

EFIKASI DAN MANFAAT KLINIS TERAPI STEROID SISTEMIK DAN INHALASI PADA PASIEN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Fahreza Akbar Siregar¹, Gurmeet Singh²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

²Divisi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta

ABSTRACT

Background: Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the top leading causes of morbidity and mortality worldwide. CAP also becomes the sixth most prevalent cause of overall mortality in adults. Corticosteroids are known to be the most potent anti-inflammatory drugs and have physiologic rationale for their use in patients with infection. Its efficacy in the treatment of CAP is still debatable. **Objective:** This study aims to evaluate the efficacy and clinical outcomes of systemic and inhaled steroid therapy for patients with community-acquired pneumonia. **Methods:** We used four databases for literature searching process, Pubmed, EBSCO, ProQuest, and Science Direct, which selected articles are those therapeutic studies with relevant clinical question and met the inclusion-exclusion criterias. Critical appraisal was performed by assessed its validity, importance, and applicability based on Oxford Center of Evidenced-Based Medicine 2011. **Results:** Three retrieved articles feature cohort studies. Two studies conducted systemic steroid therapy research which other conducted inhaled steroid. Two of three articles show steroid therapy was associated with lower mortality and shorter clinical stability. **Conclusion:** We suggested that steroid therapy, both systemic and inhaled steroids help hasten clinical recovery, prevent pneumonia-related complication, lower mortality, and reduction in the duration of mechanical ventilation and length of hospital stay. **Keywords:** community-acquired pneumonia, steroid, inhalation, therapeutics, clinical outcomes

ABSTRAK

Latar Belakang: Community-acquired pneumonia (CAP) saat ini menjadi salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas tertinggi di seluruh dunia. Di Indonesia, CAP menjadi penyebab keenam mortalitas pada dewasa. Kortikosteroid dikenal sebagai obat anti-inflamasi yang berguna pada pasien dengan infeksi. Namun, penggunaannya sebagai terapi CAP masih menjadi kontroversi.

Tujuan: mengevaluasi efikasi dan manfaat klinis terapi inhalasi steroid, baik secara inhalasi maupun sistemik, pada pasien dengan community-acquired pneumonia. **Metode:** Pencarian literatur melalui empat basis data elektronik yaitu PubMed, EBSCO, Proquest, dan Science Direct. Artikel yang dimasukan adalah studi terapeetik yang sesuai dengan pertanyaan klinis dan memenuhi kriteria inklusi dan ekskusi. Penelaahan kritis dilakukan berdasarkan validitas, kepentingan, dan kemampooterapan sesuai dengan Oxford Center of Evidenced-Based Medicine 2011.

Hasil: Terdapat 3 artikel dengan desain studi kohort. Dua studi melakukan penelitian mengenai terapi steroid sistemik, dan satu studi mengenai terapi steroid inhalasi. Dua dari tiga studi mengenai steroid menunjukkan hubungan antara terapi steroid terhadap penurunan risiko mortalitas dan perbaikan klinis pasien. **Kesimpulan:** Pemberian terapi steroid, baik secara inhalasi dan sistemik, pada pasien CAP berperan dalam mempercepat pemulihan, mencegah terjadinya komplikasi berupa sepsis, menurunkan mortalitas penyakit, serta mempercepat durasi penggunaan ventilator dan lama waktu perawatan di rumah sakit.

Kata kunci: community-acquired pneumonia, steroid, inhalation, therapeutics, clinical outcomes

ILUSTRASI KASUS

Pasien perempuan 53 tahun datang ke IGD RSCM dengan keluhan sesak napas sejak 1 minggu SMRS. Sepuluh hari SMRS, pasien mengalami demam tinggi terus menerus disertai keringat dingin dan batuk berdahak putih dengan bercak darah. Tujuh hari SMRS, pasien mulai mengalami sesak napas. Terdapat orthopnea, tidak ada dyspnea on effort dan paroxysmal nocturnal dyspnea. Pasien juga mengalami penurunan nafsu makan. Lima hari SMRS, pasien dirawat di rumah sakit lain selama 3 hari karena sesak napas dan demam tidak membaik. Pasien kemudian dirujuk ke RSCM 1 hari SMRS. Pasien saat ini belum BAB sejak 4 hari SMRS.

Address for corespondance :

Division of Respiriology and Critical Illness, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Universitas Indonesia, Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia
E-mail : pulmonologi89@yahoo.co.id

How to cite this article :

EFIKASI DAN MANFAAT KLINIS TERAPI STEROID SISTEMIK DAN INHALASI PADA PASIEN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

ABSTRACT

Background: *Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the top leading causes of morbidity and mortality worldwide. CAP also becomes the sixth most prevalent cause of overall mortality in adults. Corticosteroids are known to be the most potent anti-inflammatory drugs and have physiologic rationale for their use in patients with infection. Its efficacy in the treatment of CAP is still debatable.* **Objective:** *This study aims to evaluate the efficacy and clinical outcomes of systemic and inhaled steroid therapy for patients with community-acquired pneumonia.*

Methods: *We used four databases for literature searching process, Pubmed, EBSCO, ProQuest, and Science Direct, which selected articles are those therapeutic studies with relevant clinical question and met the inclusion-exclusion criterias. Critical appraisal was performed by assessed its validity, importance, and applicability based on Oxford Center of Evidenced-Based Medicine 2011.* **Results:** *Three retrieved articles feature cohort studies. Two studies conducted systemic steroid therapy research which other conducted inhaled steroid. Two of three articles show steroid therapy was associated with lower mortality and shorter clinical stability.*

