

MAKALAH LENGKAP

PRESENTASI ORAL NASIONAL

JUDUL:

Hubungan antara Kadar Interleukin-17 Serum dengan Lama Rawatan dan Luaran pada Pneumonia Komuniti Usia Lanjut

DWITYA ELVIRA
NIP 198405212009122004

DIPRESENTASIKAN DALAM ACARA:

KONAS PAPDI 2018
TANGGAL 13-15 JULI 2018
DI SOLO, INDONESIA

Hubungan antara Kadar Interleukin-17 Serum dengan Lama Rawatan dan Luaran pada Pneumonia Komuniti Usia Lanjut.

Dwitya Elvira

Sub Bagian Alergi Imunologi, Bagian Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS Dr. M. Djamil Padang

ABSTRAK

INTRODUCTION

Infeksi pneumonia komuniti masih merupakan masalah kesehatan yang sering terjadi pada kelompok usia lanjut. Meningkatnya kerentanan usia lanjut (usia lebih 60 tahun) terhadap infeksi pneumonia akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas pada kelompok usia tersebut. *Age-associated inflammation* diduga berperan penting terhadap terjadinya peningkatan kerentanan usia lanjut terhadap infeksi pneumonia komuniti. Interleukin-17 merupakan sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh Th-17, yang berperan penting dalam menstimulasi dan memediasi aktivitas respon proinflamasi, diantaranya produksi sejumlah sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-1 β , TGF- β , TNF- α , G-CSF dan GM-CSF. Penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi hubungan antara kadar Interleukin-17 (IL-17) serum dengan lama rawatan serta luaran (outcome) penderita pneumonia komuniti usia lanjut.

METHOD

Penelitian ini menggunakan disain potong lintang dengan melibatkan 70 orang pasien usia lanjut (usia lebih dari 60 tahun) yang dirawat di Bangsal Penyakit Dalam RS. Dr. M. Djamil Padang dengan diagnosis pneumonia komuniti (*community acquired pneumonia*) berdasarkan klinis dan radiologi thoraks. Usia, jenis kelamin, penyakit penyerta dan skor *Pneumonia Severity Index* (PSI) dicatat sebagai karakteristik penelitian. Kadar Interleukin-17 serum diperiksa dengan menggunakan kit Quantikine ELISA Human Interleukin-17 Serum by R&D Systems Inc. yang dianalisis dengan menggunakan metode ELISA. Lama rawatan pasien dihitung dalam hari dan luaran diklasifikasikan ke dalam hidup atau meninggal.

RESULT

Rerata usia lansia dengan infeksi pneumonia komuniti pada penelitian ini adalah 70 tahun dengan kisaran usia antara 60 – 86 tahun. Jenis kelamin pria lebih banyak dibandingkan wanita yaitu 51,4 % berbanding 48,6 %. Penyakit penyerta terbanyak adalah gagal ginjal kronik (47,4 %), diikuti gagal jantung (21,05 %) dan diabetes mellitus (15,8%). Rerata skor PSI pada penelitian ini adalah 134, dengan klasifikasi stadium V paling banyak ditemukan (55,7 %). Rerata kadar Interleukin-17 serum diperoleh sebesar $6,68 \pm 3,58$ ng/dl, dengan kisaran antara 0,2 – 23,8 mg/dl. Lama rawatan diperoleh antara 2 s/d 34 hari dengan rerata $9,57 \pm 6,65$ hari, serta luaran pasien diperoleh yang bertahan hidup (*survival*) lebih banyak dibandingkan yang mengalami kematian (62,9% banding 37,1%). Pada penelitian ini tidak diperoleh hubungan antara kadar Interleukin-17 serum dengan lama rawatan serta luaran pasien lansia dengan infeksi pneumonia komuniti dengan $p > 0,05$.

DISCUSSION

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IL-17 serum dengan lama rawatan serta luaran pasien lansia dengan infeksi pneumonia komunitas.

