ini tidak mampu menunjukkan efikasi preventif melawan semua penyebab pneumonia dan diperkirakan karena adanya heterogenitas antar penelitian dan menurunnya kekuatan statistiknya. Analisis subkelompok pasien lanjut usia juga tidak menunjukkan adanya hasil positif untuk beberapa poin akhir, terutama akibat rendahnya kekuatan statistik.
- Studi kohort retrospektif oleh Tipping B dkk dari 47.365 subjek berusia >65 tahun yang mendapat vaksin pneumokokus bahwa vaksin efektif dalam menurunkan bakteremia, namun tidak mengubah risiko pasien rawat jalan atau beberapa kasus pneumonia komunitas atau pneumonia non-bakteremia pneumococcal baik yang membutuhkan rawat inap atau tidak.

*Centers for Disease Control (CDC)* merekomendasikan pasien berusia > 65 tahun divaksinasi dengan Pneumovax® 23, yang mengandung 23 serotipe kapsul polisakarida yang paling umum ditemukan. Efikasi perlindungan vaksin ini pada pasien lanjut usia diperkirakan 55-70% terhadap bakteremia dan meningitis, namun tidak mengurangi kejadian pneumonia. Hal ini mungkin terjadi karena fakta bahwa pasien lanjut usia sering menghasilkan antibodi dengan aviditas opsonik yang lebih rendah. Sehingga, respon antibodi terhadap vaksinasi menjadi kurang menurun seiring waktu.<sup>15</sup>





### 2.3. Kerangka Konsep





Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)