Conclusion: *We suggested that steroid therapy, both systemic and inhaled steroids help hasten clinical recovery, prevent pneumonia-related complication, lower mortality, and reduction in the duration of mechanical ventilation and length of hospital stay.*

Keywords: *community-acquired pneumonia, steroid, inhalation, therapeutics, clinical outcomes*

ILUSTRASI KASUS

Pasien perempuan 53 tahun datang ke IGD RSCM dengan keluhan sesak napas sejak 1 minggu SMRS. Sepuluh hari SMRS, pasien mengalami demam tinggi terus menerus disertai keringat dingin dan batuk berdahak putih dengan bercak darah. Tujuh hari SMRS, pasien mulai mengalami sesak napas. Terdapat *orthopnea*, tidak ada *dyspnea on effort* dan *paroxysmal nocturnal dyspnea*. Pasien juga mengalami penurunan nafsu makan. Lima hari SMRS, pasien dirawat di rumah sakit lain selama 3 hari karena sesak napas dan demam tidak membaik. Pasien kemudian dirujuk ke RSCM 1 hari SMRS. Pasien saat ini belum BAB sejak 4 hari SMRS.

Dari pemeriksaan tanda vital, didapatkan pasien *compos mentis*, tampak sesak, tekanan darah 140/72 mmHg, suhu 36,8 °C, nadi 83 kali/menit, laju pernapasan 24 kali/menit. Dari hasil pemeriksaan fisik, ditemukan konjungtiva tidak

pucat, sklera tidak ikterik, JVP 5-2 cmH₂O, terdapat penggunaan otot bantu napas, bunyi napas vesikuler, ronki basah kasar (+/+), jantung abdomen ginjal dalam batas normal.

Dari pemeriksaan penunjang laboratorium, didapatkan adanya anemia, hipokalemia, hipoalbuminemia, hiperbilirubinemia, dan alkalosis respiratorik. Hasil foto polos toraksa menunjukkan adanya infiltrat di kedua lapang paru dan kesan kardiomegali. Hasil EKG menunjukkan terdapat T inversi pada sadapan V1 V2 dan kesan infark miokard lama di lead II.

LATAR BELAKANG

Community-acquired pneumonia (CAP) saat ini masih menjadi salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas yang tinggi di seluruh dunia. Di negara-negara berkembang, CAP menjadi salah satu dari 10 penyakit utama penyebab mortalitas penduduk.¹ Pada tahun 2004, sekitar 10% jumlah kematian penduduk di Asia Tenggara disebabkan oleh infeksi saluran pernapasan, utamanya saluran napas

bawah.² Di Indonesia, CAP menjadi penyebab nomor satu mortalitas pada anak dan penyebab keenam mortalitas pada dewasa. Berdasarkan Riskesdas 2013, insidensi dan prevalensi pneumonia di Indonesia sebesar 1,8% dan 4,5%.³

Meski perkembangan penelitian dalam terapi antibiotik semakin maju, namun tingkat mortalitas pasien dengan CAP berat masih mencapai 30-50%.^{2,4} Oleh karena itu, diperlukan adanya pendekatan terapi untuk mencapai klinis yang lebih baik, terutama pada kasus CAP berat. Penelitian saat ini menunjukkan kadar sitokin pro-inflamasi seperti interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-1 β , faktor nekrosis tumor-alfa, dan interferon gamma meningkat secara signifikan pada CAP berat dan dikaitkan dengan tingkat keparahan dan gambaran klinis pasien CAP.

Kortikosteroid termasuk dikenal sebagai obat anti-inflamasi yang paling poten. Obat ini menghambat ekspresi sitokin pro-inflamasi dan mempercepat ekspresi sitokin anti-inflamasi. Efek imunomodulasi dan anti-inflamasi pada kortikosteroid

berguna pada pasien dengan infeksi berat. Sehingga, penggunaan steroid dapat digunakan sebagai terapi pada pasien dengan penyakit yang kritis.

Terapi steroid biasa digunakan sebagai tatalaksana penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), terutama pada gejala yang memburuk dan eksaserbasi berulang. Namun, penggunaannya sebagai terapi CAP masih menjadi kontroversi. Pada percobaan klinis, terapi steroid pada pasien CAP diketahui memiliki efek mempercepat waktu pasien untuk mencapai klinis yang stabil serta mengurangi durasi rawat inap pasien di rumah sakit. Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa terapi steroid dikaitkan dengan penurunan tingkat mortalitas pasien dengan CAP berat akibat supresi respon inflamasi

berlebih di saluran napas selama infeksi.^{2,5} Namun, studi observasional lain menunjukkan bahwa pemakaian steroid hanya memiliki efek pada pasien CAP dengan syok sepsis atau CAP dengan komplikasi.⁵ Bahkan, penelitian lain menunjukkan kecenderungan penggunaan steroid sebagai faktor risiko munculnya CAP pada pasien PPOK dan asma.⁶ Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk mengevaluasi efikasi dan manfaat klinis terapi inhalasi steroid, baik secara inhalasi maupun sistemik, pada pasien dengan *community-acquired pneumonia*.