KATA KUNCI: interleukin-17 serum, lama rawatan, outcome, pneumonia komuniti, usia lanjut

Pendahuluan

Community-acquired pneumonia (CAP) atau pneumonia komuniti merupakan infeksi akut jaringan paru yang menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas pada usia lanjut^(1,2). Di negara berkembang dari 10-20% penderita pneumonia komuniti yang dirawat di rumah sakit, sekitar 20-50% berakhir dengan kematian⁽³⁾. Kelompok usia lanjut (usia lebih dari 60 tahun) merupakan kelompok yang paling rentan mengalami infeksi pneumonia komuniti, hal ini dikaitkan dengan perubahan yang terjadi pada mekanisme pertahanan tubuh baik seluler maupun humoral, atau yang dikenal dengan *immunosenescence*^(4,5). *Age-associated inflammation* diduga berperan terhadap terjadinya perubahan kekebalan tubuh pada usia lanjut⁽⁶⁾. Respon imun alamiah seperti makrofag, sel NK dan netrofil merupakan proteksi lini pertama terhadap kuman patogen, namun pada usia lanjut fungsinya mengalami penurunan meskipun jumlahnya meningkat, ditandai dengan terganggunya fungsi makrofag dalam mensekresikan TNF, sitokin utama inflamasi, serta terganggunya produksi IL-7 yang berperan dalam perkembangan limfosit⁽⁷⁾.

Sitokin Interleukin-17 merupakan sitokin yang dihasilkan oleh sel Th-17 yang berperan dalam proteksi terhadap kuman patogen. Saat terjadinya infeksi paru oleh bakteri patogen, Interleukin-17 dalam keadaan normal akan berikatan dengan reseptor Interleukin-17 (IL-17R) di sel epitel paru untuk mengaktifkan netrofil, monosit dan makrofag ke fokus infeksi yang selanjutnya akan menghancurkan kuman patogen. Terjadinya *immunosenescence* menyebabkan penurunan sejumlah sistem imun termasuk fungsi sitokin-sitokin pro-inflamasi yang disekresikan oleh IL-17 diantaranya IL-6, IL-1B, TGF-B, TNF-a, G-CSF dan GM-CSF^(8,9,10).

Diagnosis pneumonia komuniti pada usia lanjut berbeda dengan pneumonia pada umumnya, kadang bahkan memberikan manifestasi klinis yang tidak khas sehingga sering disebut *silent infection*⁽¹¹⁾. Kondisi ini mengakibatkan pasien usia lanjut sering datang ke rumah sakit dengan klinis yang buruk ditandai dengan tingginya derajat stadium PSI pasien usia lanjut yang datang ke rumah sakit. Hal ini berpengaruh terhadap lamanya rawatan, serta luaran (hidup/meninggal) penderita usia lanjut dengan infeksi pneumonia. Penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi hubungan antara kadar IL-17 serum dengan lama rawatan dan luaran pasien infeksi pneumonia komuniti usia lanjut.

Metode

Penelitian ini menggunakan disain potong lintang dengan melibatkan pasien usia lanjut (usia lebih dari 60 tahun) yang dirawat dengan diagnosis pneumonia komuniti. Penelitian ini dilakukan di Bangsal Penyakit Dalam RS. Dr. M. Djamil Padang. Sebanyak 38 pasien usia lanjut yang dirawat dengan diagnosis masuk pneumonia komuniti dilakukan pengambilan sampel darah untuk dilakukan pemeriksaan kadar IL-17 serum. Diagnosis pneumonia komuniti ditegakkan sesuai kriteria pneumonia komuniti berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium serta radiologi thorax pada 24 jam pertama rawatan. Usia, jenis kelamin, penyakit penyerta dan skor serta stadium *Pneumonia Severity Index* (PSI) dicatat sebagai karakteristik data dasar pada penelitian ini.

