



Peran Kopeptin Serum pada Anak dengan Pneumonia

Carolina, Wisman Dalimunthe

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/
RS H. Adam Malik Medan, Indonesia

ABSTRAK

Pneumonia masih merupakan masalah kesehatan utama pada anak. Kopeptin merupakan rantai glikopeptida-asam amino dari prekursor hormon vasopresin arginin yang juga dikenal sebagai hormon anti-diuretik. Pada anak dengan pneumonia, dijumpai peningkatan kadar kopeptin serum yang berhubungan dengan tingkat keparahan pneumonia dan komplikasinya. Penelitian lanjutan terkait peran kopeptin sebagai uji diagnostik dan prediktor prognostik pneumonia pada anak masih dibutuhkan.

Kata kunci: Kopeptin, pneumonia anak

ABSTRACT

Pneumonia remains as the major cause of health problem in children. Copeptin is an amino acids-glycopeptides precursor of arginine vasopressin, also known as anti-diuretic hormone. Children with pneumonia have increased level of serum copeptin which correlates with the severity and complications of pneumonia. Further investigations regarding the role of copeptin as diagnostic test and predictor of prognostic in childhood pneumonia are warranted. **Carolina, Wisman Dalimunthe. The Role of Serum Copeptin in Childhood Pneumonia**

Keywords: Childhood pneumonia, copeptin

PENDAHULUAN

Pneumonia masih menjadi masalah kesehatan utama anak di seluruh dunia. Pneumonia menyebabkan kematian hampir 1 juta anak usia bawah lima tahun (balita), sebesar 16% dari seluruh mortalitas anak balita di dunia pada tahun 2015.¹ Data Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Riskesdas Kemenkes RI) 2018 menunjukkan prevalensi pneumonia naik dari 1,6% pada tahun 2013 menjadi 2% dari populasi anak balita di Indonesia pada tahun 2018.²

Salah satu prediktor tingkat keparahan dan prognosis pneumonia pada anak adalah kopeptin.³ Kopeptin adalah rantai glikopeptida 39-asam amino yang merupakan bagian dari terminal C pro-vasopresin arginin (pro-AVP). Pro-vasopresin arginin merupakan prekursor hormon vasopresin arginin (*arginine vasopressin*/AVP), atau yang juga dikenal dengan hormon anti-diuretik (*antidiuretic hormone*/ADH). Kopeptin selanjutnya dilepaskan dari aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (aksis HPA) dengan rasio yang sama dengan hormon AVP.⁴⁻⁶

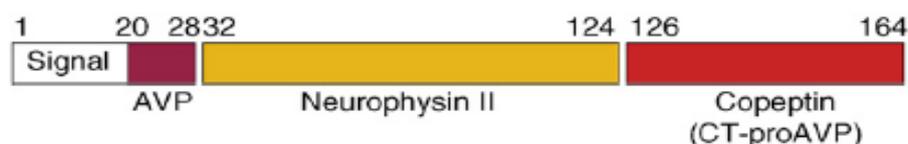
Pneumonia pada Anak

Pneumonia merupakan infeksi akut saluran pernapasan bagian bawah yang mengenai alveolus dan parenkim paru. Diagnosis pneumonia berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik anak dengan demam disertai gejala gangguan pernapasan berupa batuk, pernapasan cuping hidung, peningkatan frekuensi pernapasan, retraksi dinding dada, serta temuan ronki pada auskultasi dada.^{1,7} Pemeriksaan penunjang radiologi dada, pemeriksaan darah, serta pemeriksaan kultur untuk identifikasi patogen penyebab sangat membantu penegakan diagnosis. Nilai prediksi positif takipnu lebih besar di negara berkembang dengan prevalensi pneumonia bakterial lebih besar. Sebaliknya, di kelompok negara maju, takipnu akut sering dijumpai pada bronkiolitis atau asma yang dihubungkan dengan infeksi virus.⁷

