

TESIS

**KADAR PROKALSTONIN, PROTEIN C-REAKTIF DAN RASIO
NEUTROFIL LIMFOSIT SEBAGAI PREDIKTOR KEPARAHAN
DAN LUARAN PASIEN PNEUMONIA KOMUNITAS**

*LEVELS OF PROCALCITONIN, C-REACTIVE PROTEIN AND
NEUTROFIL LYMPHOCYTE RATIO AS PREDICTORS OF
SEVERITY AND OUTCOME IN COMMUNITY ACQUIRED
PNEUMONIA PATIENTS*

IRMA RAHAYU

C185192002



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023



**KADAR PROKALSTONIN, PROTEIN C-REAKTIF DAN RASIO
NEUTROFIL LIMFOSIT SEBAGAI PREDIKTOR KEPARAHAN
DAN LUARAN PASIEN PNEUMONIA KOMUNITAS**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Spesialis-1

Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

IRMA RAHAYU

C185192002

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023



TESIS

KADAR PROKALSTONIN, PROTEIN C-REAKTIF DAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT SEBAGAI PREDIKTOR KEPARAHAN DAN LUARAN PASIEN PNEUMONIA KOMUNITAS

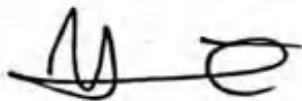
IRMA RAHAYU

C185192002

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Pada tanggal 8 Desember 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

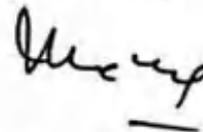
Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K), MHPE
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Harun Iskandar, Sp. P(K), Sp. PD, K-P
NIP. 19750613 2008 12 1 002

Ketua Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi




Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K), MHPE
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK(K)
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Kadar Prokalsitonin, Protein C-Reaktif dan Rasio Neutrofil Limfosit sebagai Prediktor Keparahan dan Luaran Pasien Pneumonia Komunitas" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K), MHPE sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp. P(K), Sp. PD, K-P sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 28 Desember 2023



IRMA RAHAYU

NIM: C185192002



KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT karena atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga Kami dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan sebagai salah satu syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Kami menyadari bahwa banyak pihak telah memberikan bantuan dan bimbingan sehingga penyusunan tesis ini akhirnya dapat diselesaikan. Oleh karena itu, Kami ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K), FISR, MHPE** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada Kami dalam penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
2. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp. P(K), Sp. PD, K-P** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada Kami dalam penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami juga sampaikan kepada **Dr. dr. Erwin Arief, Sp. P(K), Sp. PD, K-P, Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp. P(K), FAPSR; dan Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp. P(K)**; selaku Tim Penguji yang tidak pernah bosan dalam memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini. Perkenankan pula Kami menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih yang setinggi-tinggiya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M. A.**, selaku Rektor Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada Kami untuk mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc.**, selaku Rektor Unhas saat ini.
2. **Prof. dr. Budu M, Ph. D, Sp. M(K), M. Med. Ed.**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada Kami untuk melanjutkan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Unhas dan **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes., Sp. PD-KGH, Sp. K** selaku Dekan FK Unhas saat ini.



3. **dr. Uleng Bahrn, Sp. PK(K), Ph. D.** selaku Kepala Pusat PPDS Fakultas Kedokteran Unhas sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada Kami untuk melanjutkan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, **Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp. An-KMN** sebagai Kepala Pusat PPDS Fakultas Kedokteran Unhas saat ini.
4. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp. PD, K-P, Sp. P(K)**, sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas segala bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas dan **dr. Arif Santoso, Ph. D., Sp. P(K), FAPSR** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini.
5. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp. PD, K-P, Sp. P(K)** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas segala arahan, bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, dan **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K), FISIR, MHPE** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini.
6. **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp. P(K)** sebagai Sekretaris Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas atas bimbingan, dukungan, dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.
7. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar **dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp. P(K), dr. Bulkis Natsir, Sp. P(K), dr. Harry Akza Putrawan, Sp. P(K), dr. Hasan Nyambe, M. Med. Ed., Sp. P., dr. Sitti Munawwarah, Sp. P.** atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama Kami mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.
8. **Staf Administrasi dan Rekan-rekan PPDS** Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
9. Teman-teman angkatan Ranger Pulmo Januari 2020; **dr. Agus Alim, dr. Jiana, dr. Mungky Kusuma Wardani, dr. Nurul Fuadi Rahman dan dr.**



Andi Nurul Ilmi yang selalu memberikan semangat selama menempuh pendidikan termasuk selama proses penyelesaian tesis ini.

