

Hipoalbuminemia pada Pasien Usia Lanjut dengan Pneumonia Komunitas: Prevalensi dan Pengaruhnya Terhadap Kesintasan

Wawan Kurniawan¹, C. Martin Rumende, Kuntjoro Harimurti

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI RSUPNKM

²Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI RSUPNKM

³Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI RSUPNKM

ABSTRAK

Pendahuluan. Hipoalbuminemia merupakan salah satu penanda risiko mortalitas, tetapi belum banyak yang mempertimbangkan faktor waktu (seberapa cepat terjadinya mortalitas). Penelitian ini mengevaluasi pengaruh hipoalbuminemia terhadap kecepatan terjadinya mortalitas pada pasien usia lanjut dengan pneumonia komunitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi hipoalbuminemia dan pengaruhnya terhadap kesintasan pasien usia lanjut yang dirawat dengan pneumonia komunitas.

Metode. Penelitian dengan disain kohort retrospektif dilakukan terhadap 142 pasien usia lanjut dengan pneumonia komunitas yang dirawat di RSCM pada kurun waktu Januari-Oktober 2010. Data klinis dan laboratoris diambil dalam 24 jam pertama kedatangan (data sekunder) dan kemudian diikuti dalam 30 hari untuk melihat status mortalitasnya. Perbedaan kesintasan hipoalbuminemia ditampilkan dalam kurva Kaplan Meier dan perbedaan kesintasan diantara dua atau lebih kelompok akan diuji dengan *Log-rank test*, dengan batas kemaknaan <0.05 , serta analisis multivariat dengan *Cox's proportional hazard regression* untuk menghitung *adjusted hazard ratio* (dan interval kepercayaan 95%-nya) antara pasien usia dengan pneumonia yang mengalami hipoalbuminemia terhadap yang normoalbuminemia dengan koreksi terhadap variabel-variabel perancu.

Hasil. Prevalensi hipoalbuminemia pada pasien usila dengan pneumonia komunitas sebesar 71,1% (IK95% 0,64-0,78). Rerata kesintasan pada kelompok dengan kadar albumin normal adalah 27 hari (IK95% 24,35-30,98), sedangkan pada kelompok albumin 2,5-3,4 g/dL rerata kesintasannya adalah 22 hari (IK95% 19,66-25,13) dan pada kelompok albumin kurang dari 2,5 g/dL rerata kesintasannya adalah 19 hari (IK95% 13,07-26,23). *Crude hazard ratio* (HR) pasien dengan kadar albumin antara 2,5-3,4 g/dL adalah 4,49 (IK95% 1,05-19,20) dan pada pasien dengan kadar albumin kurang dari 2,5 g/dL adalah 7,26 (IK95% 1,46-36,09) bila dibandingkan dengan pasien dengan kadar albumin normal ($\geq 3,5$ g/dL). Setelah penambahan variabel perancu, didapatkan *fully adjusted hazard ratio* sebesar 3,81 (IK95% 0,86-16,95) untuk kelompok albumin antara 2,5-3,4 g/dL dan 11,09 (IK95% 1,79-68,65) untuk kelompok albumin kurang dari 2,5 g/dL.

Simpulan. Prevalensi hipoalbuminemia pada usia lanjut dengan pneumonia komunitas adalah 71,1%. Terdapat perbedaan kesintasan 30 hari pasien pneumonia usia lanjut yang mengalami hipoalbuminemia dibanding dengan yang normoalbuminemia ($\geq 3,5$ g/dL). Kesintasan pada pasien dengan keadaan hipoalbuminemia yang berat lebih buruk dibandingkan pada keadaan hipoalbuminemia ringan.

Kata kunci. Hipoalbuminemia, usia lanjut, pneumonia komunitas, kesintasan

PENDAHULUAN

Pneumonia komunitas telah menjadi masalah kesehatan yang mengkhawatirkan di seluruh dunia, dengan insidens 3 sampai 5 kasus per 1000 penduduk pertahun. Angka mortalitas akibat pneumonia pada pasien rawat inap mencapai 5-15%. Oleh sebab ini maka pneumonia menjadi penyebab utama kematian karena penyakit infeksi.¹ Pneumonia merupakan penyebab kematian terbanyak ke-6 di Amerika Serikat, dengan lebih dari 50% kasus dialami oleh

kelompok usia di atas 65 tahun.² Departemen Kesehatan pada tahun 1995 menyebutkan bahwa pneumonia menjadi penyebab kesakitan dan kematian terbanyak ketiga di Indonesia. Data pada Divisi Geriatri Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM Jakarta tahun 2003 menunjukkan pneumonia sebagai diagnosis terbanyak di ruang rawat akut geriatri dengan insidens sebesar 52,2% dengan mortalitas sebesar 30,3%, tetapi pada tahun 2010 didapatkan penurunan mortalitas menjadi sebesar 24,8%.³⁻⁵

Sebagian besar pasien dengan pneumonia komunitas dapat ditatalaksana secara rawat jalan, namun umumnya pasien yang dirawat di rumah sakit merupakan pasien usia lanjut. Pasien usia lanjut lebih sering dirawat di rumah sakit karena mereka lebih sering memiliki komorbiditas penyakit dibandingkan dengan populasi yang lebih muda. Sebagian besar penderita usia lanjut dengan pneumonia komunitas memiliki lama perawatan lebih lama dibandingkan pasien yang lebih muda, menderita penyakit yang lebih parah, lebih sering membutuhkan unit perawatan intensif, serta membutuhkan biaya perawatan yang lebih besar.⁶ Peningkatan jumlah pasien rawat inap dan lamanya perawatan, pasien usia lanjut menghabiskan biaya \$4,8 miliar dari total \$8,4 miliar untuk perawatan pneumonia.⁷ Populasi usia lanjut hanya mewakili sekitar sepertiga dari semua pasien dengan pneumonia komunitas, namun bertanggung jawab atas lebih dari setengah total biaya yang dihabiskan untuk penyakit ini. Rerata lama perawatan di rumah sakit untuk usia lanjut dengan pneumonia komunitas adalah 7,8 hari, dengan biaya \$7166, dibandingkan dengan rata-rata lama perawatan pasien yang lebih muda yaitu 5,8 hari dengan biaya \$6042.⁸