PERTANYAAN KLINIS

Berdasarkan ilustrasi kasus sebelumnya, rumusan pertanyaan klinis sebagai berikut:

Tabel 1. Formulasi PICO

PICO	P	Pasien dengan <i>community-acquired pneumonia</i>
	I	Terapi steroid sistemik dan inhalasi
	C	Tanpa terapi steroid sistemik dan inhalasi
	O	Perbaikan klinis penggunaan terapi
Tipe Pertanyaan		Terapeutik
Tipe Studi		<i>Cross-sectional, cohort prospective</i>

Dengan demikian, pertanyaan klinis yang digunakan adalah “Apakah

terdapat efikasi dan manfaat klinis terapi inhalasi steroid pada pasien *community-acquired pneumonia*?

METODE PENCARIAN

Pencarian literatur melalui empat basis data elektronik, yaitu PubMed, EBSCO, Proquest, dan Science Direct untuk mengidentifikasi

literatur yang relevan. Penelusuran dilakukan pada tanggal 14 April 2018. Kata kunci dimasukan dengan susunan kata yang sesuai, kemudian disatukan menggunakan operasi Boolean. Pencarian dari keempat basis data elektronik tersebut tidak dibatasi oleh batasan tertentu.

Tabel 2.Strategi Pencarian Literatur (Dilakukan pada 15 April 2018)

Basis Data	Strategi Pencarian	Hits	Title/Abstract Screening
Pubmed	((((community acquired pneumonia[Title/Abstract]) AND pneumonia[Title/Abstract]) OR steroids[Title/Abstract]) OR budesonide) AND inhalation administration) AND treatment outcomes	206	9
EBSCO	community acquired pneumonia AND inhaled steroids OR bronchodilator AND therapeutics AND clinical outcomes	149	4
Proquest	(community acquired pneumonia) AND (inhaled steroids) AND bronchodilator AND (therapeutics) AND (clinical outcomes)	233	1
Science Direct	Community Acquired Pneumonia AND Inhaled Steroids OR Bronchodilators AND Clinical Outcomes AND Therapeutics	272	5

SELEKSI ARTIKEL

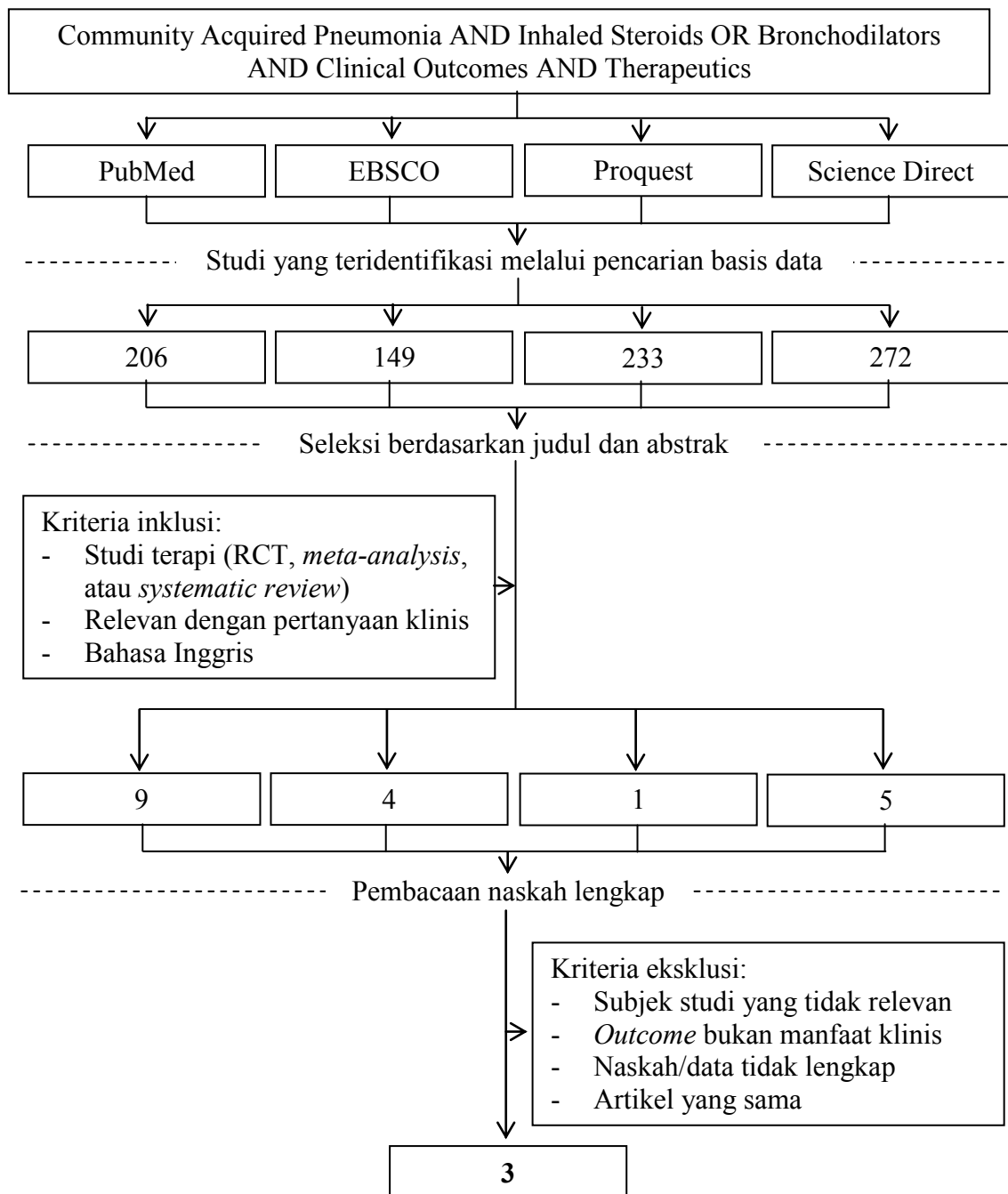
Proses pemilihan artikel dilakukan dalam beberapa tahap, yakni

