

EFEKTIVITAS KORTIKOSTEROID SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA PNEUMONIA KOMUNITAS BERAT: LAPORAN KASUS BERBASIS BUKTI

Michelle Audrey Darmadi¹, Gurmeet Singh²

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
² Divisi Respirologi dan Perawatan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo

ABSTRACT

Background: Community-acquired pneumonia (CAP) is a common, yet serious infection as it is associated with high mortality and morbidity. Rather than microorganism proliferation, inflammatory response of the host itself seems to be the responsible trigger for the clinical manifestations of pneumonia. Corticosteroid or glucocorticoid is the most potent and commonly used anti-inflammatory known to date. However, evidence of the benefit of corticosteroid use remains controversial and there are risk of side effects. It is expected that corticosteroid use as adjuvant therapy can help reduce mortality in patient with severe CAP.

Methods: Literature search was conducted using 4 databases, namely PubMed, Cochrane, Scopus, and Clinical Key with the keywords corticosteroid, severe pneumonia, and mortality. We obtained 6 articles and critical appraisal were done for each article using the criteria validity, importance, and applicability

Results: We reviewed 2 randomized clinical trial (RCT) articles and 4 meta-analysis articles. According to the study we gathered, it is suggested that corticosteroid use seem to reduce mortality in severe CAP, but not so in less severe CAP. However, interpretation of each study gathered must be taken with caution. Steroid use is also considered to be an acceptable treatment in Indonesia.

Conclusion: Studies suggest the use of corticosteroid as an adjuvant therapy might reduce mortality in severe CAP patients, but until recently, there is still no strong evidence to support it. Therefore, a larger study might be needed to obtain stronger evidence.

Keywords: severe pneumonia, corticosteroid, mortality, adjuvant therapy

ABSTRAK

Latar Belakang: Pneumonia komunitas (PK) adalah penyakit infeksi yang umum namun bersifat serius dan diasosiasikan dengan mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Dibanding proliferasi mikroorganisme, respon inflamasi dari inanglah yang memicu manifestasi klinis dari pneumonia. Kortikosteroid atau glukokortikoid adalah obat anti-inflamasi yang paling efektif dan paling banyak digunakan. Namun bukti manfaat penggunaan kortikosteroid masih kontroversial dan terdapat risiko efek samping. Diharapkan penggunaan kortikosteroid sebagai terapi adjuvan dapat menurunkan mortalitas pasien dengan pneumonia komunitas berat.

Metode: Pencarian literatur dilakukan pada 4 database internet yaitu PubMed, Cochrane, Scopus, dan Clinical Key dengan menggunakan kata kunci corticosteroid, severe pneumonia, dan mortality. Hasil pencarian akhir didapatkan 6 artikel dan dilakukan telaah kritis menurut aspek validity, importance, dan applicability.

Hasil: Didapatkan 2 artikel randomized clinical trial dan 4 artikel meta-analisis. Berdasarkan studi yang terkumpul, secara garis besar, penggunaan kortikosteroid tampak menurunkan mortalitas pada pneumonia komunitas berat, tetapi tidak pada derajat kurang berat. Namun demikian, interpretasi hasil dari setiap studi yang dikumpulkan perlu dilakukan secara hati-hati. Penggunaan steroid juga termasuk sebagai pengobatan yang tergolong aplikabel untuk dilakukan di Indonesia.

Kesimpulan: Penggunaan kortikosteroid sebagai terapi adjuvan cenderung dapat menurunkan mortalitas pada pasien PK berat, namun hingga kini belum terdapat bukti yang cukup kuat untuk mendukung hal tersebut. Dibutuhkan studi yang lebih besar untuk mendapatkan bukti yang lebih kuat.

Kata Kunci: pneumonia berat, kortikosteroid, mortalitas, terapi adjuvant

PENDAHULUAN

Pneumonia komunitas (PK) adalah penyakit infeksi yang umum namun bersifat serius. Pneumonia komunitas termasuk dalam 10 penyebab kematian tertinggi di dunia.¹ Terapi antimikrobal telah diketahui merupakan titik berat tata laksana PK dimana tingkat fatalitas sebelum era terapi antimikrobal adalah 80% dan setelahnya turun menjadi 20%.² Namun demikian, sekarang ini terapi antimikrobal saja terkadang tidak cukup adekuat untuk menurunkan mortalitas pada pneumonia berat.² Pada patogenesis PK, sitokin inflamasi seperti IL-6, IL-8, dan IL-10 berlaku sebagai protein fase akut dimana jumlah berlebih dari IL-6 dan IL-10 telah diasosiasikan dengan tingginya mortalitas pada PK.³ Kortikosteroid atau glukokortikoid adalah obat anti-inflamasi yang paling efektif dan paling banyak digunakan.¹ Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menginvestigasi manfaat penggunaan steroid sebagai terapi adjuvan pada pneumonia dengan hasil yang beragam. Sebagian studi menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid dosis sedang melalui intravena dapat menumpulkan respon sistemik sitokin pro-inflamatorik pada sepsis berat dan inflamasi paru pada pneumonia berat dan cedera paru akut.¹ Namun demikian,

studi lain mengatakan bahwa tidak ada data yang mendukung manfaat penggunaan steroid sistemik dalam perawatan rutin pneumonia.⁴ Ditambah lagi, meskipun penggunaan kortikosteroid tampak menguntungkan, perlu diingat bahwa penggunaan steroid diketahui memiliki berbagai efek samping.⁵