Data diambil saat pasien mulai dirawat dan keadaan pasien diikuti kemudian untuk diikuti lama rawatan dan luaran pasien. Lama rawatan pasien usia lanjut dihitung dalam hari dan luaran pasien diklasifikasikan sebagai hidup atau meninggal dalam perawatan. Hasil-hasil yang didapat kemudian dicatat dan selanjutnya dilakukan analisis. Pengolahan data penelitian dilakukan dengan menggunakan perangkat SPSS versi 21.0 untuk mendapatkan tabel frekuensi dan tabel silang sesuai tujuan penelitian.

Hasil

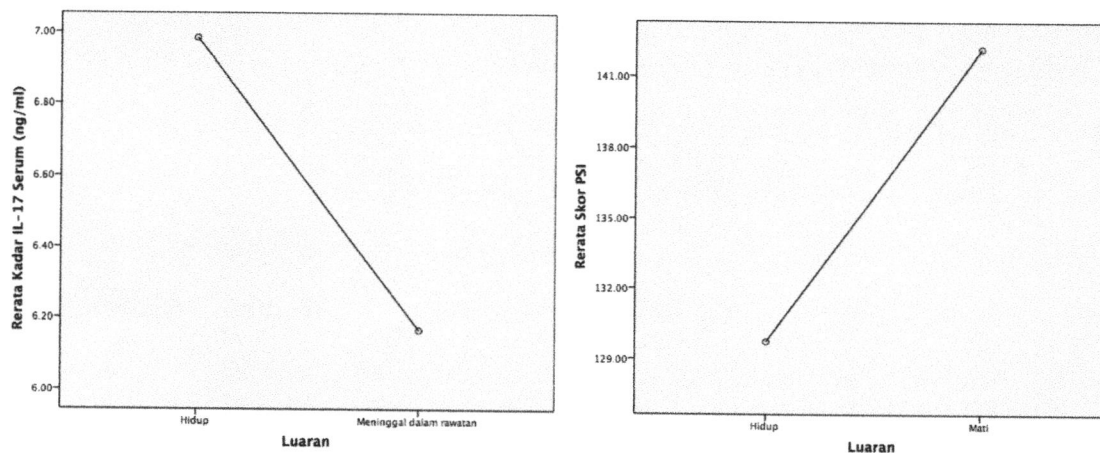
Penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi hubungan antara kadar IL-17 serum dengan lama rawatan dan luaran pasien usia lanjut dengan infeksi pneumonia komuniti. Dari 70 pasien usia lanjut yang dirawat dengan diagnosis pneumonia komuniti, didapatkan jenis kelamin pria lebih banyak dibandingkan wanita dengan persentase sebanyak 51,4 %. Rerata usia pasien usia lanjut pada penelitian ini adalah $70,27 \pm 7,4$ dengan usia berkisar antara 60 – 86 tahun. Karakteristik data pada penelitian ini dapat dilihat pada **tabel 1** berikut.

Tabel 1. Karakteristik Usia Lanjut dengan Infeksi Pneumonia Komuniti

Variabel	Rerata \pm SD	Minimal	Maksimal
Usia, tahun	$70,27 \pm 7,4$	60	86
60-69	34 (48,6 %)		
70-79	26 (37,1 %)		
>80	10 (14,3 %)		
Jenis Kelamin			
Laki-laki	36 (51,4 %)		
Perempuan	34 (48,6 %)		
Skor dan Stadium PSI	$134,34 \pm 23,25$	91	184
90 – 130 (IV)	31 (44,3 %)		
> 130 (V)	39 (55,7 %)		
Penyakit Penyerta			
Gagal Ginjal Terminal	18 (47,4%)		
Gagal Jantung Kongestif	8 (21,05%)		
Diabetes Melitus	6 (15,8%)		
Sirosis hepatis	2 (5,2%)		
PPOK	3 (7,8%)		
Keganasan	1 (2,6%)		
Lama Rawat	$9,57 \pm 6,65$	2	34
Outcome			
Hidup	44 (62,9 %)		
Meninggal dalam rawatan	26 (37,1 %)		
Kadar IL-17 Serum (ng/ml)	$6,68 \pm 3,58$	0,2	23,8