pemilihan berdasarkan judul dan abstrak, seleksi artikel yang serupa, dan pemilihan artikel dark naskah

lengkap. Kriteria penelitian yang digunakan mencakup kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi meliputi studi dengan pendekatan terapi (RCT(*randomized controlled trial*), *meta-analysis*, atau *systematic review*), isi yang relevan dengan pertanyaan klinis, serta dalam Bahasa Inggris. Kriteria eksklusi meliputi subjek studi yang tidak relevan, luaranklinis yang tidak sesuai, naskah yang tidak lengkap, serta temuan dua artikel yang sama.

Melalui penelusuran empat basis data elektronik yang berbeda, ditemukan 19 artikel yang tersaring dari identifikasi judul dan abstrak. Kemudian dilakukan seleksi

kembali melalui pembacaan naskah lengkap. Dari keseluruhan artikel, didapatkan 3 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Artikel yang terpilih antara lain studi Polverino *et al* (2012), Nafae *et al* (2013), dan Yamauchi *et al* (2016). Alur penelusuran dan seleksi diilustrasikan dalam **Gambar 1**. Dari 3 artikel yang terpilih, *reviewer* melakukan telaah kritis dari aspek validitas (*validity*), kepentingan (*importance*), dan kemampooterapan (*applicability*) terhadap artikel terpilih menggunakan kriteria untuk studi terapi berdasarkan *Center of Evidence-Based Medicine, University of Oxford*



Gambar 1. Diagram Alur Penelusuran Literatur dan Seleksi Artikel

HASIL

Penelitian Polverino *et al* (2012)

Studi ini menilai pengaruh klinis penggunaan kortikosteroid sistemik pada pasien dengan CAP. Studi dilakukan secara kohort prospektif pada pasien dewasa yang masuk ke Hospital Clinic Barcelona, Spanyol dengan CAP pada Juni 1997-2008. Dari 4549 jumlah pasien CAP di rumah sakit selama penelitian, 3257 di antaranya memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kortikosteroid diadministrasikan pada 260 pasien (8% total pasien) dengan tambahan terapi antibiotik standar. Terapi sistemik diberikan secara oral atau intravena, dengan jenis pemberian terapi harian yang setara berupa metilprednisolon (utama), prednisone, hidrokortison, dan lain-lain dalam dosis 30-45 mg/hari (median 36 mg/hari; IQR 27-51 mg) selama 7 hari pertama.

Pasien dengan pemberian kortikosteroid lebih sering dirawat di rumah sakit (90% vs 76%; $P < 0,01$) memerlukan ventilator lebih sering dan perawatan rawat inap yang lebih lama. Sedangkan luaran lain seperti jumlah masuk rawat ICU, durasi

penggunaan ventilator, mortalitas dalam 30 hari pada kedua kelompok menunjukkan hasil yang sama.

Studi ini juga menganalisis pasien dengan kelas risiko PSI yang tinggi (IV-V) untuk mengevaluasi pengaruh yang berbeda penggunaan kortikosteroid sistemik pada pneumonia yang lebih berat. Dari total 1592 pasien (kelompok steroid, 198 (12%); kelompok non-steroid 1394 (88%)). Pada pengelompokan pasien risiko tinggi ini, kedua kelompok tidak berbeda dalam hal jumlah pasien masuk ICU (kelompok steroid, 12 (6%); kelompok non-steroid, 100 (7%), $P = 0,14$), tingkat mortalitas (kelompok steroid, 17 (9%); kelompok non-steroid, 135 (11%); $P = 0,41$) dan jumlah hari perbaikan klinis (kelompok steroid, 4,5 (3-8) hari; kelompok nonsteroid, 5 (3-8) hari; $P = 0,49$). Kemudian, dari populasi total, pasien terapi steroid memiliki durasi rawat di rumah sakit yang lebih lama (kelompok steroid, 10 (6-15) hari; kelompok non-steroid, 7 (5-11) hari; $P < 0,01$).

Penelitian Nafae *et al* (2013)

Studi ini menngvaluasi pengaruh infus hidrokortison pada pasien CAP terhadap penurunan inflamasi sistemik dan komplikasi sepsis. Diagnosis CAP ditentukan sebelum kriteria inklusi, kemudian analisis subkelompok pasien sesuai *Pneumonia Severity Index* (PSI). Pasien diklasifikasikan menjadi CAP ringan, sedang, dan berat. Tiap kelompok CAP tersebut dibagi secara acak menjadi kelompok hidrokortison (kelompok H) yang mendapatkan terapi normal saline steril dan kelompok placebo atau kontrol (kelompok P) yang mendapatkan bolus intravena hidrokortison 200 mg diikuti dengan infus hidrokortison 240 mg dalam 500 cc 0,9% saline 10 mg/jam selama 7 hari.