Address for Correspondance :
 Michelle Audrey Darmadi
 Email: michelleaudrey93@yahoo.com

HOW TO CITE THIS ARTICLE :

EFEKTIVITAS KORTIKOSTEROID SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA PNEUMONIA KOMUNITAS BERAT: LAPORAN KASUS BERBASIS BUKTI

PENDAHULUAN

Pneumonia komunitas (PK) adalah penyakit infeksi yang umum namun bersifat serius. Pneumonia komunitas termasuk dalam 10 penyebab kematian tertinggi di dunia.¹ Terapi antimikrobal telah diketahui merupakan titik berat tata laksana PK dimana tingkat fatalitas sebelum era terapi antimikrobal adalah 80% dan setelahnya turun menjadi 20%.² Namun demikian, sekarang ini terapi antimikrobal saja terkadang tidak cukup adekuat untuk menurunkan mortalitas pada pneumonia berat.² Pada patogenesis PK, sitokin inflamasi seperti IL-6, IL-8, dan IL-10 berlaku sebagai protein fase akut dimana jumlah berlebih dari IL-6 dan IL-10 telah diasosiasikan dengan tingginya mortalitas pada PK.³ Kortikosteroid atau glukokortikoid adalah obat anti-inflamasi yang paling efektif dan paling banyak digunakan.¹ Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menginvestigasi manfaat penggunaan steroid sebagai terapi adjuvan pada pneumonia dengan hasil yang beragam. Sebagian studi menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid dosis sedang melalui intravena dapat menumpulkan respon sistemik sitokin pro-inflamatorik pada sepsis berat dan inflamasi paru pada pneumonia berat dan cedera paru akut.¹ Namun demikian, studi lain mengatakan bahwa tidak ada data yang mendukung manfaat penggunaan steroid sistemik dalam perawatan rutin

pneumonia.⁴ Ditambah lagi, meskipun penggunaan kortikosteroid tampak menguntungkan, perlu diingat bahwa penggunaan steroid diketahui memiliki berbagai efek samping.⁵ Sampai saat ini, keuntungan penggunaan steroid untuk pengobatan pneumonia berat dianggap masih kontroversial, sehingga dibutuhkan kajian berbasis bukti untuk membahas hal tersebut lebih lanjut.

METODE

Pencarian literatur mengenai efektivitas steroid sebagai terapi adjuvan pada kasus pneumonia komunitas berat dilakukan dengan memanfaatkan beberapa *database* berbasis *online* yang dilakukan pada tanggal 13 Agustus 2017. *Database* yang digunakan meliputi Pubmed, Cochrane, Scopus, dan Clinical Key. Kata kunci yang digunakan adalah '*severe pneumonia*', '*corticosteroid*', dan '*mortality*'. Total artikel yang ditemukan berdasarkan kata kunci ditemukan sebanyak 330 artikel. Dari jumlah tersebut, dilakukan seleksi secara cepat berdasarkan judul dan abstrak dan didapatkan 29 artikel. Setiap artikel yang telah diidentifikasi dari pencarian tersebut kemudian diseleksi kembali kesesuaiannya berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi seperti terlampir pada tabel 1 untuk kemudian dilakukan telaah kritis berdasarkan kriteria *validity*, *importance*, dan *applicability*.

Tabel 1. Kriteria inklusi dan kriteria eksklusi seleksi artikel

Kriteria Inklusi	Kriteria eksklusi
<ul style="list-style-type: none">• Subjek studi adalah pasien dengan pneumonia komunitas berat <i>non-immunocompromised</i>• Luaran atau salah satu luaran dari studi yang dilakukan adalah mortalitas akibat pneumonia	<ul style="list-style-type: none">• Derajat PK pada pasien yang dilibatkan dalam studi bukan PK derajat berat• Pemberian kortikosteroid adalah secara lokal (inhalasi, topikal, dan lain-lain)

<ul style="list-style-type: none"> • komunitas berat • Kortikosteroid yang digunakan pada studi dapat berupa jenis apapun, diberikan secara sistemik (enteral atau parenteral), dan dapat diberikan sebagai terapi tambahan dengan terapi antibiotik apapun • Desain studi yang digunakan adalah <i>randomized control trial</i>, <i>meta-analysis</i>, dan <i>systematic review</i> • Tersedia naskah lengkap 	<ul style="list-style-type: none"> • Pada studi yang dilakukan sama sekali tidak membahas efek kortikosteroid terhadap mortalitas • Artikel tidak ditulis dalam Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia • Studi yang dilakukan dengan subjek bukan manusia • Studi yang dipublikasikan lebih dari 5 tahun yang lalu
--	--

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan seleksi, ditemukan 6 artikel yang sesuai, yaitu 2 *randomized controlled trial (RCT)* dan 4 meta-analisis. Kemudian dilakukan telaah kritis dengan menilai *validity*, *importance*, dan *applicability* dari artikel-artikel tersebut.