Biomarker pada Pneumonia Anak

Pneumonia, yang selanjutnya ditujukan untuk istilah pneumonia komunitas (*community acquired pneumonia*), merupakan penyakit infeksi dengan patogen penyebab bakteri, virus, atau kombinasi keduanya, dengan manifestasi spektrum klinis sangat bervariasi.^{3,7} Sebagai konsekuensinya, diferensiasi penyebab pneumonia akibat virus atau bakteri, penilaian akurat dan prediksi tingkat keparahan penyakit sangat penting, termasuk keputusan klinis pemberian antibiotik dan keputusan perawatan rumah sakit.^{3,8}

Secara teoritis, antibiotik hanya diindikasikan untuk pneumonia bakterialis. Namun pada praktiknya, diferensiasi kasus pneumonia akibat virus dan bakteri sangat sulit.^{3,8} Pada anak, sputum dari saluran pernapasan bagian bawah untuk identifikasi mikrobiologi



Gambar 1. Sekuens pro-AVP⁴



sulit diperoleh karena anak tidak mampu melakukan ekspektorasi optimal.³ Kultur darah positif hanya pada 13-26% anak penderita pneumonia dengan komplikasi, bahkan kurang dari 5% pada pneumonia ringan sampai sedang.⁸ Hal tersebut menggambarkan bahwa pneumonia memiliki prevalensi bakteremia yang rendah. Untuk menyelesaikan masalah tersebut, beberapa *biomarker* yang mengindikasikan etiologi dan tingkat keparahan pneumonia tengah diteliti. *Biomarker* yang ideal untuk pneumonia pada anak harus dapat membantu penegakan diagnosis dengan cepat, memiliki nilai prognostik, dan dapat memfasilitasi keputusan terapeutik.^{3,9}

Beberapa *biomarker* yang telah secara luas digunakan untuk menentukan etiologi pneumonia anak antara lain laju endap darah, hitung leukosit, persentase neutrofil, kadar *C-reactive protein* (CRP) serum, dan prokalsitonin serum.⁹ Hitung leukosit tidak spesifik, demikian juga reaktan fase akut, termasuk laju endap darah dan kadar CRP serum.^{9,10} Pada meta-analisis di Philadelphia (2006) yang mencakup 8 studi terhadap 1.230 orang anak penderita pneumonia dengan insidens infeksi bakteri sebesar 41%, didapati bahwa pada anak pneumonia, kadar CRP serum melewati 40–60 mg/L secara lemah memprediksi etiologi bakterial, dengan nilai prediksi positif hanya sebesar 64%.¹⁰ Penelitian lain di Finlandia pada tahun 2004 menyatakan bahwa CRP, PCT, hitung leukosit, dan laju endap darah memiliki keterbatasan dalam membedakan pneumonia pneumokokal atau bakterial lainnya dari pneumonia viral pada anak; tidak ada kombinasi penanda yang cukup sensitif dan spesifik untuk praktik klinis.¹¹ Dewasa ini, beberapa *biomarker* baru terkait pneumonia tengah diteliti kegunaannya, salah satunya adalah kopeptin.^{3,4,6,7,12}

KADAR KOPEPTIN PADA PNEUMONIA ANAK

Kopeptin pertama kali diuraikan oleh ilmuwan Belanda, Dirk A. Holwerda, pada tahun 1972. Kopeptin merupakan rantai glikopeptida 39-asam amino, dengan berat molekul 5 kDa, yang bersama peptida sinyal dan neurofisin II membentuk bagian terminal pro-AVP yang disintesis dalam nukleus supraoptik dan paraventricular hipotalamus.⁴ Kopeptin berfungsi membentuk struktur pro-AVP dan sebagai pendukung maturasi pro-AVP

menjadi AVP. Vasopresin arginin, yang juga dikenal dengan hormon antidiuretik (ADH), merupakan hormon vasoaktif dengan fungsi regulasi keseimbangan cairan dan elektrolit, pengaturan sistem hemodinamik, endokrinologik, dan susunan saraf pusat. Selanjutnya AVP dan kopeptin akan dilepaskan dalam peredaran darah kapiler dari sistem portal hipotalamus menuju hipofisis anterior (adenohipofisis) dan posterior (neurohipofisis). Di hipofisis anterior, AVP akan menstimulasi sel-sel endokrin untuk melepaskan hormon adrenokortikotropik (*adrenocorticotrophic hormone*/ACTH), sementara di hipofisis posterior, AVP akan disimpan di dalam akson sampai tiba saatnya untuk disekresikan.^{4,6}