Hipoalbuminemia telah lama diketahui sebagai salah satu penanda adanya risiko komplikasi perawatan di rumah sakit, dengan perawatan yang lebih lama, meningkatnya jumlah kasus yang dirawat kembali, serta mortalitas lebih tinggi pada hari ke-90 dan 1 tahun setelah keluar dari rumah sakit, di antara pasien usia lanjut yang dirawat.^{9,10} Akhir-akhir ini hipoalbuminemia telah dikenal sebagai salah satu faktor prediktor yang penting terhadap mortalitas pada tahun ke-3, 5, dan 9-10 pada usia lanjut. Harimurti¹¹ melakukan suatu studi potong lintang pada pasien usia lanjut penderita pneumonia yang dirawat, didapatkan 16 dari total 26 pasien (61%) menderita hipoalbuminemia saat masuk perawatan. Selebihnya belum banyak diketahui tentang epidemiologi hipoalbuminemia pada usia lanjut dan faktor risiko indikator ini terhadap status kesehatan yang buruk.¹²

Kelompok Blackburn¹³ melaporkan nilai prognostik albumin serum pada pasien-pasien rawat inap. Mereka meneliti nilai prognostik berbagai parameter nutrisi dan imunologi pada 282 pasien rawat inap, didapatkan hipoalbuminemia sebagai prediktor mortalitas terbaik selama perawatan. Herrmann dkk⁹ menilai konsentrasi albumin serum dalam 48 jam perawatan, pada 15511 pasien bedah dan non bedah, yang berusia lebih dari 40 tahun. Pasien dengan hipoalbuminemia memiliki mortalitas lebih tinggi, perawatan lebih lama, dan lebih sering masuk kembali perawatan rumah sakit.

Walaupun hipoalbuminemia telah umum diketahui sebagai penanda adanya malnutrisi energi protein, namun hipoalbuminemia juga berkaitan dengan adanya infeksi, inflamasi, stress pasca pembedahan, trauma, penyakit hati dan ginjal. Penelitian potong lintang terhadap tiga komunitas pada *Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly* (EPESE) mengidentifikasi tujuh faktor yang berkaitan secara independen dengan risiko penurunan kadar albumin <3,5 g/dL, yaitu usia tua, terdapat dua atau lebih keterbatasan pada aktivitas hidup sehari-hari, merokok >20 batang rokok per hari, tinggal di panti jompo, terdiagnosis dan menjalani perawatan untuk kanker, dan anemia.¹⁰

Hipoalbuminemia sebagai salah satu faktor prognosis buruk terhadap perjalanan penyakit serta prediktor kematian pada populasi usia lanjut yang sakit, termasuk mereka dengan pneumonia, telah dibuktikan pada beberapa penelitian.¹⁴⁻¹⁸

Walaupun telah banyak penelitian yang mengevaluasi pengaruh kadar albumin yang rendah terhadap luaran yang buruk pada pasien usia lanjut dengan pneumonia, namun belum banyak penelitian yang menggunakan analisis kesintasan dalam mengevaluasi pengaruh keadaan hipoalbuminemia terhadap terjadinya kematian. Dengan analisis kesintasan selain dinilai seberapa sering kematian pasien usia lanjut yang mengalami pneumonia pada berbagai kadar albumin, juga dapat dinilai seberapa cepat kematian itu terjadi. Mengingat bahwa keadaan hipoalbuminemia dapat dikoreksi yang diharapkan dapat memperbaiki luaran, maka cepat-lambatnya luaran terjadi akibat hipoalbuminemia penting untuk diketahui agar secepatnya dapat diintervensi. Untuk melengkapi data dan pengetahuan yang ada mengenai pengaruh hipoalbuminemia terhadap kesintasan pasien usia lanjut yang dirawat dengan pneumonia, maka kami merancang penelitian ini yang merupakan bagian dari penelitian kohort "Pneumonia pada Usia Lanjut" dengan jumlah subjek cukup banyak dan data yang lengkap, termasuk data mengenai variable perancu; sehingga diharapkan hasil penelitian ini dapat cukup konklusif dalam menilai pengaruh hipoalbuminemia terhadap kesintasan pasien usia lanjut yang dirawat dengan pneumonia komunitas.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi hipoalbuminemia saat awal perawatan pada pasien usia lanjut yang mengalami pneumonia dan mengetahui perbedaan kesintasan antara pasien usia lanjut dengan pneumonia yang mengalami hipoalbuminemia dan tanpa hipoalbuminemia.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif, berbasis analisis kesintasan, untuk menentukan peran hipoalbuminemia terhadap kejadian kematian pada pasien usia lanjut yang dirawat dengan pneumonia. Penelitian dilaksanakan di RSCM sejak Agustus 2011 sampai September 2011, dengan menggunakan data yang dikumpulkan pada Januari sampai Oktober 2010. Populasi target pada penelitian ini adalah pasien usia lebih dari 60 tahun dengan pneumonia di Indonesia. Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien pneumonia dengan usia lebih dari 60 tahun yang dirawat di RSCM pada Januari sampai Oktober 2010. Sampel adalah populasi terjangkau yang termasuk dalam penelitian. Sampel penelitian merupakan bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak mempunyai kriteria eksklusi.

Perhitungan besar sampel prevalensi hipoalbuminemia menggunakan estimasi proporsi suatu populasi. Perhitungan untuk menghitung besar sampel masing-masing faktor digunakan rumus besar sampel untuk penelitian kesintasan. Berdasarkan kedua rumus di atas, ditetapkan besar sampel minimal adalah 91 subjek. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode konsekutif.

Penelitian ini menggunakan data sekunder penelitian 'Pneumonia Pada Usia Lanjut'. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode konsekutif yaitu semua pasien usia lanjut yang mendapat perawatan di RSCM melalui poli rawat jalan, unit gawat darurat, dan ruang rawat inap Penyakit Dalam. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi, yang telah dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan laboratorium, dan pemeriksaan radiologi akan diikuti untuk dilihat luarannya (meninggal atau tidak). Kriteria inklusi adalah pasien berusia ≥ 60 tahun, menderita pneumonia komunitas, mendapat perawatan di RSCM. Kriteria eksklusi adalah pasien yang menolak untuk berpartisipasi dalam penelitian.

Subjek penelitian diambil dari pasien yang datang ke poli rawat jalan, unit gawat darurat dan ruang rawat inap bagian Penyakit Dalam atau ruang rawat akut geriatri RSUPN-Cipto Mangunkusumo (data sekunder). Pasien usia lanjut dengan diagnosis pneumonia komunitas yang memenuhi kriteria kemudian diambil data anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan laboratorium, dan rontgen toraks dalam 24 jam pertama perawatan sampai jumlah pasien minimal terpenuhi.