VALIDITY

Artikel dengan *study design randomized-controlled trial (RCT)* dinilai validitasnya

dari rekrutmen subjek yaitu apakah menggunakan subjek yang sebanding, alokasi subjek dengan randomisasi dan *blinding*, *follow up* adekuat untuk menilai *maintenance* dari studi, *outcome* yang diukur, dan analisis yang dilakukan apakah menggunakan *intention to treat* atau *per protocol analysis*. Hasil penilaian ditunjukkan dalam tabel 2.

Tabel 2. Telaah kritis validitas studi *Randomized Controlled Trial*

Judul	<i>Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients (Tagami, et al.)⁶</i>	<i>Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: A randomized clinical trial (Torres et al.)⁷</i>
Tahun	2014	2015
Subjek & karakteristik	<ul style="list-style-type: none"> • 6925 subjek kriteria inklusi & eksklusi yang telah ditetapkan dimasukkan dalam studi. Kriteria <i>severe</i>: membutuhkan ventilasi mekanik dalam 7 hari setelah masuk rumah sakit • 2524 masuk dalam kategori PK dengan <i>shock</i> (1893 kontrol & 631 steroid) • 4401 PK tanpa <i>shock</i> (3289 kontrol & 1112 steroid) • <i>Propensity-score matching</i> dan didapatkan 491 pasang PK dengan <i>shock</i> dan 943 pasang tanpa <i>shock</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • 519 subjek yang memenuhi kriteria inklusi & eksklusi, 120 yang diikutsertakan dalam studi. Kriteria <i>severe</i>: kriteria ATS atau <i>risk class V for the Pneumonia Severity Index</i> • 61 menerima steroid / 59 kontrol • 6 orang dari grup steroid <i>drop out</i> / 2 orang dari grup kontrol <i>drop out</i>
Randomisasi & Blinding	Tidak dilakukan. Alokasi subjek yang menerima steroid dan kontrol tidak dijelaskan	Dilakukan randomisasi. Dilakukan <i>blinding</i> terhadap subjek, investigator, dan pengolah data

Perlakuan	<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroid <i>low-dose</i> didefinisikan sebagai metilprednisolon 0,5-0,25 mg/kg/hari (atau ekuivalen deksametason, hidrokortison, prednisolon, atau betametason) secara IV • Terdapat perbedaan perlakuan antar grup kontrol dan grup penerima steroid yang kemudian dihilangkan dengan <i>propensity score matching</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervensi: Metilprednisolon IV bolus 0,5 mg/kg/12 jam • Kontrol: plasebo • Kedua grup diberikan antibiotik sesuai <i>ATS guideline</i> • 5 hari, dimulai dalam 36 jam sejak masuk rumah sakit
Follow Up	Tidak disebutkan	Dilakukan <i>follow up</i> , detail tidak dijelaskan
Outcome	28-day <i>all-cause mortality</i>	<p>Primary outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Early treatment-failure:</i> perburukan klinis dalam 72 jam - <i>Late treatment failure:</i> Perburukan gambaran foto torak, gagal nafas yang menetap, terjadi <i>shock</i>, dibutuhkan ventilasi mekanik invasif, kematian dalam 72-120 jam setelah inisiasi terapi <p>Secondary outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Waktu untuk stabilitas klinis - Lama rawat - Mortalitas <i>in-hospital</i>
Analisis	<i>Per protocol analysis</i>	Dilakukan baik <i>intention-to-treat analysis</i> dan <i>per protocol analysis</i>
Level of Evidence	Level 2	Level 2

Validitas dari meta-analisis yang telah dikumpulkan dinilai dari PICO yang diajukan, metode pencarian, relevansi studi yang digunakan, kriteria inklusi dan

eksklusi, kualitas studi yang dimasukkan, dan homogenitas hasil antar berbagai studi. Hasil ditampilkan dalam tabel 3.