Hormon *corticotropin-releasing* dan AVP dari hipotalamus memiliki pengaruh sinergistik dengan stres, yang memicu pelepasan ACTH dan kortisol. Adapun kadar kortisol darah berubah-ubah seiring ritme sirkadian, sehingga secara klinis, kopeptin lebih superior daripada kortisol untuk menentukan derajat stres.⁶ Secara umum, bersama sistem adrenergik dan aksis HPA, sistem AVP juga berperan penting pada respons stres terhadap keseimbangan homeostasis tubuh yang terganggu. Dengan demikian, kopeptin dapat menjadi *biomarker* respons stres yang menjanjikan, dan dapat digunakan dalam penentuan diagnosis dan prognosis berbagai kondisi klinis.^{6,12}

Kopeptin mengalami kosintesis bersama AVP dan ditemukan dalam jumlah yang sebanding dengan AVP pada sirkulasi. Kopeptin selanjutnya akan dilepaskan dengan rasio yang sama dengan hormon AVP yang sekresinya dipengaruhi oleh perubahan osmolaritas plasma, sirkulasi volume darah, faktor stres, gangguan oksigenasi, dan proses inflamasi.^{4,6,13} Saat dilepaskan ke sirkulasi, AVP berikatan dengan tiga jenis reseptor, yaitu reseptor V_{1a} , V_{1b} , dan V_2 . Reseptor V_{1a} berada di otot polos pembuluh darah yang berfungsi sebagai mediator vasokonstriksi arteriolar. Reseptor V_{1b} aktif secara endokrinologis, dapat ditemukan pada sel adenohipofisis (hipofisis anterior), terlibat pada stimulasi sekresi ACTH. Reseptor V_2 berada pada sel distal nefron, bertanggung jawab menimbulkan efek antidiuretik ginjal melalui mekanisme peningkatan *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) intrasel, sehingga terjadi reabsorpsi air melalui kanal *aquaporin 2* pada duktus

koligentes. Kopeptin memiliki mekanisme fisiologis serupa AVP pada sirkulasi.^{4,6}

Penelitian di Jerman (2006) menyimpulkan bahwa nilai kopeptin serum dapat terdeteksi pada 97,5% dari 359 orang sehat dengan rentang 1–13,8 pmol/L (0,004–0,056 ng/mL), nilai median 4,2 pmol/L (0,017 ng/mL). P97.5th 11,25 pmol/L (0,045 ng/mL) dan P2.5th 1,7 pmol/L (0,007 ng/mL). Secara umum kadarnya lebih tinggi pada lelaki, namun nilai rentang antar jenis kelamin dapat dibandingkan. Tidak ada perbedaan rentang nilai kopeptin pada berbagai kelompok usia.¹³

Peningkatan kadar kopeptin pada pneumonia diduga disebabkan oleh gangguan oksigenasi jaringan dan reaksi inflamasi yang memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi, yaitu IL-1 β , IL-6, TNF- α , sehingga sistem homeostasis tubuh akan membentuk respons stres. Selanjutnya terjadi aktivasi sistem saraf otonom, yaitu aksis HPA, yang akan memicu kaskade hormonal dengan sekresi kopeptin bersama AVP.¹² Selain itu, sekresi AVP yang dipicu secara non-osmotik, tanpa stimulasi hemodinamik atau osmotik, dapat terjadi akibat inflamasi jaringan paru, yang menjadi karakteristik dari *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone* (SIADH). SIADH dapat ditemukan pada pasien pneumonia dan merupakan penyebab utama hiponatremia.^{12,14} Hiponatremia pada SIADH bersifat hipo-osmolar euvolemik, dengan osmolalitas serum rendah (<275 mosmol/kg), osmolalitas urin >100 mosmol/kg dan sodium urin >30 mmol/L. Pasien pneumonia dengan hiponatremia cenderung mengalami peningkatan petanda inflamasi serum, suhu tubuh saat masuk perawatan rumah sakit lebih tinggi, dan durasi perawatan rumah sakit lebih lama.¹⁴