10. Suamiku tercinta, **Ir. H. Mashuri, S. T., M. T.** dan anak-anakku tersayang **Aathifah Khansa Qanitah Mashayu** dan **Khairunnisa Shidqiyah Sultanah Mashayu** atas segala pengorbanan, kesabaran dan dukungan baik moral maupun material yang tak terhingga hingga saya bisa menyelesaikan tesis ini.
11. Kedua orang tuaku tercinta **Drs. H. Azis Tahir** dan **Hj. Nursiah** dan serta keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material serta teman-teman yang telah banyak membantu dalam penyelesaian tesis ini.
12. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat penulis tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan dan melaksanakan penelitian hingga penyusunan tesis ini, penulis ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya.

Tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Penulis juga menyampaikan permohonan maaf yang tulus kepada semua pihak atas segala kekhilafan dan kesalahan yang diperbuat selama menempuh proses pendidikan. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah SWT mencurahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Amin YRA.

Penulis,

IRMA RAHAYU



ABSTRAK

IRMA RAHAYU. **Kadar Prokalsitonin, Protein C-Reaktif dan Rasio Neutrofil Limfosit sebagai Prediktor Keparahan dan Luaran Pasien Pneumonia Komunitas** (dibimbing oleh Irawaty Djaharuddin dan Harun Iskandar).

Pneumonia komunitas merupakan penyakit pernapasan yang sering terjadi dan dapat mengakibatkan dampak serius terhadap kesehatan dengan berbagai tingkat keparahan. Manajemen pasien sejak awal masuk rumah sakit sangat menentukan perkembangan penyakit pneumonia komunitas sehingga dilakukan penelitian ini untuk mengetahui nilai prediksi kadar prokalsitonin, CRP dan NLR terhadap keparahan dan luaran pasien pneumonia komunitas. Sebuah studi kohort retrospektif pada pasien pneumonia komunitas yang dirawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo mulai Januari hingga September 2023. Data karakteristik dan klinis pasien dikumpulkan dari rekam medis rawat inap secara retrospektif. Analisis data menggunakan kurva survival Kaplan Meier dan index youden untuk menentukan prediktor keparahan dan luaran pasien pneumonia komunitas. Sebanyak 341 pasien pneumonia komunitas dianalisis pada penelitian ini. Hasilnya menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan, pasien dengan kadar prokalsitonin, CRP dan NLR yang tinggi memiliki *survival time* yang lebih singkat secara signifikan dibandingkan dengan pasien dengan nilai prokalsitonin CRP dan NLR yang rendah. Hasil analisis kurva ROC menunjukkan bahwa variabel prokalsitonin merupakan yang terbaik dalam memprediksi mortalitas dengan nilai AUC 0,763. Setelah itu, ada variabel CRP dengan AUC 0,658. Terakhir, yaitu NLR dengan AUC sebesar 0,501. Kadar Prokalsitonin, CRP dan NLR Limfosit dapat digunakan sebagai Prediktor Keparahan dan Luaran Pasien Pneumonia Komunitas.

Kata Kunci: Prokalsitonin, CRP, NLR, Prediktor, Keparahan, Luaran



ABSTRACT

IRMA RAHAYU. Procalcitonin Levels, C-Reactive Protein and Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Predictor of Severity and Outcome of Community Acquired Pneumonia Patients. (supervised by Irawaty Djaharuddin dan Harun Iskandar).

Community acquired pneumonia is a respiratory disease that often occurs and can cause serious impacts on health with varying degrees of severity. Patient management from the moment they are admitted to the hospital greatly determines the development of community-acquired pneumonia, so this research was conducted to determine the predictive value of procalcitonin, CRP and NLR levels on the severity and outcome of community-acquired pneumonia patients. A retrospective cohort study of community-acquired pneumonia patients hospitalized at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo from January to September 2023. Patient characteristics and clinical data were collected from inpatient medical records retrospectively. Data analysis used the Kaplan Meier survival curve and Youden index to determine predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia patients. A total of 341 community-acquired pneumonia patients were analyzed in this study. The results showed that there was a significant difference, patients with high levels of procalcitonin, CRP and NLR had a significantly shorter survival time compared to patients with low procalcitonin CRP and NLR values. The results of the ROC curve analysis showed that the procalcitonin variable was the best in predicting mortality with an AUC value of 0.763. After that, there is the CRP variable with an AUC of 0.658. Lastly, namely NLR with an AUC of 0.501. Procalcitonin levels, CRP and NLR can be used as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia patients.