Tabel 3. Telaah kritis validitas studi meta-analisis

Judul	Corticosteroid therapy for severe community-acquired Pneumonia: a meta-analysis (Cheng <i>et al.</i>) ⁸	Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis (Siemieniuk <i>et al.</i>) ⁹	Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: An updated systematic review and meta-analysis (Bi <i>et al.</i>) ¹⁰	Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis (Wu <i>et al.</i>) ¹¹
Tahun	2014	2015	2016	2017
PICO	Sesuai	Sesuai	Sesuai	Sesuai
Pencarian komprehensif	Adekuat, dengan 2 investigator berbeda, proses jelas, kata kunci memadai, <i>database</i> luas	Adekuat: menggunakan <i>database</i> yang luas, memasukkan <i>grey literature</i> , <i>multi-language</i>	Kurang adekuat: menggunakan <i>database</i> yang luas, hanya artikel berbahasa Inggris, hanya memanfaatkan referensi dari artikel	Adekuat: menggunakan <i>database</i> yang luas, mencari <i>grey literature</i>

yang didapat

Relevansi studi	Relevan Ya , terdapat kriteria yang telah ditentukan sebelumnya	Relevan Ya , terdapat kriteria yang telah ditentukan sebelumnya	Relevan Ya , terdapat kriteria yang telah ditentukan sebelumnya	Relevan Ya , terdapat kriteria yang telah ditentukan sebelumnya
Kriteria inklusi & eksklusi				ATS, <i>Respiratory Branch of the Chinese Medicine Academy</i> , <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> , ATS, PORT, BTS
Kriteria derajat berat PK	CURB-65, ATS <i>tidak jelas</i>	PSI, ATS, BTS, opini klinis, tidak jelas	ICU, BTS, ATS, PSI	
Quality assessment	Adekuat: dua penilaian secara independen dengan perangkat sama, perbedaan pendapat diseragamkan dengan konsensus, menggunakan kriteria GRADE	Adekuat: dua penilai secara independen mengambil data dan mengases risiko bias. Ketidaksetujuan diselesaikan dengan diskusi antar kedua penilai, dan bila diperlukan melibatkan pihak ketiga, menggunakan kriteria GRADE	Adekuat: dua penilai secara independen mengambil data dan menilai risiko bias secara independen. Ketidaksetujuan diselesaikan dengan consensus. Kualitas studi dinilai dengan <i>The Cochrane collaboration's risk of bias tool</i>	Adekuat: tinjauan pustaka dilakukan dua penilai independen, ketidaksetujuan diselesaikan dengan investigator ketiga dilibatkan hingga tercapai konsensus, kualitas dinilai dengan <i>Oxford quality scaling system (Jadad scale)</i>
Deskripsi studi terlibat	Dijabarkan	Tidak dijabarkan	Dijabarkan	Dijabarkan
Analisis	<i>Quantitative systematic review; tidak disebutkan random-effect atau fixed-effect model</i>	<i>Quantitative systematic review; random-effects model</i>	<i>Quantitative systematic review; tidak disebutkan random-effect atau fixed-effect model</i>	<i>Quantitative systematic review; I²>50% dengan random-effects model atau I²<50% dengan fixed-effects model</i>
Homogeneity	I ² = 46% (P value: 0,14); Moderate heterogeneity, insignificant heterogeneity	I ² = 6% (P value: 0,010); low heterogeneity, significant heterogeneity, efek diringkas dengan random-effects model. Moderate uncertainty karena CI melewati 1 dan diperkirakan ada efek subgroup	I ² = 0% (P value: 0,481); low heterogeneity, insignificant heterogeneity	I ² =7.15% (P value: 0.307), low heterogeneity, insignificant heterogeneity, digunakan fixed-effects model
Level of Evidence	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1

IMPORTANCE

Kriteria *importance* menilai apakah hasil studi yang ada penting secara klinis. Pada RCT, *importance* dilakukan dengan menyajikan hasil dalam bentuk tabel 2x2 untuk dilakukan penghitungan *RRR*

(*relative risk reduction*) dan *ARR* (*absolute risk reduction*) serta dilihat P-value. Telaah kritis dari studi Tagami *et al.*⁶ ditampilkan dalam tabel 4, sedangkan dari studi Torres *et al.*⁷ ditampilkan dalam tabel 5.

Tabel 4. Telaah Kritis Importance studi ‘Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients’ oleh Tagami *et al.*⁶

Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients; Tagami, et al.⁶										
Ringkasan hasil dari penulis studi	Hasil studi menunjukkan tampak terdapat asosiasi yang signifikan antara kortikosteroid dosis rendah dengan mortalitas 28-hari pada pasien dengan PK berat dan syok, namun asosiasi ini tidak ditemukan pada pasien PK berat tanpa syok.									
UNMATCHED GROUPS										
<i>Ventilated CAP with shock</i>	Hidup	Mati	Total	Mortality Rate		Odds ratio (95% CI)	CER	EER	RRR	ARR
Kortikosteroid	155	476	631	24,6%	P<0,001	0,72 (0,57–0,91) P=0,005	0,36	0,25	32,41%	0,12
Kontrol	688	1.205	1.893	36,3%						
Total	843	1.681	2.524	33,4%						
<i>Ventilated CAP without shock</i>	Hidup	Mati	Total	Mortality Rate		Odds ratio (95% CI)	CER	EER	RRR	ARR
Kortikosteroid	178	934	1.112	16,0%	P=0,01	1,1 (0,87–1,3) P=0,51	0,19	0,16	17,35%	0,03
Kontrol	637	2.652	3.289	19,4%						
Total	815	3.559	4.401	18,5%						
PROPENSITY-SCORE MATCHED GROUPS										
<i>Ventilated CAP with shock</i>	Hidup	Mati	Total	Mortality Rate		Odds ratio (95% CI)	CER	EER	RRR	ARR
Kortikosteroid	124	367	491	25,4%	P=0,01	0,68 (0,50–0,92) P=0,01	0,33	0,25	22,50%	0,07
Kontrol	160	331	491	32,6%						
Total	698	284	982	28,9%						
<i>Ventilated CAP without shock</i>	Hidup	Mati	Total	Mortality Rate		Odds ratio (95% CI)	CER	EER	RRI	ARI
Kortikosteroid	167	776	943	17,7%	P=0,24	1,2 (0,92–1,5) P=0,18	0,16	0,18	13,61%	,02
Kontrol	147	796	943	15,6%						
Total	314	1.572	1.886	16,6%						

CER, EER, RRI, dan ARI dikalkulasi oleh penulis, OR 95% CI adalah dari studi. PK = Pneumonia Komunitas. CAP = community-acquired pneumonia. CER = crude event rate, EER = experimental event rate, RRR = relative risk reduction, ARR = absolute risk reduction, RRI = relative risk increase, ARI = absolute risk increase

Tabel 5. Telaah Kritis Importance studi ‘Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: A randomized clinical trial’ oleh Torres *et al.*⁷

Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: A randomized clinical trial (Torres et al.)⁷										
Ringkasan hasil dari penulis studi	Studi ini tidak menemukan perbedaan antara mortalitas bila dibandingkan antar kedua grup. Namun, jumlah sampel yang dipilih adalah untuk menilai kegagalan terapi dan bukan <i>in-hospital mortality</i> . Studi ini menspekulasikan kegagalan terapi yang lebih rendah dapat menurunkan mortalitas, namun untuk mengkonfirmasi dibutuhkan populasi yang lebih besar dengan focus <i>outcome</i> mortalitas									
INTENTION-TO-TREAT ANALYSIS										
	Mati	Hidup	Total	Mortality rate		CER	EER	RRR	ARR	
Kortikosteroid	6	55	61	9,84%	P=0,37	0,15	0,0	35,52%	0,05	

Kontrol	9	50	59	15,25%	5% (95% CI -6 to 17)				
Total	15	105	120	12,50%					
PER-PROTOCOL POPULATION ANALYSIS									
	Mati	Hidup	Total	Mortality rate	CER	EER	RRR	ARR	
Kortikosteroid	3	52	55	5,45%					
Kontrol	7	50	57	12,28%	P=0,21 7% (95% CI -4 to 17)	0,12	0,05	55,58%	0,07
Total	10	102	112	8,93%					

CER, EER, RRI, dan ARI dikalkulasi oleh penulis, Perbedaan mortality rate dengan 95% CI didapatkan dari studi. CER = crude event rate, EER = experimental event rate, RRR = relative risk reduction, ARR = absolute risk reduction, RRI = relative risk increase, ARI = absolute risk increase

Telaah kritis kriteria *importance* untuk meta-analisis dilakukan dengan melihat *outcome* dari hasil *pooling* yang dilakukan meta-analisis tersebut. Hasil bisa dalam bentuk *odds ratio* atau *risk ratio*, tergantung dari peneliti. Presisi dari hasil tersebut dilihat dari 95% *confidence*

interval yang menggambarkan 95% kemungkinan hasil yang didapat berada dalam jangka nilai tertentu. Bila *confidence interval* dari hasil meta-analisis melewati garis vertikal tanpa efek ini, maka dapat dikatakan hasil tidak signifikan. Hasil dilampirkan dalam tabel 6.

Tabel 4. Telaah kritis Importance dari meta-analisis yang telah dipilih. OR = Odds ratio, RR = Risk Ratio, CI = confidence interval. P-value merupakan test signifikansi dari overall effect yang dipelajari, P-value* menunjukkan signifikansi heterogenitas yaitu dari nilai I²

Artikel	Outcome	95% CI	P-value	Chi ²	I ²	P-value*
Cheng <i>et al.</i> (2014) ⁸	OR = 0,39	0,17 – 0,90	0,03	5,54	46%	0,14
Siemieniuk <i>et al.</i> (2015) ⁹	RR = 0,39	0,20 – 0,77	-	-	0%	-
Bi <i>et al.</i> (2016) ¹⁰	RR = 0,46	0,28 – 0,77	0,003	-	0%	0,481
Wu <i>et al.</i> (2017) ¹¹	RR = 0,49	0,29 – 0,85	-	-	7,15%	0,307