Berdasarkan analisis 80 pasien (60 pasien CAP kelompok H dan 20 pasien CAP kelompok P), ditemukan bahwa tidak ditemukan perbedaan signifikan antara kedua kelompok dari data klinis dan laboratorium berupa kadar ureum-kreatinin, kadar kortisol, hematokrit, dan kadar gula darah. Namun, pada kelompok H

ditemukan perbaikan hasil klinis yang lebih baik pada parameter tingkat kesadaran (77,8% vs 0%, $P < 0,001$), denyut jantung (105,4 vs 113,9, $P < 0,05$), laju pernapasan (20,7 vs 27,5, $P < 0,001$), tekanan darah (110/75 vs 103/68, $P < 0,05$), dan suhu (37,7 vs 38,2, $P < 0,05$) dibandingkan kelompok P. Selain itu, komplikasi berupa ARDS dan sepsis syok pada kelompok H lebih rendah dibandingkan kelompok P (6,7% vs 30%).

Kebutuhan penggunaan ventilator pada kedua kelompok tidak berbeda signifikan, namun keberhasilan lepas dari ventilator pada kelompok H dan durasi penggunaannya (5-24 hari vs 12-22 hari) lebih baik daripada kelompok P. Keberhasilan terapi dari segi gambaran radiologi pada kelompok H juga lebih baik dari pada kelompok P, serta jumlah kematian (6,7% vs 31,6%) yang lebih rendah pada kelompok H.

Penelitian Yamauchi *et al* (2016)

Studi ini mengamati hubungan antarai pemberian terapi kortikosteroid inhalasi (*inhaled corticosteroid/ICS*) dan mortalitas

akibat pneumonia pada pasien PPOK. Data dikumpulkan secara retrospektif dari 1165 rumah sakit di Jepang pada pasien PPOK yang menerima terapi inhalasi bronkodilator (IBD) dan terdiagnosis pneumonia. IBD yang diberikan berupa tiotropium, glikopirronium, acridinium, umeclidinium, salmeterol, formoterol, indacaterol, dan vilanterol. Terapi kortikosteroid inhalasi yang diberikan berupa fluticasone, budesonide, mometasone, dan beclomethasone. Pasien dibagi menjadi kelompok yang diberikan ICS dengan IBD dan kelompok dengan terapi IBD saja. Untuk menentukan derajat keparahan pneumonia, digunakan A-DROP *scoring system*. Luaran utama dari studi ini adalah semua yang dapat menyebabkan mortalitas di rumah sakit, sedangkan luaran sekundernya adalah lama rawat di rumah sakit, lama perawatan ICU, kebutuhan intubasi/ventilator beserta lama penggunaannya, dan mortalitas pasien yang menggunakan ventilator selama di rumah sakit.

Dari 7033 pasien dengan PPOK di atas 40 tahun yang diterapi dengan

terapi inhalasi dan terdiagnosis pneumonia, 3702 di antaranya diterapi dengan ICS dan IBD, dan 3331 pasien lainnya diberikan IBD saja. Secara statistik, mortalitas di rumah sakit pada kelompok ICS dan IBD secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan terapi IBD saja (8,1% vs 13,2%, $P < 0,001$). Durasi perawatan rumah sakit pada kelompok ICS dan IBD juga lebih pendek daripada kelompok IBD saja (kelompok ICS dan IBD (14 (10-23) hari; 15 (0-26) hari, $P < 0,001$). Perbedaan perawatan ICU dan kebutuhan ventilator antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Mortalitas pasien yang membutuhkan ventilator pada kelompok ICS dan IBD lebih rendah secara signifikan (31,9%, $n=100/313$; 39,7%, $n=129/325$).

PEMBAHASAN

Terapi Steroid Sistemik pada Pasien *Community-Acquired Pneumonia*

Terapi steroid, baik secara inhalasi maupun sistemik, secara hipotesis memiliki kemampuan untuk menekan respon pulmoner dan sistemik dan menyebabkan

pemulihan pneumonia dan mengurangi komplikasi dan mortalitas terkait syok sepsis.⁷ Namun, hipotesis manfaat pemberian kortikosteroid pada pasien CAP masih belum jelas pada berbagai literatur. Meskipun penelitian pada hewan dan studi observasional menunjukkan manfaat potensial terapi ini dalam menekan bakteri di paru-paru dan inflamasi sistemik, bukti pada manusia masih belum jelas.^{8,9} Studi lain yang meneliti terapi steroid inhalasi juga menunjukkan hal serupa. Pada pasien PPOK, penggunaan steroid inhalasi meningkatkan kejadian pneumonia serius, meski keterkaitannya belum diketahui. Hingga saat ini, di Indonesia masih belum mengindikasikan penggunaan kortikosteroid baik sistemik maupun inhalasi secara tunggal pada kasus pneumonia.¹⁰ Oleh karena itu, penulis ingin menganalisis manfaat secara klinis penggunaan steroid inhalasi dan sistemik pada pasien CAP.

Polverino *et al* (2012) dalam penelitiannya menunjukkan tidak adanya korelasi antara pemberian

kortikosteroid sistemik dengan penurunan mortalitas atau waktu untuk mencapai perbaikan klinis. Sebaliknya, pemberian terapi tersebut diasosiasikan dengan lebih lamanya perawatan di rumah sakit (>7 hari). Pasien yang menerima steroid dalam jangka waktu lama (>7 hari) menunjukkan lebih banyak gambaran klinis (lama tinggal di rumah sakit, perbaikan klinis, penggunaan ventilator) dan komplikasi sistemik (syok, aritmia jantung). Hasil ini sejalan dengan analisis tambahan pada penelitian ini yakni lebih banyak pasien CAP yang memberat (peningkatan skor PSI) dengan peningkatan dosis steroid kumulatif. Analisis prediktor LOS jelas menunjukkan sejumlah parameter tingkat keparahan CAP (skor PSI, efusi pleura, penggunaan ventilator, dan lain-lain) bersamaan dengan pemberian steroid sistemik.