Seperti terlihat pada **tabel 1**, derajat keparahan infeksi pneumonia komuniti berdasarkan skor *pneumonia severity index* paling banyak pada stadium lima (V) dengan rerata skor PSI adalah $134,34 \pm 23,25$. Lama rawatan yang terlama pada penelitian ini adalah 34 hari dengan rerata $9,57 \pm 6,65$ hari. Pasien usia lanjut dengan luaran hidup (survival) lebih banyak dibandingkan yang meninggal pada penelitian ini, yaitu 62,9 % berbanding 37,1 %.

Rerata kadar IL-17 serum pada penelitian ini adalah $6,68 \pm 3,58$ ng/ml. Hasil ini lebih rendah dibandingkan hasil pemeriksaan pada individu sehat yaitu 31 ng/ml. Dari hasil uji kemaknaan, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar IL-17 serum dengan lama rawatan dan luaran pasien dengan angka signifikansi, $p > 0,05$. Meskipun demikian, terlihat pada **gambar 1** bahwa kadar IL-17 serum lebih rendah pada pasien usia lanjut yang meninggal dalam rawatan dibandingkan yang hidup (*survival*).



Gambar 1. Rerata Kadar IL-17 serum dan Skor Pneumonia Severity Index (PSI) dalam hubungannya dengan Luaran pasien usia lanjut dengan pneumonia komuniti.

Diskusi

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar Interleukin-17 sebagai suatu sitokin pro-inflamasi dengan lama rawatan dan luaran pada usia lanjut yang mengalami infeksi pneumonia komuniti. Studi kohort prospektif yang dilakukan di ruang rawat inap Penyakit Dalam RS. Dr. M. Djamil Padang. Diagnosis pneumonia komuniti dengan skor PSI > 90 atau yang dirawat inap di Bagian Penyakit Dalam RS. M. Djamil telah dikumpulkan sebanyak 70 orang yang akan diteliti dalam penelitian ini.

Pada penelitian ini, diperoleh rerata usia lanjut adalah $70,27 \pm 7,4$ tahun dengan jenis kelamin pria lebih banyak dibandingkan wanita. Hal ini sesuai dengan penelitian Faisal dkk, 2014 yang memperlihatkan jenis kelamin pria sebesar 74,5% dibandingkan wanita. Hasil yang sama juga dilaporkan Fogarti dkk yang memperlihatkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dari perempuan yaitu 68 %. Hasil berbeda diperlihatkan oleh Chasqueira dkk, 2018 dalam penelitiannya terhadap usia lanjut dengan pneumonia komuniti di Portugal, yang memperlihatkan wanita lebih banyak dibandingkan laki-laki yaitu sebanyak 69%. Usia lanjut dan jenis kelamin pria merupakan faktor risiko terjadinya infeksi dan meningkatnya keparahan infeksi pneumonia komuniti ^(12,13,14).

Derajat keparahan infeksi pneumonia pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan *Pneumonia Severity Index* (PSI). Berdasarkan PSI, derajat keparahan pneumonia paling banyak ditemukan pada derajat lima (V) sebesar 55,7 % diikuti derajat empat (IV) sebesar 44,3%. Hal ini berbeda dengan penelitian Surjanto dkk, 2013 yang memperlihatkan derajat IV (39,3%) lebih banyak dari derajat V (14,3%) diikuti dengan angka mortalitas di rumah sakit yang juga lebih tinggi, yaitu 54,5% pada derajat IV dan 40,9%; sementara penelitian ini memperlihatkan bahwa angka mortalitas lebih banyak ditemukan pada usia lanjut dengan derajat V dengan persentase sebesar 73,08% berbanding 26,92%. Angka

mortalitas pasien pneumonia yang dirawat dengan derajat V memiliki risiko mortalitas yang tinggi pula berdasarkan *pneumonia severity index* ^(14,15).