APPLICABILITY

Telaah kritis kriteria *applicability* adalah untuk menilai apakah hasil dari penelitian yang dikumpulkan dapat diaplikasikan ke kasus yang ada. Untuk memeriksa berdasarkan kriteria ini yang dinilai adalah kemiripan subjek penelitian dengan pasien, kesesuaian dengan nilai dan preferensi masyarakat, dan feasibilitas dari terapi di praktik klinis sehari-hari. Dari seluruh artikel yang ada, subjek yang digunakan dinilai sesuai karena mirip dengan populasi yang ingin dipelajari. Adapun subjek yang direkrut untuk studi tersebut

memiliki kriteria dewasa 18 tahun dan keatas, diagnosis pasti pneumonia komunitas dengan derajat berat, tidak hamil, non-immunocompromised, bukan tuberkulosis, *Pneumocystis carinii pneumonia*, atau viral pneumonia, dan tidak menerima terapi kortikosteroid sebelumnya. Selain itu meski setiap studi memiliki sedikit variasi, secara garis besar steroid yang digunakan adalah metilprednisolon, deksametason, betametason, prednison, dan hidrokortison. Steroid yang digunakan ini tersedia di Indonesia dan cukup banyak

digunakan di rumah sakit untuk berbagai kondisi sehingga dinilai terapi ini bersifat *feasible*. Ditambah lagi, selama ini penggunaan steroid di rumah sakit cenderung tidak mendapat penolakan dari masyarakat dan tidak bertentangan dengan nilai-nilai yang ada. Namun demikian,

dibutuhkan edukasi terhadap pasien sebelum pemberian kortikosteroid dilakukan, terutama mengenai efek samping dan cara penghentian yang tidak boleh tiba-tiba. Hasil dilampirkan dalam tabel 7.

Tabel 5 – Telaah kritis *applicability* untuk setiap studi

Artikel	Kemiripan subjek	Nilai & preferensi	Feasibilitas
RCT – Tagami <i>et al.</i> ⁶ (2014)	+	+	+
RCT – Torres <i>et al.</i> ⁷ (2015)	+	+	+
Meta-analisis – Cheng <i>et al.</i> ⁸ (2014)	+	+	+
Meta-analisis – Siemieneuk <i>et al.</i> ⁹ (2015)	+	+	+
Meta-analisis – Bi <i>et al.</i> ¹⁰ (2016)	+	+	+
Meta-analisis – Wu <i>et al.</i> ¹¹ (2017)	+	+	+

DISKUSI

Pneumonia disebabkan oleh proliferasi dari patogen yang terjadi di alveolus dan juga akibat respon dari inang terhadap patogen tersebut.¹² Apabila *barrier* saluran pernafasan tidak mampu mengeliminasi patogen, kuman akan difagosit oleh makrofag alveolus untuk dieliminasi. Namun, ketika kapasitas makrofag tidak cukup untuk membersihkan mikroorganisme ini, akan terjadi respon inflamasi untuk meningkatkan pertahanan saluran nafas bawah.¹² Dibanding proliferasi mikroorganisme, respon inflamasi dari inanglah yang memicu manifestasi klinis dari pneumonia. Pelepasan mediator inflamasi seperti IL-1 dan TNF (*Tumor Necrosis Factor*) menyebabkan demam. Berbagai kemokin seperti IL-8 dan GCS-F memicu pelepasan neutrofil dan menariknya ke paru-paru, menyebabkan leukositosis perifer dan juga peningkatan sekresi purulent.¹² Penurunan komplians akibat kebocoran kapiler, hipoksemia,

peningkatan dorongan respirasi, peningkatan sekresi, dan terkadang bronkospasme yang berhubungan dengan infeksi menyebabkan sesak. Pada kasus yang berat, perubahan pada mekanik paru yang terjadi sekunder akibat penurunan volume dan komplians paru serta pirau darah intrapulmoner dapat menyebabkan gagal nafas hingga berujung pada kematian.¹²

Steroid yang merupakan salah satu agen anti-inflamatorik dan immunosuppresan paling kuat muncul sebagai kandidat yang baik untuk terapi adjuvan pada pneumonia dimana diharapkan penurunan kehebatan reaksi inflamasi akan memberikan luaran yang lebih baik. Berdasarkan studi-studi yang diikutkan dalam laporan kasus berbasis bukti ini, secara garis besar menunjukkan bahwa penggunaan steroid dapat menurunkan mortalitas. Penilaian validitas dari setiap studi menunjukkan bahwa studi-studi yang telah terpilih dinilai valid. Namun penilain *importance* tampak

membutuhkan pendekatan lebih teliti. Studi oleh Tagami *et al.*⁶ mengatakan bahwa terdapat asosiasi yang signifikan antara kortikosteroid dosis rendah dengan penurunan mortalitas 28 hari pada pasien dengan PK berat dan syok, namun tidak pada pasien PK berat tanpa syok. Namun perlu diperhatikan bahwa terdapat perbedaan pada data *unmatched groups*. Dikatakan oleh peneliti bahwa pada *unmatched groups*, grup kortikosteroid menerima lebih banyak noradrenalin, transfusi darah dan produk darah, serta medikasi dibandingkan dengan grup kontrol seperti menerima lebih banyak fluorokuinolon, makrolid, dan obat anti-MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), serta berbagai antibiotik secara konkomitan, sedangkan grup kontrol lebih banyak menerima ampicilin-sulbaktam.⁶ Perbedaan terapi yang diberikan terhadap kedua grup dapat sangat mempengaruhi hasil.