Keywords: Procalcitonin, CRP, NLR, Predictor, Severity, Outcome



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMBUNG.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GRAFIK.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Hipotesis Penelitian.....	3
1.5. Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1. Pendidikan.....	4
1.5.2. Penelitian.....	4
1.5.3. Pelayanan/ Pengabdian Masyarakat.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Pneumonia Komunitas.....	5
2.1.1. Definisi dan Terminologi.....	5
2.1.2. Epidemiologi.....	5
2.1.3. Patogenesis.....	6
2.1.4. Diagnosis.....	9
2.1.5. Manajemen.....	13
Proses Inflamasi dan Rekrutment Leukosit.....	16



2.3. Prokalsitonin	19
2.4. CRP	22
2.5. NLR.....	25
2.6. Hubungan PCT, CRP dan NLR Terhadap Keparahan dan Luaran Pasien Pneumonia Komunitas.....	27
2.7. Kerangka Teori.....	30
2.8. Kerangka Konsep.....	31
BAB III METODE PENELITIAN.....	32
3.1. Rancangan Penelitian	32
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	32
3.3. Populasi Penelitian.....	32
3.3.1. Populasi Target.....	32
3.3.2. Populasi Terjangkau	32
3.4. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel.....	32
3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	33
3.5.1. Kriteria Inklusi	33
3.5.2. Kriteria Eksklusi	33
3.6. Variabel Penelitian	33
3.7. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	33
3.8. Prosedur Penelitian	36
3.9. Skema Alur Penelitian	36
3.10. Pengolahan Data	37
3.11. Analisis Data.....	37
3.12. Penyajian Data.....	38
3.13. Interpretasi Data.....	38
3.14. Pelaporan.....	38
3.15. Organisasi Penelitian.....	38
3.16. Etik Penelitian.....	39
BAB IV HASIL PENELITIAN	40
4. 1. Karakteristik Pasien Pneumonia Komunitas.....	40
4. 2. Hubungan antara Karakteristik dengan Derajat Pneumonia.....	41
4. 3. Hubungan NLR, CRP dan Prokalsitonin sebagai Prediktor Luaran Pasien Pneumonia Komunitas.....	44
DISKUSI DAN PEMBAHASAN	51



5. 1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	51
5. 1. 1. Usia.....	51
5. 1. 2. Jenis Kelamin.....	51
5. 2. Analisis perbedaan rerata dan hubungan kadar NLR, CRP dan PCT terhadap derajat Pneumonia Komunitas.....	52
5. 3. Hubungan NLR, CRP dan Prokalsitonin sebagai Prediktor Luaran Pasien Pneumonia Komunitas.....	55
5. 4. Keterbatasan Penelitian.....	59
BAB VI RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN.....	60
6. 1. Ringkasan.....	60
6. 2. Kesimpulan.....	61
6. 3. Saran.....	61
DAFTAR PUSTAKA.....	62
LAMPIRAN.....	72



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Gambaran Histopatologi Pneumonia.....	7
Gambar 2 Reaksi Kekebalan Tubuh Terhadap Pneumonia	8
Gambar 3 Tampak Radiografi Pneumonia komunitas dan Komplikasinya	10
Gambar 4 Penilaian Keparahan Pneumonia dengan CURB-65	11
Gambar 5 Pemeriksaan dan Manajemen Berdasarkan Keparahan Pneumonia komunitas	14
Gambar 6 Rekomendasi Penggunaan Antibiotik Empiris Berdasarkan Keparahan Pneumonia komunitas	16
Gambar 7 Sinyal dari TLR yang Merupakan Salah Satu dari PRR.....	17
Gambar 8 Rangkaian Kejadian yang Menyebabkan Reaksi Inflamasi (Kiri) dan Perjalanan Waktu Inflamasi yang Diawali oleh Edema Serta Dilanjutkan dengan Infiltrasi Neutrofil dan Monosit (Kanan)	18
Gambar 9 Gambaran Skematik Model Sintesis Prokalsitonin	20
Gambar 10 Kadar Serum PCT pada Tingkatan Penyakit Pasien Pneumonia komunitas	21
Gambar 11 Stimulasi Pelepasan Sitokin Proinflamasi dan Aktivasi Fagositosis dengan CRP Sebagai Ligan dengan Mengikat Fc γ ri, Fc γ riib dan Fc γ riia (Kiri) dan Mekanisme CRP Dalam Memodulasi Inflamasi (Kanan)	23
Gambar 12 NLR-Meter dan Interpretasinya	26