Data diambil saat pasien mulai dirawat dan keadaan pasien diikuti kemudian untuk diketahui luarannya

(meninggal atau tidak). Hasil-hasil yang didapat kemudian dicatat dan selanjutnya dilakukan analisis.

Pengolahan data penelitian dilakukan secara elektronik menggunakan perangkat SPSS versi 17.0 untuk mendapatkan tabel frekuensi dan tabel silang sesuai dengan tujuan penelitian. Perbedaan kesintasan antara pasien hipoalbuminemia dan non-hipoalbuminemia akan ditampilkan dalam bentuk kurva Kaplan Meier dan ditentukan median kesintasan dari masing-masing kelompok. Perbedaan kesintasan diantara dua atau lebih kelompok akan diuji dengan *Log-rank test*, dengan batas kemaknaan $< 0,05$. Analisis multivariat dengan tehnik Cox's *proportional hazard regression model* akan digunakan untuk menghitung *adjusted Hazard Ratio* (dan Interval Kepercayaan [IK] 95%-nya) antara pasien usila dengan pneumonia yang mengalami hipoalbuminemia terhadap yang tidak hipoalbuminemia, dengan memasukkan variabel-variabel perancu sebagai kovariat.

Penelitian ini telah memperoleh surat lolos kaji etik dengan no. 433/PT02.FK/ETIK/2011 dari Panitia Etik Penelitian Kedokteran FKUI. Semua data rekam medik yang dipergunakan akan dijaga kerahasiaannya.

HASIL

Subjek pada penelitian ini berjumlah 142 pasien, terdiri dari 63 orang laki-laki dan 79 orang perempuan. Rerata usia subjek 68,07 tahun (Simpang Baku [SB] 6,04) pada kelompok dengan kadar albumin normal, 69,25 tahun (SB 6,80) pada kelompok albumin 2,5-3,4 g/dL, dan 66,88 tahun (SB 5,73) pada kelompok albumin kurang dari 2,5 g/dL. Kelompok usia terbanyak adalah 60-69 tahun pada ketiga kelompok, yaitu pada kelompok albumin $< 2,5$ g/dL, kelompok albumin 2,5-3,4 g/dL dan normoalbuminemia berturut-turut sebesar 70,6%, 54,8% dan 63,4%. Sebagian besar subjek tidak bersekolah dan hanya berpendidikan SD serta sudah menikah. Pada kelompok albumin $< 2,5$ g/dL, subjek umumnya berasal dari suku Betawi (41,2%), sedangkan pada kelompok albumin 2,5-3,4 g/dL dan albumin normal, sebagian besar subjek berasal dari Jawa (36,9% dan 43,9%). Cara pembayaran yang digunakan oleh sebagian besar subjek adalah dengan JPS GAKIN. Penyakit penyerta terbanyak pada ketiga kelompok adalah malnutrisi, yaitu sebesar 58,8% (kelompok albumin $< 2,5$ g/dL), 53,6% (kelompok albumin 2,5-3,4 g/dL), dan 29,3% (kelompok albumin normal). Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada penelitian ini didapatkan prevalensi hipoalbuminemia pada pasien usia lanjut dengan pneumonia adalah 71,1% (IK95% 0,64-0,78). Sebanyak

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian (n=142)

Karakteristik	Hipoalbuminemia				Normoalbuminemia	
	<2,5 g/dL (n=17)		2,5-3,4 g/dL (n=84)		(≥3,5 g/dL) (n=41)	
	n	%	n	%	n	%
Faktor Demografik						
Jenis Kelamin						
Laki-laki	11	64,7	37	44,1	15	36,6
Perempuan	6	35,3	47	55,9	26	63,4
Umur, rerata (SB)	66,88		69,25		68,07	
Kategori Umur	(5,73)		(6,80)		(6,04)	
60-69 tahun	12	70,6	46	54,8	26	63,4
70-79 tahun	4	23,5	29	34,5	15	36,6
> 80 tahun	1	5,9	9	10,7	0	0
Pendidikan						
Tidak sekolah-SD	9	52,9	52	61,9	25	61,0
SMP-SMA	7	41,2	27	32,1	6	14,6
Akademi / Perguruan tinggi	1	5,9	5	6,0	10	24,4
Status Perkawinan						
Nikah	13	76,5	53	63,1	23	56,1
Belum menikah	0	0	1	1,2	1	2,4
Duda / Janda	4	23,5	30	35,7	17	41,5
Suku						
Jawa	3	17,6	31	36,9	18	43,9
Padang	3	17,6	5	6,0	4	9,8
Betawi	7	41,2	19	22,6	16	39,0
Lain-lain	4	23,5	29	34,5	3	7,3
Pembayaran						
ASKES	3	17,6	20	23,8	19	46,3
Umum	7	41,2	30	35,7	12	29,3
JPS / Gakin	7	41,2	34	40,5	10	24,4
Penyakit penyerta						
CHF	2	11,8	11	13,1	6	14,6
PGK	1	5,9	23	27,4	5	12,2
Stroke	3	17,6	12	14,3	7	17,1
Keganasan	4	23,5	7	8,3	1	2,4
Sirosis Hepatis	3	17,6	3	3,6	0	0
Malnutrisi	10	58,8	45	53,6	12	29,3
Beratnya pneumonia (CURB-65)						
0	1	5,9	8	9,5	4	9,8
1-2	8	47,1	51	60,7	29	70,7
≥ 3	8	47,1	25	29,8	8	19,5

Keterangan singkatan

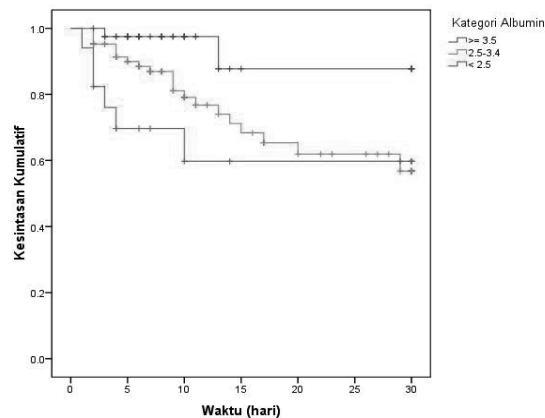
SD: Sekolah dasar, SMP: Sekolah Menengah Pertama, SMA: Sekolah Menengah Atas, ASKES: Asuransi Kesehatan, JPS: Jaringan Pengaman Sosial, Gakin: Keluarga Miskin, CHF: Chronic Heart Failure, PGK: Penyakit ginjal kronik, CURB-65: Confusion-Urem-Respiration-Blood Pressure-Age 65

59,2% pasien mempunyai kadar albumin antara 2,5-3,4 g/dL dan 12% mempunyai kadar albumin kurang dari 2,5 g/dL.