Oleh karena itu, untuk studi ini lebih layak bila nilai yang dilihat adalah berdasarkan *propensity-score matched*. Berdasarkan studi, didapatkan OR terjadinya mortalitas pada kortikosteroid adalah 0,68 kali lipat dibandingkan kontrol yang berarti kortikosteroid tampak menurunkan mortalitas secara signifikan (*P-value* = 0,01). Namun, apabila diperhatikan hasil tersebut memiliki *confidence interval* yang cukup luas, yaitu 0,50 – 0,92 dimana 0,92 dinilai cukup mendekati 1 sehingga hasil kurang terlihat penting secara klinis. Penghitungan RRR menunjukkan 22,5% penurunan mortalitas 28-hari pada pasien dengan kortikosteroid dibandingkan dengan grup kontrol dengan perbedaan risiko antara kedua grup adalah sebesar 0,07 (ARR) yang cenderung kecil. Dari ARR tersebut, dapat didapatkan *number needed to treat* (NRR) sebesar 14

orang yang artinya terapi perlu diberikan kepada 14 orang untuk mendapatkan 1 luaran yang baik. Selain itu, dari *propensity-score matched* didapatkan penggunaan steroid pada pasien PK berat tanpa syok justru cenderung meningkatkan mortalitas 28-hari, meskipun hasil ini tidak signifikan. Namun, hasil ini tetap mensugestikan agar penggunaan steroid dibatasi terhadap keadaan sangat berat.

Sebaliknya, studi yang dilakukan oleh Torres *et al.*⁷ tidak menemukan perbedaan antara mortalitas antara grup kortikosteroid dengan grup kontrol. Namun demikian, studi ini menyatakan bahwa mortalitas bukan merupakan luaran utama yang diteliti dan untuk mengkonfirmasi hasil ini dibutuhkan populasi yang lebih besar dan *study design* dengan luaran utama mortalitas.

Berbagai hasil meta-analisis juga mensugestikan bahwa penggunaan steroid menurunkan mortalitas. Meta-analisis dikatakan memiliki tingkat bukti tertinggi (level 1), namun demikian pembacaan hasil meta-analisis tetap harus dilakukan dengan hati-hati. Berdasarkan validitas, meta-analisis yang terkumpulkan memiliki PICO yang sesuai, pencarian komprehensif yang baik, kriteria inklusi dan eksklusi yang sesuai, dan sebagainya sehingga dapat dikatakan valid. Hasil dari meta-analisis biasanya adalah *odds ratio* (OR) dan *risk ratio* (RR) yang keduanya digunakan untuk menggambarkan asosiasi antara dua variabel. *Odds* membandingkan antara *event* dengan *non-event* sehingga OR adalah perbandingan dari perbandingan. *Risk* adalah peluang, yaitu kemungkinan terjadinya *event* terhadap seluruh kemungkinan kejadian yang ada. RR adalah perbandingan antara peluang yang mungkin terjadi. Umumnya OR dan RR memiliki besar yang

sebanding pada kasus-kasus langka. Namun, pada kasus yang lebih sering terjadi, OR cenderung melebih-lebihkan asosiasi yang ada dan RR lebih dipilih apabila memungkinkan.

Meta-analisis dari Cheng *et al.*⁸ menghasilkan OR 0,39 dengan *P-value* 0,03 yang tampak signifikan, namun lagi-lagi perlu diperhatikan bahwa *confidence interval* dari studi ini sangat besar yaitu 0,17-0,90 sehingga hasil ini kurang dapat dikatakan penting secara klinis. Selain itu meta-analisis ini memiliki heterogenitas sedang ($I^2=46\%$) sehingga perlu hasil perlu diinterpretasikan dengan hati-hati. Ditambah lagi, penggunaan OR perlu diperhatikan dimana OR hanya layak digunakan apabila *event* yang terjadi pada grup kontrol lebih rendah dari 10%. Apabila *event* lebih sering (diatas 10%) pada grup kontrol, OR cenderung akan melebih-lebihkan *risk ratio* (RR).