Hal sebaliknya ditunjukkan oleh penelitian Nafae *et al* (2013) pada kelompok dengan pemberian hidrokortison dan plasebo. Dalam penelitian ini ditemukan komplikasi pneumonia (syok sepsis, ARDS) lebih rendah pada kelompok

hidrokortison dibandingkan dengan plasebo. Sehubungan dengan efek samping paling sering pada terapi steroid, tidak ditemukan perbedaan signifikan dalam perdarahan GI dan diabetes mellitus tidak terkontrol, meski terdapat perbedaan signifikan dalam hipokalemia yang lebih banyak di kelompok hidrokortison namun efek samping ini dapat dikoreksi dan terjadi akibat aksi mineralokortikoid pada hidrokortison. Hasil ini menunjukkan bahwa penggunaan hidrokortison dalam dosis rendah dalam jangka pendek mampu memiliki efek protektif melawan komplikasi pneumonia. Hal ini disebabkan oleh kemampuan kortikosteroid yang poten sebagai inhibitor inflamasi yang mampu menginaktivasi gen pengkode sitokin proinflamasi dan mengaktifasi gen pengkode anti-inflamasi, sehingga dapat mencegah respon sitokin dan mempercepat perbaikan klinis inflamasi pada fase awal CAP.

Pada studi tersebut juga menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada penggunaan ventilator pada kedua kelompok, sementara kelompok

hidrokortison lebih cepat lepas dari penggunaan ventilator. Dari segi manifestasi klinis, penggunaan hidrokortison lebih baik dalam perbaikan tingkat kesadaran, laju pernapasan ($P < 0,001$), suhu tubuh, denyut nadi, dan rasio PaO_2/FiO_2 . Perbaikan klinis ini menunjukkan adanya parameter oksigenasi pulmoner yang lebih baik pada kelompok hidrokortison. Dari parameter lain, terdapat perbedaan signifikan pada resolusi gambaran foto toraks, komplikasi CAP dan obat, serta lama perawatan ICU dan Luaran rumah sakit (jumlah mortalitas dan peningkatan kasus) pada kedua kelompok (perbaikan lebih pada kelompok hidrokortison) juga terdapat perbedaan sangat signifikan ($P < 0,001$) pada total lama perawatan rumah sakit dan durasi penggunaan ventilator pada kedua kelompok.

Gambaran efikasi terapi steroid pada penelitian Nafae *et al* (2013) dan Polverino *et al* menunjukkan hasil yang sangat berbeda. Penjelasan paling mungkin adanya perbedaan hasil ialah karena pada penelitian Polverino *et al* menggunakan

metilprednisolone satu kali sehari, di mana administrasi obat dengan dosis tersebut tidak cukup mencapai efektivitas konsentrasi darah selama 24 jam. Selain itu, penggunaan steroid sistemik pada penelitian Polverino *et al* berfokus pada pasien dengan CAP berat. Sedangkan pada penelitian Nafae *et al*, penggunaan dilakukan pada pasien dalam berbagai tingkat keparahan CAP. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa kemungkinan terapi steroid pada CAP diutamakan pada pneumonia dengan kategori yang lebih ringan.

Terapi Steroid Inhalasi pada Pasien *Community-Acquired Pneumonia*

Pada terapi steroid inhalasi, dalam penelitian Yamauchi *et al* (2016) ditemukan bahwa terapi ICS memiliki efek protektif terhadap mortalitas terkait pneumonia pada pasien dengan PPOK. Penelitian ini menunjukkan skor A-DROP pada pasien dengan ICS lebih rendah dibanding tanpa ICS. Hasil ini didukung oleh penelitian lain yang mengasosiasikan penggunaan ICS pada penurunan efusi pleura, yang

merupakan progresi dan komplikasi dari pneumonia.¹¹ Hal ini karena ICS diketahui mampu menurunkan invasi bakteri ke dalam epitel saluran napas.¹² Penggunaan ventilator pada pasien CAP dengan terapi ICS dan IBD lebih rendah dibandingkan dengan penggunaan IBD tunggal, meski hasilnya tidak berbeda signifikan. Hasil-hasil penelitian di atas menandakan bahwa ICS memiliki efek proteksi terhadap pneumonia dan kematian akibat pneumonia.

Limitasi Studi

Pada studi Polverino *et al* (2012), pasien yang menerima steroid umumnya merupakan penderita asma atau PPOK yang telah menerima ICS dan antibiotik lain sehingga menunjukkan gambaran klinis lebih buruk ketika masuk rumah sakit. Sementara pemberian steroid tidak memengaruhi tingkat mortalitas atau perbaikan klinis dibandingkan kelompok kontrol kemungkinan karena steroid umumnya diberikan pada pasien dengan PPOK atau skor PSI yang lebih tinggi. Selain itu, data penelitian Yamauchi *et al* (2016) tidak memiliki informasi pada derajat

keparahan sesak napas yang digunakan sebagai faktor penentu kondisi pernapasan. Data juga tidak mencantumkan dosis terapi yang

diberikan, sehingga tidak dapat dievaluasi hubungan antara mortalitas pasien dengan dosis ICS.