Rerata kesintasan (*mean survival*) pada pasien usia lanjut dengan pneumonia adalah 23 hari (IK95% 21,15-25,45). Pada pasien dengan kadar albumin normal,

didapatkan kesintasan 30 hari sebesar 87,8% (*Standard error* [SE] 0,095), sementara pada kelompok dengan kadar albumin antara 2,5-3,4 g/dL dan kurang dari 2,5 g/dL, berturut-turut mempunyai kesintasan 30 hari sebesar 56,8% (SE 0,084) dan 59,7% (SE 0,134). Rerata kesintasan pada kelompok dengan

kadar albumin normal adalah 27 hari (IK95% 24,35-30,98), sedangkan pada kelompok albumin 2,5-3,4 g/dL rerata kesintasannya adalah 22 hari (IK95% 19,66-25,13) dan pada kelompok albumin kurang dari 2,5 g/dL rerata kesintasannya adalah 19 hari (IK95% 13,07-26,23). *Crude hazard ratio* (HR) pasien dengan kadar albumin antara 2,5-3,4 g/dL adalah 4,49 (IK95% 1,05-19,20) dan pada pasien dengan kadar albumin kurang dari 2,5 g/dL adalah 7,26 (IK95% 1,46-36,09) bila dibandingkan dengan pasien dengan kadar albumin normal ($\geq 3,5$ g/dL). Ilustrasi kesintasan pada ketiga kelompok dapat dilihat pada Gambar 5.1.



Gambar 1. Kurva Kaplan Meier yang menunjukkan pengaruh albumin terhadap kesintasan pasien usila dengan pneumonia

Pada analisis multivariat dengan *Cox Proportional Hazard Regression Model* didapatkan *Fully adjusted hazard ratio* antara pasien usila dengan pneumonia yang mengalami hipoalbuminemia terhadap yang tidak hipoalbuminemia setelah penambahan variabel perancu yaitu beratnya pneumonia, keganasan, CHF, CRP, sirosis, imobilisasi, terapi antibiotik, terapi albumin, malnutrisi dan PGK adalah 3,81 (IK95% 0,86-16,95) untuk kelompok albumin antara 2,5-3,4 g/dL dan 11,09 (IK95% 1,79-68,65) untuk kelompok albumin kurang dari 2,5 g/dL. Perubahan *adjusted hazard ratio* untuk hipoalbuminemia pada setiap penambahan variabel perancu dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2, pada kelompok albumin 2,5-3,4 g/dL, variabel-variabel perancu merubah crude HR (4,49 [IK95% 1,05-19,20]) yang bermakna menjadi tidak bermakna (HR 3,81 [IK95% 0,86-16,95]) dan perubahan HR yang didapat kurang dari 10%. Hal ini berbeda pada kelompok albumin $< 2,5$ g/dL, variabel-variabel seperti beratnya pneumonia (CURB-65), keganasan, CHF, sirosis, dan antibiotik merupakan variabel-variabel perancu yang bermakna dengan perubahan HR berturut-turut yaitu 19,6%, 17,9%, 16,3%, 25,4%, dan 158,9%.

Gambar 2 menunjukkan fungsi hazard berbagai kategori hipoalbuminemia ($> 3,5$ g/dL, 2,5-3,4 g/dL dan $< 2,5$ g/dL) terhadap kejadian kematian selama 30 hari pada pasien usia lanjut dengan pneumonia.

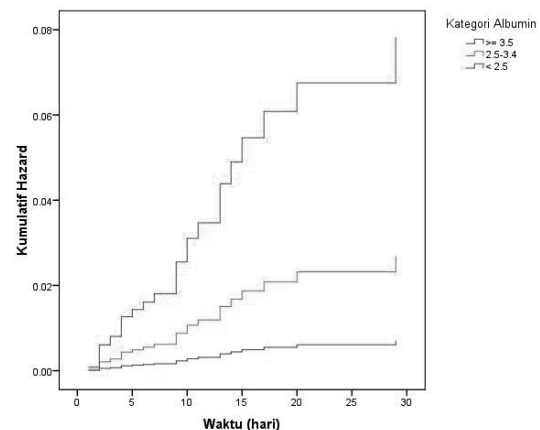
Tabel 2. *Crude HR* dan *adjusted HR* dengan IK 95% hubungan antara hipoalbuminemia dengan kematian pada penambahan setiap variabel perancu secara bertahap

Variabel	Kelompok albumin 2,5-3,4g/dL		Kelompok albumin $< 2,5$ g/dL	
	HR	IK95%	HR	IK95%
<i>Crude HR</i>	4,49	1,05-19,20	7,26	1,46-36,09
<i>Adjusted HR</i>				
+ Beratnya Pneumonia	4,15	0,97-17,77	5,84	1,16-29,45
(CURB-65)				
+ Keganasan	3,87	0,90-16,63	4,79	0,92-24,87
+ CHF	3,58	0,83-15,42	4,01	0,76-21,10
+ CRP	3,57	0,83-15,39	4,01	0,76-21,11
+ Sirosis	3,81	0,88-16,44	5,03	0,96-26,38
+ Imobilisasi	3,82	0,89-16,45	4,78	0,91-25,16
+ Antibiotik	3,80	0,88-16,43	12,38	2,07-73,90
+ Terapi albumin	3,78	0,88-16,35	11,13	1,79-68,99
+ Malnutrisi	3,74	0,86-16,18	11,03	1,78-68,19
+ PGK (<i>fully adjusted</i>)	3,81	0,86-16,95	11,09	1,79-68,64

Keterangan singkatan

CURB-65: Confusion-Urem-Respiration -Blood Pressure-Age 65, CHF: Chronic Heart Failure, CRP: C-Reactive Protein, PGK: Penyakit ginjal kronik

DISKUSI



Gambar 2. Fungsi Hazard yang menunjukkan perbandingan *Hazard Ratio* ketiga kelompok setelah dilakukan koreksi terhadap variabel-variabel perancu