DAFTAR TABEL

Tabel 1 Karakteristik dasar sampel penelitian.....	41
Tabel 2 Uji Normalitas Data Numerik.....	42
Tabel 3 Hubungan antara karakteristik dengan derajat pneumonia.....	43
Tabel 4 Kordinat kurva dan Youden Index (YI) dari nilai cut-off.....	45
Tabel 5 Luaran pasien berdasarkan nilai NLR.....	46
Tabel 6 Luaran pasien berdasarkan nilai CRP.....	47
Tabel 7 Luaran pasien berdasarkan nilai Prokalsitonin.....	47
Tabel 8 Rata-rata survival time (Kaplan-Meier) berdasarkan nilai NLR.....	48
Tabel 9 Rata-rata survival time (Kaplan-Meier) berdasarkan nilai CRP.....	49
Tabel 10 Rata-rata survival time (Kaplan-Meier) berdasarkan nilai Prokalsitonin.....	50



DAFTAR GRAFIK

Grafik 1 Kurva ROC variabel NLR, CRP, dan Prokalsitonin sebagai Prediktor Kematian.....	44
Grafik 2 Kaplan Meier Survival Analysis (NLR).....	48
Grafik 3 Kaplan Meier Survival Analysis (CRP).....	49
Grafik 4 Kaplan Meier Survival Analysis (Prokalsitonin).....	50



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pneumonia merupakan suatu infeksi akut pada jaringan paru oleh satu atau lebih patogen.¹ Pneumonia komunitas digunakan untuk menggambarkan infeksi akut pada paru yang terjadi di luar rumah sakit atau pada pasien yang tidak memiliki riwayat rawat inap di rumah sakit dalam waktu dekat.² Pneumonia termasuk dalam 10 penyakit di Indonesia yang paling sering memerlukan perawatan di rumah sakit. Tingkat kematian akibat pneumonia, yang diukur dengan *crude fatality rate* (CFR), adalah sebesar 7,6%, yang merupakan angka tertinggi dibandingkan dengan penyakit lainnya pada tahun 2010. Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi pneumonia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sekitar 2,0%, prevalensi tersebut lebih tinggi dibandingkan pada tahun 2013, yakni 1,8%.³

Pneumonia seringkali terjadi setelah infeksi pada saluran pernapasan bagian atas, yang memberikan jalur bagi bakteri, virus atau patogen lain untuk masuk ke saluran pernapasan bagian bawah. Hal ini menyebabkan respon kekebalan tubuh dan proses peradangan terjadi sehingga mengakibatkan saluran pernapasan bagian bawah terisi dengan sel darah putih, cairan dan sisa-sisa sel.^{4,5} Terkait etiologi yang luas pada penyakit pneumonia, sulit untuk membedakan etiologi pneumonia tanpa menggunakan pemeriksaan penunjang seperti kultur dan *polymerase chain reaction* (PCR).⁶ PCR merupakan metode yang cepat namun merupakan metode yang mahal, sedangkan kultur merupakan metode yang membutuhkan waktu yang lama.⁷ Identifikasi patogen secara reliabel dan tepat waktu merupakan komponen penting dalam memulai terapi antimikroba yang efektif.⁸

Sekitar 23,9% pneumonia non-bakteri diberikan antibiotik dan digolongkan sebagai penggunaan antibiotik yang kurang rasional.⁹ Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat menyebabkan kemunculan bakteri *multi-drug resistant*.¹⁰ Dalam beberapa kasus, pneumonia dapat



menjadi penyebab morbiditas atau bahkan mortalitas mayor dengan komplikasi pulmoner dan ekstra pulmoner.^{6,11} Sehingga, diperlukan metode yang dapat membantu mengarahkan manajemen pneumonia secara cepat, tepat sasaran dan tidak menyebabkan peningkatan resistensi antibiotik bakteri.