Angka kematian pada usia lanjut dengan infeksi pneumonia komuniti pada penelitian ini lebih sedikit (37,1%) dibandingkan dengan usia lanjut yang hidup (*survival*) (62,9%) dengan rerata lama rawatan adalah $9,57 \pm 6,65$ hari. Hal ini sesuai dengan penelitian Andayani, 2014 yang memperoleh angka kematian pasien usia lanjut dengan sebesar 35% berbanding 65%. Hasil yang sama juga diperoleh Nurul, 2011 yang memperoleh angka kematian sebanyak 33,3% dan hidup sebanyak 76,7%. Angka kematian akibat infeksi pneumonia komuniti pada usia lanjut masih menjadi masalah karena merupakan penyebab kematian nomor 6 di Indonesia dan 10 besar penyebab kematian di sejumlah negara di Asia Tenggara. Infeksi pneumonia komuniti pada usia lanjut memiliki masa rawatan yang lebih lama dibandingkan infeksi pada kelompok usia lain seperti pada penelitian ini rerata lama rawatan pasien adalah ± 10 hari, dimana rerata lama rawatan kasus pneumonia pada umumnya adalah sekitar 7 hari. Lamanya masa rawatan akan berpengaruh terhadap kualitas kehidupan dan proses rehabilitasi pasien usia lanjut tersebut ^(16,17,18).

Penelitian ini bertujuan untuk menghubungkan kadar Interleukin-17 dengan lama rawatan dan luaran pasien usia lanjut dengan infeksi pneumonia komuniti. Kadar interleukin-17 pada penelitian ini diperoleh antara 0,2 s/d 23,8 ng/ml, dengan rerata $6,68 \pm 3,58$ ng/ml. Rerata IL-17 ini lebih rendah dibandingkan rerata IL-17 pada kontrol sehat yaitu 33,3 ng/ml. Interleukin-17 memiliki fungsi protektif terhadap berbagai infeksi baik oleh bakteri intraseluler maupun ekstraseluler, jamur dan parasit. Pada model murine dengan infeksi pneumonia, interleukin-17 terbukti memiliki peran defensif dalam melawan kuman patogen seperti *K. pneumonia* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Meskipun mekanisme pastinya masih belum diketahui, namun defisiensi atau penurunan IL-17 pada sejumlah model hewan coba dengan infeksi terjadi gangguan rekrutmen netrofil pada jaringan yang terinfeksi, yang berhubungan dengan terjadinya penurunan ekspresi kemokin CXCL. Pada penelitian ini ditemukan penurunan kadar IL-17 serum yang pada akhirnya dapat memperberat infeksi pneumonia komuniti yang terjadi pada usia lanjut, yang ditandai dengan derajat keparahan pasien yang berada pada derajat IV dan V berdasarkan PSI ^(10,19).