Penelitian ini adalah suatu penelitian kohort retrospektif dengan jumlah subjek penelitian 142 pasien usia lanjut yang didiagnosis pneumonia komunitas. Semua subjek dilakukan pemeriksaan kadar albumin

dalam 24 jam pertama kedatangan. Sebagian besar subjek penelitian adalah perempuan yaitu sejumlah 79 orang (55,6%). Rerata usia subjek 68,07 tahun (SB 6,04) pada kelompok dengan kadar albumin normal, 69,25 tahun (SB 6,80) pada kelompok albumin 2,5-3,4 g/dL, dan 66,88 tahun (SB 5,73) pada kelompok albumin kurang dari 2,5 g/dL. Kelompok usia terbanyak adalah 60-69 tahun pada ketiga kelompok. Rerata usia responden 68,6 tahun (simpang baku 6,59) dengan usia tertua yaitu 88 tahun. Rerata usia pada penelitian kami lebih tinggi dibandingkan penelitian-penelitian lainnya.¹⁹ Hal ini disebabkan karena penelitian ini hanya melibatkan pasien usia lanjut, sedangkan penelitian yang serupa umumnya melibatkan pasien dewasa mulai dari usia 18 tahun ke atas. Sebagian besar responden memiliki pendidikan rendah (86%) dan paling banyak menggunakan JPS/GAKIN sebagai biaya pengobatan.

Tiga penyakit penyerta yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini yaitu malnutrisi sebanyak 67 pasien (47,2%), PGK sebanyak 29 pasien (20,4%) dan stroke sebanyak 22 pasien (15,5%). Malnutrisi merupakan kondisi yang umum dijumpai dan berpotensi serius pada populasi usila. Perubahan fisiologis terkait usia dikombinasi dengan proses penyakit organik dan psikologis berkontribusi terhadap perkembangan gizi buruk pada usila. Kekurangan gizi mendalam dan penyakit serius sering muncul bersamaan, dan masing-masing dapat mempercepat perkembangan yang lain. Diperkirakan bahwa sampai 15% pasien usila rawat jalan menderita malnutrisi. Prevalensi meningkat menjadi 20% hingga 65% pada pasien rawat inap.²⁰ Pada penelitian kami didapatkan prevalensi malnutrisi sebesar 47,2%, dengan usia tertinggi yang menderita malnutrisi pada umur 82 tahun.

Seiring penuaan, ginjal mengalami banyak perubahan struktural dan fungsional. Perubahan struktural termasuk penurunan massa ginjal, korteks ginjal dan jumlah glomeruli, serta peningkatan sklerosis glomerulus. Kombinasi dari glomerulopenia fungsional dan glomerulosklerosis struktural menyebabkan pengurangan progresif laju filtrasi glomerulus (LFG) seiring dengan bertambahnya usia. Data saat ini menunjukkan bahwa prevalensi PGK telah meningkat, hampir 50% individu berusia 70 tahun memenuhi kriteria PGK.²¹ Data kami menunjukkan prevalensi PGK sebesar 20,4%. Insiden stroke meningkat secara eksponensial dari usia 30 tahun, dan usia lanjut merupakan salah satu faktor risiko stroke paling signifikan. Sembilan puluh lima persen dari stroke terjadi pada orang usia 45 tahun dan lebih tua, serta dua pertiganya terjadi pada orang-orang di atas usia 65 tahun.

Kami mendapatkan prevalensi stroke sebesar 15,5%.

Pada penelitian ini didapatkan prevalensi kejadian hipoalbuminemia saat awal perawatan sebesar 71,1% dari 142 total subjek. Penelitian oleh Numeroso dkk²² melaporkan prevalensi hipoalbuminemia sebesar 46,5% pada pasien rawat inap dengan rerata usia 72,98 (SB 13,88). Studi lain oleh Vincent dkk²³ melaporkan kejadian hipoalbuminemia sebesar 21% pada saat masuk perawatan. Pada kondisi infeksi dan terutama sepsis, terjadi penurunan kadar albumin serum yang dimediasi oleh sitokin-sitokin seperti IL-2, IFN-alpha, dan IL-6.^{19,24} Faktor-faktor yang berkontribusi dalam penurunan konsentrasi albumin serum masih menjadi kontroversi. Terdapat beberapa teori yang berusaha menjelaskan proses terjadinya hipoalbuminemia pada kondisi infeksi seperti adanya gangguan sintesis albumin saat inflamasi, sekuestrasi albumin ke ruang ekstrasvaskular, dan peningkatan katabolisme albumin.²⁴ Albumin juga merupakan penanda biokimia yang paling sering digunakan untuk kondisi malnutrisi. Pada keadaan malnutrisi energi-protein yang ringan, terjadi adaptasi tubuh untuk mempertahankan kadar albumin serum yang normal dengan jalan mengurangi proses katabolisme dan kembalinya albumin di jaringan interstisial ke ruang intravaskular. Pada malnutrisi energi-protein yang sudah lanjut, proses adaptasi ini tidak dapat mengimbangi penurunan proses sintesis yang berhubungan dengan asupan nutrisi, sehingga terjadilah hipoalbuminemia.²⁵ Pada penelitian ini, didapatkan prevalensi malnutrisi yang cukup tinggi (47,2%), yang menjelaskan mengapa prevalensi hipoalbuminemia cukup tinggi pada populasi penelitian ini.

Kesintasan 30 hari pada pasien dengan kadar albumin normal, didapatkan sebesar 87,8% (SE 9,5%), sementara pada kelompok dengan kadar albumin antara 2,5-3,4 g/dL dan kurang dari 2,5 g/dL, kesintasan 30 hari-nya berturut-turut adalah 56,8% (SE 8,4%) dan 59,7% (SE 13,4%). Rerata kesintasan (*mean survival*) secara keseluruhan pada pasien usia lanjut dengan pneumonia adalah 23 hari (IK95% 21,15-25,45). Pada kelompok normoalbuminemia, didapatkan rerata kesintasan 27 hari (IK95% 24,35-30,98), sedangkan pada kelompok hipoalbuminemia didapatkan rerata kesintasan yang lebih rendah yaitu 22 hari (IK95% 19,66-25,13) dan 19 hari (IK95% 13,07-26,23) untuk kelompok dengan kadar albumin 2,5-3,4 g/dL dan kurang dari 2,5 g/dL. Hal ini tampak pada kurva Kaplan Meier (Gambar 1) yang menunjukkan terjadinya *event* (kematian) lebih cepat pada kelompok hipoalbuminemia, terutama pada kelompok albumin kurang dari 2,5 g/dL.