C-Reactive Protein (CRP) merupakan protein fase akut yang diproduksi oleh sel hepatosit di hati sebagai respon terhadap peradangan atau infeksi.^{12,13} CRP merupakan marker inflamasi sistemik non-spesifik yang muncul akibat pengaruh sitokin proinflamasi seperti interleukin 6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α).¹³ CRP dapat menjadi penanda awal peradangan yang stabil karena memiliki waktu paruh yang lebih panjang dibandingkan sitokin proinflamasi.¹³ Selain itu, CRP merupakan metode yang murah dan seringkali tersedia di berbagai rumah sakit bahkan hingga rumah sakit perifer.¹⁴ Pada penyakit inflamasi kronis, perubahan kadar CRP secara berurutan memiliki korelasi dengan tingkat keparahan penyakit dan respon terhadap terapi.¹³ Banyak penelitian yang sudah menggunakan CRP sebagai penanda inflamasi yang timbul dari berbagai penyakit, tetapi penelitian-penelitian tersebut memiliki *cut-off* yang sangat bervariasi.¹⁵⁻¹⁷

Prokalsitonin (PCT) merupakan biomarker yang seringkali digunakan terkait spesifikasi dalam membedakan inflamasi yang disebabkan oleh bakteri dan non-bakteri serta memiliki peran yang penting sebagai pencegah preskripsi antibiotik yang sia-sia ataupun berkepanjangan.¹⁸ Level PCT juga dapat mengalami fluktuasi yang sesuai dengan respon terapi. Peningkatan level PCT secara signifikan lebih umum terjadi pada infeksi bakteri dibandingkan dengan infeksi virus.¹⁹ Akan tetapi, penelitian meta-analisis Kamat et al., 2020 menunjukkan level PCT bukanlah metode yang dapat diandalkan untuk menentukan keperluan administrasi antibiotik.²⁰

Angka neutrofil seringkali memiliki keterkaitan dengan infeksi bakteri dan angka limfosit seringkali terkait dengan infeksi virus atau infeksi kronis.²¹ Pemeriksaan darah rutin merupakan pemeriksaan yang murah, simpel dan tersedia dalam berbagai fasilitas kesehatan atau bahkan di Puskesmas.²² Dalam 10 tahun terakhir ini, *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*



(NLR) menjadi variabel yang populer karena dapat menggambarkan homeostasis sistem imun. Selain itu, NLR juga ditemukan meningkat seiring dengan keparahan inflamasi.^{23,24}

Maka dari itu, penelitian ini ingin mengkaji mengenai kadar PCT, CRP serta NLR sebagai prediktor terhadap keparahan dan luaran pasien Pneumonia komunitas.

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian, yaitu apakah kadar PCT, CRP dan NLR dapat memprediksi tingkat keparahan dan luaran pasien pneumonia komunitas.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar PCT, CRP dan NLR terhadap keparahan dan luaran pasien pneumonia komunitas.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan PCT, CRP dan NLR terhadap keparahan pasien pneumonia komunitas.
2. Mengetahui hubungan kadar PCT, CRP dan NLR terhadap luaran pasien pneumonia komunitas.
3. Mengetahui nilai prediksi PCT, CRP dan NLR terhadap keparahan pasien pneumonia komunitas.
4. Mengetahui nilai prediksi PCT, CRP dan NLR terhadap luaran pasien pneumonia komunitas.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah kadar PCT, CRP dan NLR dapat digunakan sebagai prediktor keparahan dan luaran pasien pneumonia komunitas.



1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pendidikan

Hasil penelitian dapat memberikan sumbangsih dalam ilmu pengetahuan terkait akurasi diagnostik PCT, CRP dan NLR dalam deteksi inflamasi akibat pneumonia komunitas.

1.5.2. Penelitian

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian lebih lanjut mengenai kemampuan PCT, CRP dan NLR untuk deteksi inflamasi akibat Pneumonia komunitas.