Tabel 3. Resume Artikel

Artikel	Jenis Studi	Jumlah Sampel	Lokasi	Durasi Follow-up	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi	Outcome
Polverin o et al (2012)	Cohort Prospective	3257	Spain	7-15 hari	- Pasien dewasa terdiagnosis CAP	- Imunosupresif berat (HIV, kortikosteroid kronik, asupan alkohol >80 g/hari, neoplasma aktifif) - TB aktifif - Terdiagnosis selain CAP saat follow-up	- Tingkat mortalitas - Salah satu dari tanda stabilitas klinis (suhu <37,8°C, nadi <100x/menit, laju napas <24x/menit,
Nafae et al (2013)	Cohort Prospective	80	Mesir	7 hari	- Gambaran klinis dan bukti radiologi (diagnosis tanda dan gejala: batuk dengan/tanpa sputum, demam >38,5°C, sesak, nyeri dada atau bunyi napas abnormal, radiologi kelainan paru) dalam 48 jam masuk rumah sakit	- Pneumonia nosokomial atau HCAP - Imunosupresi berat (HIV, obat penggunaan imunosupresan) - Luka bakar akut - Kondisi medis dengan usia harapan hidup <3 bulan (misal: keganasan) - Perdarahan GI dalam 3 bulan - Asma akut, PPOK, atau penyakit autoimun (kondisi yang memerlukan	- PaO ₂ dan rasio PaO ₂ /FiO ₂ - Lama rawat inap rumah sakit - Durasi pemberian antibiotik IV - Durasi penggunaan ventilator - Penyesuaian akhir penggunaan ventilator - Komplikasi pneumonia - Hospital outcome

Yamauchi <i>et al</i> (2016)	<i>Cohort Retrospective</i>	7033	Jepang	- ≥ 18 tahun	prednisone $>0,5$ mg/kg/hari atau setara) - Sirosis hepatitis - Terapi kortikosteroid	- Angka mortalitas di rumah sakit - Lama rawat inap - Lama rawat ICU - Kebutuhan dan durasi penggunaan intubasi/ventilator - Mortalitas saat penggunaan ventilator
				- Usia >40 tahun - Masuk rumah sakit karena diagnosis utama pneumonia - Terapi inhalasi bronkodilator steroid	- Gangguan obstruktif selain PPOK (misal: bronkiektasis, panbronkiolitis) - HCAP dan VAP	

Tabel 4. Telaah Validasi Artikel

Apakah hasil studi terapi ini valid?		Penelitian
	Polverino <i>et al</i> (2012)	Nafae <i>et al</i> (2013)
Apakah pemilihan peserta penelitian secara acak?	Tidak. Terapi pada pasien merupakan acak	Ya. Setiap kelompok CAP ringan, sedang, dan berat dibagi secara acak
Apakah pengambilan sampel dilakukan secara acak-butu?	Apakah pengambilan sampel dilakukan secara acak-butu? Tidak. Terapi pada pasien merupakan acak	Ya. Analisis dilakukan menggunakan pendekatan sistem <i>intention to treat</i>
Apakah semua pasien yang mengikuti penelitian diperhitungkan pada hasil akhir?	Ya. Analisis dilakukan menggunakan pendekatan sistem <i>intention to treat</i>	Ya. Analisis dilakukan menggunakan pendekatan sistem <i>intention to treat</i>
Apakah pasien dan peneliti tidak mengetahui intervensi yang dilakukan?	Tidak. Seluruh peserta penelitian ditentukan oleh dokter yang bertugas. Identifikasi pasien tetap anonim dan tanpa <i>informed-consent</i> .	Tidak. Penelitian dilakukan secara retrospektif, pasien dan peneliti mengetahui intervensi yang dilakukan.
Selain intervensi dalam penelitian, apakah kelompok tersebut memperoleh perlakuan	Ya. Kedua kelompok diberi perlakuan yang sama di luar perbedaan intervensi	Ya. Kedua kelompok diberi perlakuan yang sama di luar perbedaan intervensi

yang sama?

Apakah karakteristik kelompok-kelompok tersebut sebanding saat sebelum dilakukan intervensi? Ya. Kedua kelompok tidak memiliki perbedaan signifikan berdasarkan karakteristik pasien, gejala penyakit, dan hasil laboratorium. Hal tersebut dibuktikan dengan nilai p tidak signifikan ($p < 0,05$) untuk tiap perbedaan antar kedua kelompok.

Ya. Kedua kelompok tidak memiliki perbedaan signifikan berdasarkan karakteristik pasien, gejala penyakit, dan hasil laboratorium. Hal tersebut dibuktikan dengan nilai p tidak signifikan ($p < 0,05$) untuk tiap perbedaan antar kedua kelompok.

Ya. Kedua kelompok tidak memiliki perbedaan signifikan berdasarkan karakteristik pasien, gejala penyakit, dan hasil laboratorium. Hal tersebut dibuktikan dengan nilai p tidak signifikan ($p < 0,05$) untuk tiap perbedaan antar kedua kelompok.