Studi dari Siemieniuk *et al.*⁹ menemukan RR=0,39 dengan 95% CI 0,20-0,77 dan homogenitas yang sangat baik. Namun pada studi ini tidak ditemukan *P-value* yang menyatakan signifikansi hasil yang didapat. Selain itu, studi ini dikatakan memiliki tingkat bukti sedang karena adanya efek *subgroup* dimana studi ini mengumpulkan berbagai derajat berat pneumonia, kemudian melakukan penghitungan dengan membagi kasus-kasus yang ada menjadi *subgroup* berdasarkan derajat beratnya.⁹ Dikatakan hasil signifikan ditemukan pada *subgroup* derajat berat, namun tidak pada *subgroup* derajat kurang berat. Pada saat digabungkan, didapatkan CI menyentuh 1 sehingga bukti cenderung kurang kuat. Keadaan pneumonia yang lebih berat memberikan hasil yang lebih signifikan dipikirkan karena insidensi ARDS dan ventilasi mekanik lebih tinggi pada

populasi ini dimana mereka lebih mendapatkan keuntungan penggunaan steroid.⁹

Meta-analisis oleh Bi *et al.*¹⁰ menyimpulkan bahwa terapi kortikosteroid adjuvan menurunkan mortalitas *all-cause* pada pasien dengan PK berat dimana RR adalah 0,46 dengan *P-value* 0,003 dan 95% CI 0,28-0,77. Studi ini juga memiliki homogenitas yang baik dengan I^2 sebesar 0% dan *P-value* untuk heterogenitas tidak signifikan. Oleh karena itu hasil dari meta-analisis ini dinilai cukup penting secara klinis. Selain itu, pada studi ini dikatakan terapi kortikosteroid pada pneumonia berat menurunkan risiko ARDS dan kebutuhan ventilasi mekanik. Wu *et al.*¹¹ mendapatkan hasil yang serupa, namun tidak memberikan *P-value* untuk *overall effect* sehingga signifikansi tidak diketahui. Namun demikian, homogenitas meta-analisis ini dinilai cukup baik. Hal lain yang perlu diperhatikan dari meta-analisis yang telah dikumpulkan adalah beberapa artikel yang digunakan oleh meta-analisis ini adalah artikel yang sama, sehingga efek serupa yang didapatkan mungkin dipengaruhi oleh hal tersebut. Dari studi yang dikumpulkan, terapi kortikosteroid adjuvan *feasible* dan dapat diaplikasikan dalam perawatan pasien pneumonia berat di Indonesia. Namun cara pemberian, durasi, dan dosis masih bervariasi antar studi.

KESIMPULAN

Penggunaan kortikosteroid sebagai terapi adjuvan cenderung dapat menurunkan mortalitas pada pasien pneumonia berat berdasarkan studi yang telah dikumpulkan. Namun demikian, bukti-bukti yang ada belum memiliki nilai yang cukup kuat untuk dapat dijadikan rekomendasi terapi. Selain itu, studi

menunjukkan bahwa terapi kortikosteroid bekerja lebih baik dan memiliki asosiasi yang signifikan dengan penurunan mortalitas pada kasus yang semakin berat, bahkan pada syok. Oleh karena itu, sebaiknya penggunaan steroid dibatasi pada pasien yang dalam keadaan sakit derajat berat untuk mendapatkan keuntungan dari terapi dan menurunkan risiko *adverse events*. Selain itu, dapat dilakukan juga penelitian untuk mengetahui dosis, durasi, jenis, dan cara pemberian steroid pada pasien pneumonia PK berat untuk mendapatkan hasil yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nafae RM, Ragab MI, Amany FM, Rashed SB. Adjuvant role of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013; 62: 439-45
2. Ariani F, Liu K, Jing Z, Qu J. Glucocorticosteroid in treatment of severe pneumonia. *Hindawi*. 2013; 2013: e865635.
3. Nie W, Zhang Y, Cheng J, Xiu Q. Corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012; 7(10): e47926.
4. Pedro P, Jorge S. What is the role of steroids in pneumonia therapy? *Current Opinion in Infectious Diseases*: 2012 Apr; 25(2):199-204
5. Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy – side effects and their management. *Br J Ophthalmol* 1998;82:704–8
6. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients. *Eur Respir J*. 2015; 45:463-472. DOI: 10.1183/09031936.00225414
7. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313(7):677-686. doi:10.1001/jama.2015.88
8. Cheng M, Pan Z, Yang J, Gao Y. Corticosteroid therapy for severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *RESPIRATORY CARE*. 2014; 59(4): 557-563. DOI: 10.4187/respcare.02758
9. Siemieneuk R, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015doi:10.7326/M15-0715
10. Bi J, Yang J, Wang Y, Yao C, Mei J, Liu Y, et al. (2016) Efficacy and Safety of Adjunctive Corticosteroids Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11(11): e0165942. doi:10.1371/journal.pone.0165942
11. Wu WF, Fang Q, He G. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine* [serial on the internet]; 2017 [cited 2017 Aug

20]. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.07.050>

12. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's principle of internal medicine. 19th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015