Pengukuran AVP serum secara akurat sulit karena sifatnya tidak stabil dengan waktu paruh 24 menit *in-vivo*, dan lebih dari 90% AVP di sirkulasi terikat pada trombosit. Pengukuran kopeptin hanya membutuhkan 50 μ L serum, sedangkan pengukuran AVP membutuhkan \geq 1 mL serum.¹³ Kopeptin bersifat stabil pada plasma *ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA) sampai setidaknya 7 hari pada suhu ruangan dan 14 hari pada suhu 4°C, tidak diperlukan prosedur preanalitik khusus seperti penambahan *inhibitor* protease. Deteksi kopeptin dalam serum dapat dilakukan secara *ex vivo* dengan teknik *sandwich immunoassay*.



Pengukuran AVP menggunakan teknik *competitive immunoassay* melibatkan tahap inkubasi yang ekstensif. Pengukuran serum kopeptin dapat sebagai alternatif dari AVP.^{12,13}

Pada populasi pneumonia dewasa, kadar kopeptin dinyatakan dapat digunakan sebagai prediktor perburukan klinis dan mortalitas.^{15,16} Pada populasi anak, kopeptin, yang diharapkan kadarnya akan meningkat, terutama pada pasien SIADH dan hiponatremia, dapat menjadi *biomarker* prediktor tingkat keparahan pneumonia. Penelitian di Polandia (2011) menyatakan bahwa kadar serum kopeptin secara signifikan lebih tinggi pada pasien anak dengan pneumonia komunitas (median 0,88 ng/mL) dibandingkan dengan populasi anak sehat (median 0,33 ng/mL). Nilai titik potong diagnosis pneumonia kopeptin serum adalah 0,44 ng/mL, dengan sensitivitas 89% dan spesifisitas 73%. Pasien dengan konsentrasi kopeptin yang lebih tinggi, lebih berisiko mengalami hiponatremia. Peningkatan kadar kopeptin dinyatakan sebagai penanda yang menjanjikan untuk pneumonia.¹⁴

Penelitian hubungan kadar kopeptin serum dengan luaran klinis pada pneumonia anak juga dilakukan di Mesir (2013). Penelitian tersebut melibatkan 29 anak dengan pneumonia, 12 anak dengan *ventilator-associated pneumonia* (VAP), dan 40 anak sehat sebagai kontrol. Adapun 13 anak dengan pneumonia meninggal dalam masa pengamatan. Median kadar kopeptin serum signifikan lebih tinggi pada pasien daripada kontrol (31,2 vs 25,3 pg/mL; $p=0,03$). Median kadar kopeptin serum secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang meninggal daripada yang hidup (89,5 vs 28,1 pg/mL; $p=0,04$). Kurva *receiver operating characteristics* (ROC) menunjukkan *area under the curve* (AUC) 0,62, dengan titik potong kadar kopeptin serum sebesar 56 pg/mL dengan sensitivitas 39% dan spesifisitas 85% untuk diagnosis pneumonia. Penelitian ini menemukan peningkatan kadar kopeptin serum pada anak dengan pneumonia, kadarnya signifikan lebih tinggi pada pasien meninggal.¹⁷