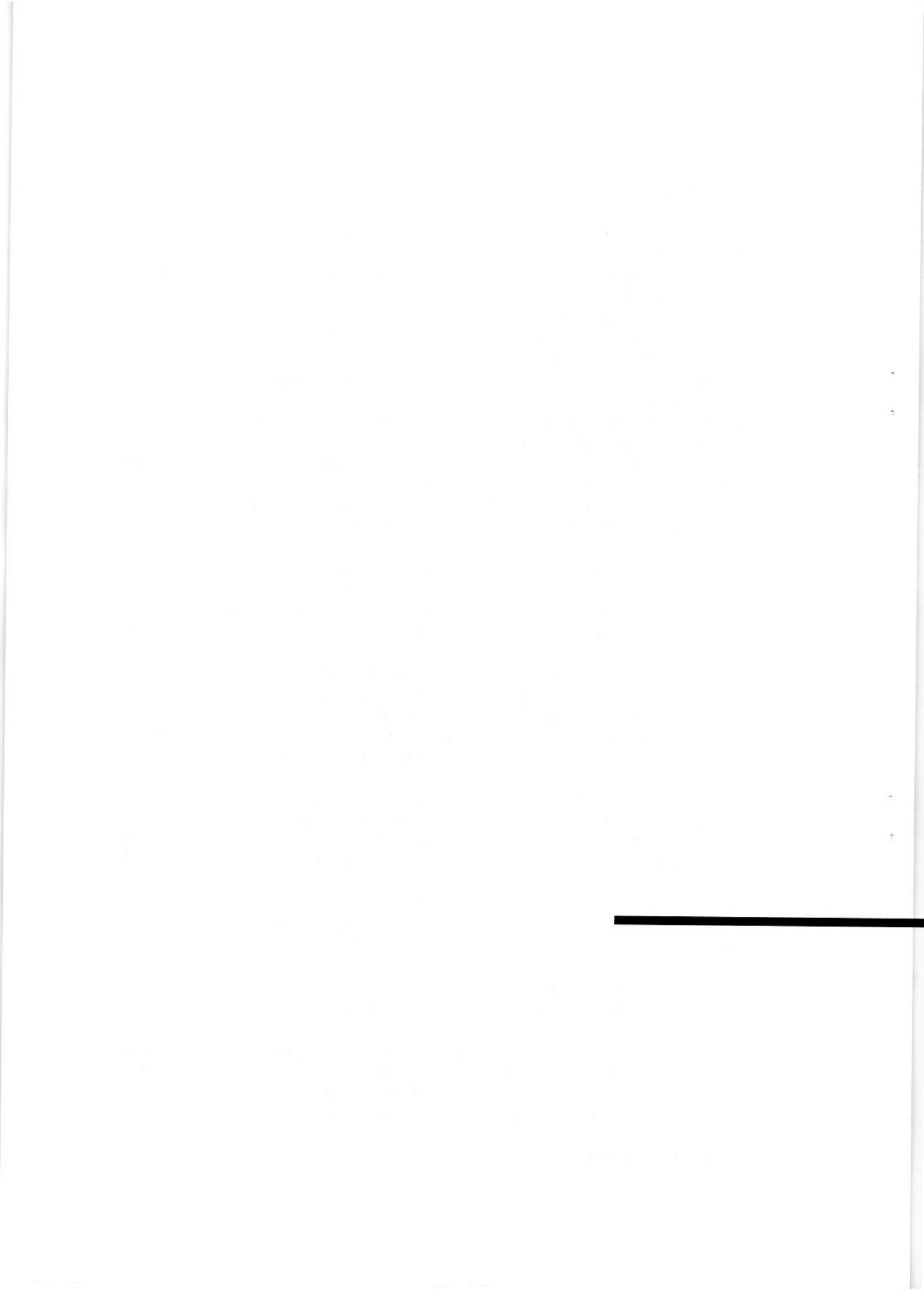
Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar IL-17 serum dengan lama rawatan dan luaran pasien dengan kemaknaan atau $p > 0,05$. Kadar IL-17 yang rendah lebih banyak ditemukan pada kelompok usia lanjut yang meninggal dibandingkan kelompok usia lanjut yang hidup, dimana rerata kadar IL-17 pada kelompok pasien usia lanjut yang meninggal adalah $6,16 \pm 2,17$ ng/ml sementara pada kelompok usia lanjut yang hidup adalah $6,98 \pm 4,2$ ng/ml. Hasil ini memperlihatkan rendahnya kadar IL-17 pasien usia lanjut dengan infeksi pneumonia komuniti dan pada pasien yang meninggal memiliki rerata kadar IL-17 yang sangat rendah, meskipun tidak diperoleh hubungan yang bermakna antara keduanya.