Pada analisis *cox proportional hazard* didapatkan *crude hazard ratio* sebesar 4,49 (IK95% 1,05-19,20; nilai-p 0,041) pada kelompok albumin 2,5-3,4 g/dL dan 7,26 (IK95% 1,46-36,09; nilai-p 0,015) pada albumin kurang dari 2,5 g/dL, bila dibandingkan dengan kelompok normoalbuminemia.

Corti dkk²⁶ melakukan suatu penelitian kohort prospektif selama 6 tahun pada populasi usia di tiga komunitas berbeda di Amerika Serikat, dan mendapatkan mortalitas yang lebih tinggi pada kelompok dengan albumin kurang dari 3,5 g/dL dengan RR 1,9 (IK95% 1,1-3,1) pada pria dan RR 3,7 (IK95% 2,5-5,5) pada wanita, serta *crude death rates* per 1000 penduduk pertahun sebesar 221,7 pada pria dan 223,0 pada wanita dengan *p value* <0,001. Penelitian kohort prospektif lain oleh Sullivan dkk¹² yang melibatkan 282 subjek dengan rerata usia 75,4 tahun (SB 8,6) dan dievaluasi selama 5 tahun. Pada kelompok albumin kurang dari 3,5 g/dL, didapatkan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok albumin lebih dari atau sama dengan 4,0 g/dL, dengan RR 2,6 (IK95% 1,8-3,8). Angka mortalitas secara umum pasien pneumonia komunitas bervariasi. Fine dkk²⁷ melakukan suatu studi meta analisis terhadap 127 studi kohort, dan mendapatkan mortalitas secara keseluruhan sebesar 13,7% dari 33148 pasien, dengan 5,1% dari 2097 pasien merupakan pasien rawat inap dan rawat jalan (pada 6 studi kohort) dan 36,5% dari 788 pasien rawat intensif (13 studi kohort). Marston dkk²⁸ mengevaluasi semua warga dari dua propinsi Ohio yang dirawat di rumah sakit dengan pneumonia komunitas dalam satu tahun (total 2776 pasien). Mortalitas pneumonia komunitas adalah 8,8% secara keseluruhan tetapi hanya 4,5% pada individu yang berusia 18-44 tahun dibandingkan dengan 12,5% pada individu di atas usia 65 tahun.

Penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif dan dilakukan analisa multivariat terhadap variabel-variabel perancu seperti beratnya pneumonia, keganasan, CHF, CRP, sirosis, imobilisasi, antibiotik, terapi albumin, malnutrisi, dan PGK. Di antara kesepuluh variabel perancu tersebut, beratnya pneumonia (CURB-65), keganasan, CHF, sirosis, dan antibiotik merupakan variabel-variabel perancu yang penting karena menyebabkan perubahan HR sebesar lebih dari 10% pada kelompok albumin <2,5 g/dL, sementara pada kelompok albumin 2,5-3,4 g/dL, variabel-variabel perancu tersebut tidak banyak berpengaruh terhadap perubahan HR.

Pada kelompok albumin <2,5g/dL, analisis dengan *Cox's proportional model* mendapatkan bahwa setelah ditambahkan variabel perancu beratnya pneumonia (CURB-65), terdapat perubahan HR sebesar 19,6%. Pada

penelitian ini, didapatkan proporsi pasien dg CURB 1-2 adalah 62% dan CURB ≥ 3 sebesar 28,8%. Pasien-pasien dengan skor CURB ≥ 3 dianjurkan oleh *British Thoracic Society* untuk mendapatkan perawatan rumah sakit, dengan risiko mortalitas sebesar 17% (CURB 3), 41,5% (CURB 4), dan 57% (CURB 5).²⁹ Derajat beratnya pneumonia juga berkaitan dengan hipoalbuminemia akibat proses infeksi akut yang dimediasi oleh sitokin-sitokin spesifik (seperti *tumor necrosis factor* dan interleukin-6), meningkatnya permeabilitas pembuluh darah terhadap albumin, mengakibatkan hilangnya gradien konsentrasi normal antara ruang intra dan ekstrasvaskular, serta sekuestrasi albumin ke ruang ekstrasvaskular.³⁰⁻³² Sitokin-sitokin yang sama juga menekan sintesis albumin dan dapat memicu peningkatan degradasi albumin.³⁰

Pada keganasan, terdapat korelasi positif antara kadar albumin dengan stadium keganasan. Kadar albumin yang rendah pada keganasan menandakan prognosis yang buruk. Hal ini berkaitan dengan anoreksia dan efek paraneoplastik. Terapi radiasi juga berhubungan dengan penurunan kadar albumin akibat peningkatan katabolisme albumin.³¹ Pada penelitian ini didapatkan 11 dari total 12 (91,7%) pasien keganasan, menderita hipoalbuminemia. Penambahan variabel keganasan pada analisis *Cox's proportional model* didapatkan perubahan HR sebesar 17,9%, sehingga keganasan dapat disimpulkan merupakan variabel perancu pada penelitian ini. Dampak keganasan terhadap mortalitas bervariasi, selain akibat (derajat berat) keganasan itu sendiri, juga dapat diperberat oleh kondisi malnutrisi, infeksi akibat imunitas yang menurun, dan juga kejadian trombo-emboli akibat kondisi hiperkoagulasi.

Pada penelitian ini didapatkan prevalensi CHF sebesar 13,4%, dan 68,4% di antaranya menderita hipoalbuminemia, dan menyebabkan perubahan HR sebesar 16,3% setelah diikutkan pada analisis multivariat. Hipoalbuminemia pada CHF disebabkan oleh peningkatan volume cairan tubuh akibat kongesti yang ditimbulkannya. Weijenberg dkk³³ melaporkan bahwa kadar albumin yang rendah berkaitan dengan peningkatan risiko kematian kardiovaskular sebanyak 2 kali lipat.

Hipoalbuminemia pada sirosis disebabkan oleh sintesis yang menurun karena hilangnya massa sel hati, aliran darah portal yang menurun sehingga distribusi nutrisi dan oksigen terganggu sehingga dapat mempengaruhi fungsi-fungsi tertentu dari hati, termasuk sintesis protein. Sintesis albumin sebenarnya dapat meningkat pada pasien sirosis yang telah asites, mungkin karena perubahan dalam tingkat hepatik koloid interstisial, yang dapat bertindak sebagai stimulus utama untuk produksi

albumin. Meskipun sintesis meningkat, konsentrasi albumin menurun akibat hemodilusi.³⁴ Pada penelitian ini, didapatkan prevalensi sirosis sebesar 4,2% dan seluruhnya menderita hipoalbuminemia dan memberikan perubahan HR sebesar 25,4%, sehingga sirosis merupakan variabel perancu yang penting pada penelitian ini.