Hasil:

Valid

Valid

Valid

Tabel 5. Telaah *Importance* Artikel

Penelitian (Tahun)	Outcome	CER	EER	RRR	ARR	NNT	Kesimpulan
Polverino <i>et al</i> (2012)	Rawat jalan	23%	10%	55%	13%	8	
	Rawat bangsal	67%	84%	-25%	-17%	-6	
	Rawat ICU	0,6%	0,8%	24%	0,18%	54	Penting
	Penggunaan ventilator	5,9%	9,6%	64%	-3,7%	-26	
Nafae <i>et al</i> (2013)	Mortalitas dalam 1 bulan	5,1%	6,9%	-35%	-1,8%	-56	
	Komplikasi pneumonia (syok sepsis / ARDS)	30%	6,7%	78%	23%	4,3	
	Perdarahan gastrointestinal	5%	1,7%	67%	3,3%	3	
	Komplikasi Hipokalemia	40%	58%	-50%	-18%	-5	
	DM tidak terkontrol	32%	40%	21%	8,3%	12	
	Ventilator	25%	13%	47%	12%	2	Penting
Yamauchi <i>et al</i> (2016)	Kebutuhan alat bantu	5%	12%	-130%	-6,7%	-15	
	Tingkat keberhasilan	70%	93%	-23%	-33%	-4	
	Perbaikan gambaran rontgen toraks	65%	93%	-0,4%	-28%	-4	
	Keluar dari rumah sakit?	30%	6,7%	78%	23%	4	
	Tidak. Meninggal dunia	13%	8,1%	39%	5,1%	20	
	Kematian	2,1%	2,1%	-4,1%	-0,0%	-1156	Penting
	Perawatan di ICU	9,8%	8,5%	13%	1,3%	77	
	Penggunaan ventilator	3,9%	2,7%	30%	1,2%	85	
	Meninggal saat penggunaan ventilator						

Tabel 6. Telaah Kemampooterapan Artikel

Apakah terapi ini dapat diterapkan pada pasien?	Penelitian		
	Polverino <i>et al</i> (2012)	Nafae <i>et al</i> (2013)	Yamauchi <i>et al</i> (2016)
Apakah karakteristik pasien pada studi mirip dengan pasien ini?	Ya. Karakteristik pasien di studi sesuai dengan pasien ini	Ya. Karakteristik pasien di studi sesuai dengan pasien ini	Ya. Karakteristik pasien di studi sesuai dengan pasien ini
Apakah terapi <i>feasible</i> pada <i>setting</i> pasien ini?	Ya	Ya	Ya
Apakah manfaat terapi lebih besar daripada risikonya terhadap pasien ini?	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Level of evidence</i>	1C	1C	1C
Hasil:	Dapat Diterapkan	Dapat Diterapkan	Dapat Diterapkan

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Pemberian terapi steroid IV dosis rendah selama 7 hari pada pasien CAP mampu mempercepat pemulihan, mencegah perkembangan komplikasi berupa sepsis, serta mempercepat durasi penggunaan ventilator, pemberian terapi antibiotik, dan jangka waktu perawatan di rumah sakit dengan berbagai peningkatan *outcome* di rumah sakit dan lepas dari penggunaan ventilator. Pada penggunaan terapi inhalasi dengan ICS juga dikaitkan dengan penurunan angka mortalitas pada pneumonia. ICS mempunyai efek protektif melawan pneumonia dan berperan mencegah mortalitas pada pasien CAP.

Saran

Dapat dilakukan penelitian mengenai efek positif pemberian steroid berdasarkan jenis atau dosis obat. Penelitian berdasarkan klasifikasi subjek penelitian menurut usia, jenis kelamin, dan tingkat keparahan klinis dengan jumlah sampel yang lebih besar juga dapat dijadikan pertimbangan. Efikasi perbandingan

antara terapi steroid inhalasi maupun sistemik juga dapat dijadikan materi penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cheng M, Pan Z, Yang J, Gao Y. Corticosteroid Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Respiratory Care*. 2013;59(4):557-63.
2. Bi J, Yang J, Wang Y, Yao C, Mei J, Liu Y et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Corticosteroids Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(11):e0165942.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
4. Nafae R, Ragab M, Amany F, Rashed S. Adjuvant role of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013;62(3):439-45.
5. Yamauchi Y, Yasunaga H, Hasegawa W, Sakamoto Y, Takeshima H, Jo T et al. Effect of outpatient therapy with inhaled corticosteroids on decreasing in-hospital mortality from pneumonia in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;:1403.
6. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Palomera E, Roig J, Hospital I et al. Relationship between the Use of Inhaled Steroids for Chronic Respiratory Diseases and Early Outcomes in Community-Acquired Pneumonia. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e73271.
7. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G et al. Hydrocortisone Infusion for Severe Community-acquired Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(3):242-8.
8. Martinez R, Menendez R, Reyes S, Polverino E, Cilloniz C, Martinez A et al. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2010;37(2):393-9.

9. Mandell L, Marrie T, Grossman R, Chow A, Hyland R. Canadian Guidelines for the Initial Management of Community-Acquired Pneumonia: An Evidence-Based Update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31(2):383-421.
10. Pedoman Penatalaksanaan Pneumoni Komuniti di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2003.
11. Sellares J, López-Giraldo A, Lucena C, Cilloniz C, Amaro R, Polverino E et al. Influence of Previous Use of Inhaled Corticoids on the Development of Pleural Effusion in Community-acquired Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(11):1241-8.
12. Barbier M, Agusti A, Alberti S. Fluticasone propionate reduces bacterial airway epithelial invasion. *European Respiratory Journal*. 2008;32(5):1283-8.