Kesimpulan

Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar IL-17 serum dengan lama rawatan dan luaran usia lanjut yang menderita pneumonia komuniti. Namun dari penelitian ini terlihat bahwa rendahnya kadar IL-17 serum dapat berpengaruh terhadap angka *survival* pasien usia lanjut, meskipun secara statistik tidak bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

1. Morgan AJ, Glossop AJ. Severe community-acquired pneumonia. *BJA Education*. 2016;16(5):167-72.
2. Putri RM, Hasan H. Tinjauan imunologi pneumonia pada pasien geriatri. *CDK*. 2014;41(1):14-18.
3. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013;68(11):1057-65.
4. Bueno V, Sant'Anna O, Lord JM. Ageing and myeloid-derived suppressor cells: possible involvement in immunosenescence and age-related disease. *Age*. 2014;36(6):9729-41.
5. Murray M, Chotirmall S. The impact of immunosenescence on pulmonary disease. *Mediators of Inflammation*. 2015:1-10.
6. Goldberg EL, Dixit VD. Drivers of age-related inflammation and strategies for health span expansion. *Immunol Rev*. 2015;265(1):63-74.
7. Rea M, Gibson D, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross O. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*. 2018;1-10.
8. Mai J, Wang H, Yang XF. Th 17 cells interplay with Foxp3+ Tregs in regulation of inflammation and autoimmunity. *Front Biosci*. 2010;15(23):986-1006.
9. Pappu R, Ramirez-Carozzi V, Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family: Critical players in host defence and inflammatory diseases. *Immunology*. 2011;134:8-16.
10. Tsai H, Velichko S, Hung LY, Wu R. IL-17A and Th17 cells in lung inflammation: An update on the role of Th17 cell differentiation and IL-17R signaling in host defense against infection. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013;1-12.
11. Faisal F, Burhan E, Aniwidyaningsih W, Kekalih A. Penilaian respons pengobatan empiris pada pasien rawat inap dengan pneumonia komunitas. *J Respir Indo*. 2014;34(2):60-70.
12. Fogarty C, Siami G, Kohler R, File TM, Tennenberg AM, Olson WH, et al. Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults. *CID*. 2004;1:16-23.
13. Chasqueira MJ, Paixao P, Rodrigues M, Piedade C, Caires I, Palmeiro T. Respiratory infections in elderly people: Viral role in a resident population of elderly care centers in Lisbon, winter 2013–2014. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;69:1-7.
14. Diatri MC, Iskandar MH. Hubungan derajat keparahan pneumonia komunitas dengan kadar prokalsitonin. *Indonesian Journal of Chest Critical and Emergency Medicine*. 2015;2(4):161-68.
15. Surjanto E, Sutanto YS, Reviono, Harsini, Indrayati D. Perbandingan tiga metode prediksi secara retrospektif dalam menilai derajat pneumonia komunitas pada pasien lanjut usia di rumah sakit Dr. Moewardi Surakarta. *J Respir Indo*. 2013;33:34-9.
16. Andayani N. Tingkat mortalitas dan prognosis pasien pneumonia komunitas dengan sistem skoring CURB-65 di ruang rawat inap paru RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *JKS*. 2014;1:14-19.



17. Nurul H. Korelasi drug related problems (DRP) penggunaan antibiotika terhadap prognosis pasien pneumonia di instalasi rawat inap RSUP H. Adam Malik Medan periode Oktober-Desember 2010 dan periode Januari-Maret 2011. Medan. Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. 2011:41-42.
18. Kothe H, Bauer T, Marre R, Suttrop N and Welte. Outcome of Community Acquired Pneumonia: Influence Age, Residence Status and Antimicrobial Treatment. *European Respiratory Journal*. 2008;6(32):14-17
19. Jochems SP, Weiser JN, Malley R, Ferreira DM. The immunological mechanisms that control pneumococcal carriage. *Plos Pathogens*. 2017;1-14.