Pada penelitian ini, kami juga mencoba mengevaluasi ada tidaknya pengaruh pemberian antibiotik terhadap hubungan antara hipoalbuminemia dengan kesintasan. Kombinasi sefalosporin generasi ketiga dengan makrolid merupakan antibiotik yang terbanyak digunakan yaitu sebesar 84,6%, diikuti oleh kombinasi sefalosporin generasi ketiga dengan fluorokuinolon (9,8%), sefalosporin generasi ketiga tunggal (3,5%), dan sefalosporin generasi keempat tunggal (2,1%). Penambahan variabel antibiotik pada analisis multivariat menghasilkan perubahan HR sebesar 158,9% sehingga adanya perbedaan pemberian antibiotika ini sangat mempengaruhi hubungan antara kadar albumin dengan mortalitas 30 hari pasien usia lanjut dengan pneumonia. Gleason dkk³⁵ melakukan studi untuk melihat hubungan antara terapi antibiotik inisial dengan mortalitas 30 hari pada pasien usia yang dirawat dengan pneumonia. Pada terapi inisial kombinasi sefalosporin generasi kedua dan makrolid, didapatkan HR 0,71 (IK95% 0,52-0,96), pada kombinasi sefalosporin generasi ketiga non pseudomonal dan makrolid, HR 0,74 (IK95% 0,60-0,92) dan fluorokuinolon tunggal, HR 0,64 (IK95% 0,43-0,94). Ketiga kelompok obat tersebut berhubungan dengan rendahnya mortalitas 30 hari.

Penggunaan infus albumin pada pasien-pasien kritis masih berupa kontroversi. Pulimood³⁶ menyatakan bahwa terapi albumin pada sakit kritis tidak memberikan dampak yang baik, melainkan hanya menambah beban berupa tingginya harga albumin, dan dapat menyebabkan perubahan sistemik termasuk kardiovaskular, hematologi, ginjal, paru dan system imunologis, bahkan dapat meningkatkan risiko kematian. Stockwell dkk³⁷ menyatakan terapi albumin mempunyai indikasi spesifik, tetapi tidak bermanfaat dalam terapi cairan dibandingkan dengan penggunaan koloid. Pada penelitian kami, terapi albumin ternyata tidak terlalu mempengaruhi hubungan antara keadaan hipoalbuminemia dengan kesintasan, karena hanya menyebabkan perubahan HR sebesar 10,0% pada penambahannya di analisis multivariat.

C-reactive protein (CRP) merupakan salah satu protein plasma yang dikenal sebagai protein fase akut, yang kadarnya meningkat dalam darah seiring terjadinya inflamasi pada kondisi tertentu. Harimurti¹¹ melakukan penelitian mengenai hubungan kadar CRP

dengan penurunan kadar albumin pada pasien usila dengan pneumonia komunitas yang dirawat di rumah sakit, didapatkan rerata kadar CRP pada hari pertama perawatan sebesar 94,25 mg/L. Pada penelitian tersebut, didapatkan perbedaan rerata yang bermakna kadar CRP saat awal perawatan pada pasien yang mengalami dan tidak mengalami penurunan albumin sebesar 99,69 mg/L (IK95% 13,25-186,13; nilai-p 0,026). Pada penelitian kami, penambahan variabel CRP tidak menyebabkan perubahan HR, sehingga CRP bukan merupakan variabel perancu pada penelitian ini.

Kelebihan pada penelitian ini adalah merupakan penelitian analisis kesintasan sehingga tidak hanya proporsi terjadinya *event* (dalam hal ini mortalitas) yang dapat diketahui, tetapi juga dapat mengetahui kecepatan terjadinya *event* tersebut. Penelitian ini juga mempertimbangkan berbagai variabel perancu sehingga hubungan antara hipoalbuminemia dengan kesintasan yang didapat merupakan hubungan yang independen.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah penelitian bersifat retrospektif dengan mengambil data sekunder dari penelitian "Pneumonia Pada Usia Lanjut" dan rekam medis sehingga informasi tentang penyakit penyerta dan obat-obatan terbatas, serta tidak adanya standarisasi pengukuran.

Pada bagian akhir dari pembahasan ini, akan sedikit diulas mengenai seberapa jauh hasil penelitian ini bisa diaplikasikan pada populasi yang lebih luas. Sesuai dengan prinsip representasi sampel terhadap populasi dan teknik pengambilan sampel, maka penilaian generalisasi dilakukan terhadap validitas interna serta validitas eksterna I dan II.

Penilaian terhadap validitas interna dilakukan dengan memperhatikan apakah subjek yang menyelesaikan penelitian (*actual study subjects*) dapat merepresentasikan sampel yang memenuhi kriteria pemilihan subjek (*intended sample*). Pada penelitian ini, subjek yang berhasil direkrut hingga tulisan ini dibuat sebanyak 142 orang atau 156% dari jumlah sampel minimal yang dibutuhkan yaitu 91 orang. Atas dasar ini, validitas interna dari penelitian ini diperkirakan baik.

Untuk validitas eksterna I, penilaian dilakukan terhadap representasi subjek yang direkrut sesuai dengan kriteria pemilihan (*intended sample*) terhadap populasi terjangkau (*accessible population*). Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien usila dengan pneumonia komunitas yang datang ke UGD, poliklinik, dan atau dirawat di ruang rawat penyakit dalam dan ruang rawat akut geriatri RSCM. Teknik perekrutan subjek (*sampling*) dari populasi terjangkau diambil secara konsektif yaitu

semua pasien yang memenuhi kriteria penelitian.

Teknik *sampling* ini merupakan jenis *nonprobability sampling* yang paling baik untuk merepresentasikan populasi terjangkau. Meskipun pneumonia merupakan penyakit yang dipengaruhi musim, namun karena penelitian ini cukup panjang (kurang lebih 10 bulan) maka diperkirakan representatif terhadap semua kasus pneumonia sepanjang tahun. Berdasarkan alasan ini, maka validitas eksternal I dari penelitian ini dianggap cukup baik.