Pada penelitian di Cina tahun 2013, dilakukan pengukuran kadar kopeptin serum pada 165 anak dengan pneumonia komunitas pada usia pra-sekolah, 35 orang anak pneumonia dengan komplikasi, 28 orang anak pneumonia dengan efusi pleura, dan 100 orang anak

sehat sebagai kontrol. Kadar kopeptin serum saat masuk rumah sakit meningkat signifikan pada seluruh pasien ($49,7 \pm 21,4$ pmol/L), pasien pneumonia dengan komplikasi ($73,0 \pm 16,9$ pmol/L), pasien pneumonia tanpa komplikasi ($43,4 \pm 17,8$ pmol/L), pasien pneumonia dengan efusi pleura ($70,9 \pm 17,4$ pmol/L), dan pasien pneumonia tanpa efusi pleura ($45,3 \pm 19,5$ pmol/L), dibandingkan dengan anak sehat sebagai kontrol ($9,0 \pm 2,7$ pmol/L, seluruh nilai $p < 0,001$). Analisis regresi logistik multivariat menunjukkan bahwa kadar kopeptin serum terkait secara independen dengan komplikasi pneumonia (OR 1,214; 95%CI 1,104–1,872; $p < 0,001$) dan efusi pleura (OR 1,226; 95%CI 1,109–1,917; $p < 0,001$). Pada analisis selanjutnya dijumpai korelasi antara peningkatan kadar kopeptin serum dan terjadinya komplikasi efusi pleura. Dengan demikian, kadar kopeptin serum dapat menjadi *biomarker* baru sebagai prediktor komplikasi terkait pneumonia komunitas pada anak usia pra-sekolah.⁵

Pada penelitian potong-lintang di Manado (2015) yang melibatkan 38 orang anak balita dengan pneumonia dan pneumonia berat sesuai klasifikasi WHO, didapatkan pada penderita pneumonia, kadar kopeptin serum terendah adalah 7,0 ng/mL dan tertinggi 12,0 ng/mL, sedangkan pada pneumonia berat, kadar kopeptin serum terendah 12,0 ng/mL dan tertinggi 27,0 ng/mL, terdapat hubungan sangat bermakna dan kuat antara derajat keparahan pneumonia dan kadar kopeptin serum ($p < 0,0001$).¹⁸

Keterbatasan kopeptin sebagai *biomarker* antara lain nilai rata-rata yang lebih tinggi pada anak lelaki daripada anak perempuan, namun rentang nilai antar jenis kelamin dapat dibandingkan. Nilai kopeptin juga dapat meningkat pada perdarahan, stres psiko-emosional, dan insufisiensi ginjal, sementara produksinya dapat ditekan oleh obat kortikosteroid.¹³

Perbandingan Kopeptin dengan *Biomarker* Lain

Belum banyak penelitian pada populasi anak yang membandingkan sensitivitas dan spesifisitas kopeptin dengan *biomarker* lain. Penelitian pada populasi dewasa di Jerman (2007) menyimpulkan bahwa kadar kopeptin meningkat seiring tingkat keparahan pneumonia. Sebagai prediktor mortalitas

untuk pneumonia, AUC (*area under the curve*) kopeptin sebesar 0,75, dengan sensitivitas 58% dan spesifisitas 80%, signifikan lebih tinggi dibandingkan CRP dengan AUC 0,6 ($p=0,01$), sensitivitas 76% dan spesifisitas 50%; hitung leukosit dengan AUC 0,59 ($p=0,01$) sensitivitas 65% dan spesifisitas 57%; dan serupa dengan PCT dengan AUC 0,68 ($p=0,21$), sensitivitas 83% dan spesifisitas 56%.¹⁹