Untuk validitas eksternal II, penilaian dilakukan secara *common sense* dan berdasarkan pengetahuan umum yang ada. Dalam hal ini, perlu dinilai adalah apakah populasi terjangkau dari penelitian ini merupakan representasi dari populasi target (pasien usia dengan pneumonia komunitas di Indonesia). Dengan mempertimbangkan bahwa populasi terjangkau adalah pasien yang datang ke UGD, poliklinik, dan atau pasien yang dirawat di RSCM yang karakteristiknya mungkin berbeda dengan pasien di pusat pelayanan kesehatan lain, maka peneliti menilai bahwa validitas eksternal II dari penelitian tidak cukup baik.

Berdasarkan uraian di atas, maka generalisasi hasil dari penelitian ini hanya bisa dilakukan dan terbatas pada pasien-pasien usia yang datang berobat dan dirawat di rumah sakit. Untuk penerapan pada pasien usia dengan pneumonia komunitas secara umum, perlu dirancang suatu desain penelitian yang subjek penelitiannya dapat dianggap representasi dari populasi pasien usia tersebut.

SIMPULAN

Prevalensi hipoalbuminemia pada pasien usia dengan pneumonia komunitas adalah 71,1% (IK95% 0,64-0,78), dengan komposisi 59,2% (albumin 2,5-3,4g/dL) dan 12% (albumin <2,5 g/dL). Terdapat perbedaan kesintasan 30 hari pasien pneumonia usia lanjut yang mengalami hipoalbuminemia saat awal perawatan dibanding dengan pneumonia yang normoalbuminemia ($\geq 3,5$ g/dL). Kesintasan pada pasien dengan keadaan hipoalbuminemia yang berat lebih buruk dibandingkan pada keadaan hipoalbuminemia ringan.

DAFTAR PUSTAKA

- Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S. Markers of treatment failure in hospitalized community acquired pneumonia. *Thorax*. 2008;63:447-52.
- Fein AM. Pneumonia in the elderly: overview of diagnostic and therapeutic approaches. *Clin Infect Dis*. 1999;28:726-9.
- Zakiah. Prokalsitonin dan skor Curb-65 sebagai prediktor mortalitas pada pasien usia lanjut dengan pneumonia komunitas (tesis). 2010. FKUI.
- Fry AM, Shay DK, Holman RC, Curns AT, Anderson L. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 or older in the United States 1988–2002. *JAMA*. 2005;294:2712-9.
- Houston MS, Silverstein MD, Suman VJ. Risk factors for 30-day mortality in elderly patients with lower respiratory tract infection: community-based study. *Arch Intern Med*. 1997;157:2190-5.
- Kaplan V, Angus DC. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Crit Care Clin*. 2003;19:729-48.
- Niederman MS, McCombs JS, Unger AN. The cost of treating community acquired pneumonia. *Clin Ther*. 1998;20:820-37.
- Niederman MS, Ahmed QAA. Community-acquired pneumonia in elderly patients. *Clin Geriatr Med*. 2003;19:101-20.
- Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Arch Intern Med*. 1992;152:125-30.
- Reuben DB, Moore AA, Damesyn M, Keeler E, Harrison G, Greendale GA. Correlates of hypoalbuminemia in community dwelling older person. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:38-45.
- Harimurti K. Hubungan kadar *c-reactive protein* dengan penurunan kadar albumin pada pasien usia lanjut dengan pneumonia komunitas yang dirawat di rumah sakit (tesis). 2005. FKUI.
- Sullivan DH, Roberson PK, Bopp MM. Hypoalbuminemia 3 months after hospital discharge: significance for long-term survival. *Geriatr Soc*. 2005;53:1222-6.
- Harvey KB, Moldawer LL, Bristian BR, Blackburn GL. Biological measures for the formulation of a hospital prognostic index. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:2013-22.
- Marinella MA, Markert RJ. Admission serum albumin level and length of hospitalization in elderly patients. *South Med J*. 1998;91:851-4.
- Sullivan DH, Walls RC, Bopp MM. Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within one year of hospital discharge: a follow-up study. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:507-12.
- Ortqvist A, Hedlund J, Grillner L, Jolonen E, Kallings I, Leinonen M. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur Respir J*. 1990;3:1105-13.
- Hedlund JU. Community-acquired pneumonia requiring hospitalisation: Factors of importance for the short-and long term prognosis. *Scand J Infect Dis*. 1995;97:1-60.
- Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA*. 1997;278:2080-4.
- Numeroso F, Barilli AL, Delsignore R. Prevalence and significance of hypoalbuminemia in an internal medicine department. *Eur J Intern Med*. 2008;19:587-91.
- Hajjar RR, Kamel HK, Denson K. Malnutrition In Aging. *Internet J Geriatr Gerontol*. 2004;1.
- Stevens LA, Coresh J, Levey AS. CKD in the elderly—old questions and new challenges: world kidney day 2008. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:353-7.
- Niederman MS, Brito V. Pneumonia in the Older Patient. *Clin Chest Med*. 2007;28:751-71.
- Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? *Ann Surg*. 2003;237:319-34.
- Franch-Arcas G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. *Clin Nutr*. 2001;20:265-9.
- Doweiko JP, Nompleggi DJ. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. *J Parenter Enteral Nutr*. 1991;15:207-11.
- Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD. Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA*. 1994;272:1036-42.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA*. 1996;275:134-41.
- Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population-based active surveillance study in Ohio. The community-based pneumonia

- incidence study group. *Arch Intern Med.* 1997;157:1709-18.
29. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377-82.
 30. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. *Hepatology.* 1988;8:401.
 31. Doweiko JP, Nompleggi DJ. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. *J Parenter Enteral Nutr.* 1991;15:207-11.
 32. Hoyer RC, Bennett SH, Geelhoed GW. Fluid volume and albumin kinetics occurring with major surgery. *JAMA.* 1972;222:1255-61.
 33. Weijenberg MP, Feskens EJ, Souverein JH. Serum albumin, coronary heart disease risk, and mortality in an elderly cohort. *Epidemiology.* 1997;8:87-92.
 34. Peralta R. Hypoalbuminemia. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/166724-overview>. Diakses tanggal 1-20-2011.
 35. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med.* 1999;159:2562-72.
 36. Pulimood TB, Park GR. Debate: Albumin administration should be avoided in the critically ill. *Crit Care.* 2000;4:151-5.
 37. Stockwell MA, Soni N, Riley B. Colloid solutions in the critically ill. A randomised comparison of albumin and polygeline. *Anaesthesia.* 1992;47:3-6.