Pada penelitian pneumonia anak di Swiss (2010), dilakukan analisis perbandingan akurasi diagnostik beberapa *biomarker* pneumonia, yaitu *proadrenomedulin* (proADM) - suatu peptida dengan ko-sintesis bersama *adrenomedulin* di sel endotelial, kopeptin, CRP, hitung leukosit, dan hitung neutrofil batang. Dari 88 orang anak, 11 anak menderita pneumonia dengan komplikasi, 77 anak lainnya menderita pneumonia tanpa komplikasi. Empat anak menderita pneumonia dengan bakteremia, 84 anak lainnya menderita pneumonia tanpa bakteremia. Hasilnya adalah akurasi diagnostik kopeptin untuk prediksi pneumonia dengan komplikasi (empiema atau bakteremia) pada titik potong >10 pmol/L memiliki sensitivitas 45,5%, spesifisitas 68,8%, dan AUC 0,57; sementara CRP dengan titik potong >100 mg/L memiliki sensitivitas 100%, spesifisitas 77%, dan AUC 0,89; hitung leukosit dengan titik potong >15 G/L memiliki sensitivitas 72,7%, spesifisitas 58,7%, dan AUC 0,66; hitung neutrofil batang dengan titik potong $>1,5$ g/L memiliki sensitivitas 90,9%, spesifisitas 75,7%, dan AUC 0,83; proADM memiliki titik potong $>0,16$ nmol/L, dengan sensitivitas 72,7%, spesifisitas 71,4%, dan AUC 0,72. Disimpulkan kopeptin sebagai prediktor pneumonia dengan komplikasi tidak memiliki nilai lebih dibanding *biomarker* lain, walaupun jumlah sampel dapat membatasi simpulan tersebut.²⁰

SIMPULAN

Pengukuran kadar kopeptin serum dapat dilakukan secara praktis untuk menilai konsentrasi AVP serum yang sukar diukur langsung. Kadar kopeptin serum meningkat bermakna sesuai tingkat keparahan pneumonia anak. Peran *biomarker* baru ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut untuk validasi sebagai uji diagnostik dan prediktor prognostik pneumonia anak.



DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Pneumonia fact sheet [Internet]. 2016 October. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/index.html>.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2018. Bakti Husada; 2018.
3. Principi N, Esposito S. Biomarkers in pediatric community-acquired pneumonia. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1-9
4. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dunser MW. Copeptin: Clinical use of a new biomarker. *Trends in Endcr and Metabl*. 2007;19:43-9
5. Du JM, Sang G, Jiang CM, He XJ, Han Y. Relationship between plasma copeptin levels and complications of community-acquired pneumonia in preschool children. *Peptides*. 2013;45:61-5
6. Sahoo B. Role of copeptin in pediatric health and diseases. *Innovations in Pharmaceuticals and Pharmacotherapy*. 2016;4:150-4
7. Stein RT, Marostica PJC. Community-acquired bacterial pneumonia. In: Chernick V, Kendig EL, editors. *Disorders of the respiratory tract in children*. 7th Ed. Saunders Elsevier; 2006. p.441-52.
8. Esposito S, Principi N. Unsolved problems in the approach to pediatric community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:286-91
9. Qu JM, Summah H. Biomarkers: A definite plus in pneumonia. *Mediators of Inflammation*. 2009;1-9
10. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: A meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:95-9
11. Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: What is the most accurate combination? *Ped Int*. 2004;46:545-50
12. Katan M, Christ CM. The stress hormone copeptin: A new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:1-6
13. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006;52:112-9
14. Wrotek A, Jackowska T, Pawlik K. Sodium and copeptin levels in children with community acquired pneumonia. *Adv Exp Medicine*. 2015;4:31-6
15. Kolditz M, Halank M, Hubbert BS, Bergmann S, Albrecht S, Hoffken G. Copeptin predicts clinical deterioration and persistent instability in community-acquired pneumonia. *Respiratory Med*. 2012;106:1320-8
16. Crain CM, Schuetz P, Muller B. Biomarkers in the management of pneumonia. *Expert Rev Resp Med*. 2008;2:565-72
17. Fattah MA, Meligy B, El-Sayed R, El-Naga YA. Serum copeptin level as a predictor of outcome in pneumonia. *Indian Pediatrics*. 2015;52:807-8
18. Rianasyah, Wahani AMI, Sondakh DT. Hubungan kadar kopeptin serum dengan derajat pneumonia pada anak balita. *Sari Pediatri*. 2015;17:292-6
19. Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Muller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:145-52
20. Alcoba G, Manzano S, Lacroix L, Lacour AG, Gervais A. Proadrenomedullin and copeptin in pediatric pneumonia: A prospective diagnostic accuracy study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:347-50