1.5.3. Pelayanan/ Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian dapat menjadi dasar untuk penggunaan PCT, CRP dan NLR untuk deteksi inflamasi pasien pneumonia komunitas dan penggunaannya dalam memprediksi tingkat keparahan dan luaran pasien dalam rangka menurunkan lama rawat dan angka mortalitas pasien pneumonia komunitas sehingga dapat menurunkan beban biaya kesehatan dan meningkatkan derajat kesehatan masyarakat di masa yang akan datang.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pneumonia Komunitas

2.1.1. Definisi dan Terminologi

Pneumonia adalah suatu infeksi akut pada jaringan paru oleh satu atau lebih patogen.¹ Dalam hal ini, pneumonia juga dapat diartikan sebagai tanda-tanda klinis dari adanya infiltrasi pada paru akibat infeksi. Tanda-tanda klinis yang dimaksud adalah dua atau lebih dari batuk episode baru atau memburuk, produksi dahak purulent atau kesulitan bernapas, nyeri dada yang terasa sakit saat bernapas, demam atau suhu tubuh yang rendah, peningkatan atau penurunan jumlah sel darah putih, penurunan fungsi mental atau kebingungan, serta penurunan kadar oksigen dalam darah.^{2,25}

Pneumonia komunitas digunakan untuk menggambarkan infeksi akut pada paru yang terjadi di luar rumah sakit atau pada pasien yang tidak memiliki riwayat rawat inap di rumah sakit dalam waktu dekat.² *Hospital-acquired pneumonia* (HAP) atau pneumonia nosokomial adalah jenis pneumonia yang muncul setidaknya 48 jam setelah pasien dirawat di rumah sakit, dengan riwayat tanpa pneumonia saat pasien pertama kali dirawat.²⁶ *Ventilator-associated pneumonia* (VAP) adalah kejadian pneumonia atau infeksi pada jaringan paru yang terjadi setelah 48-72 jam dari prosedur ventilasi mekanik yang invasif.²⁷

2.1.2. Epidemiologi

Insidensi Pneumonia komunitas di *United State* ditemukan sebanyak 24 kasus per 10.000 orang dewasa, dengan rerata paling tinggi adalah pasien berusia di atas 65 tahun dengan insidensi 22,7 kasus per 10000 orang.²⁸ Rata-rata insidensi Pneumonia komunitas yang memerlukan rawat inap di rumah sakit adalah 18,7 kasus per 10.000 orang.²⁹ Kejadian Pneumonia komunitas di *United Kingdom* terjadi sekitar 11 per 1.000 orang dewasa, dan angka tersebut cenderung meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Pneumonia komunitas berkontribusi



sekitar 5-12% dari total infeksi saluran pernapasan bawah yang ditangani oleh dokter umum. Pasien Pneumonia komunitas memiliki tingkat mortalitas yang rendah, yaitu kurang dari 1%. Namun, terdapat peningkatan jumlah pasien Pneumonia komunitas yang memerlukan rawat inap, yakni sekitar 22-42%. Sekitar 5-14% pasien Pneumonia komunitas yang dilakukan rawat inap memiliki kondisi yang mengancam jiwa. Sekitar 5% pasien Pneumonia komunitas yang dirawat di rumah sakit membutuhkan perawatan di unit perawatan intensif dan pasien Pneumonia komunitas yang kemudian dirawat di ICU memiliki tingkat mortalitas sebesar 35%.³⁰

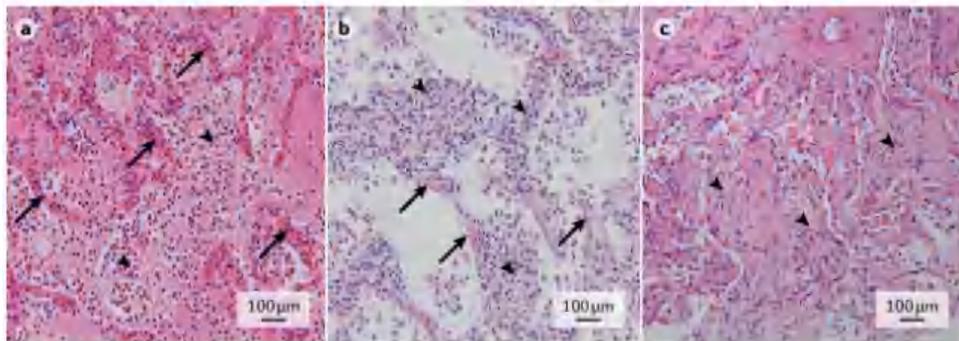
Terdapat sekitar 1,4 juta kematian akibat pneumonia setiap tahun secara global, yang merupakan sekitar 7% dari total penyebab kematian di seluruh dunia. Angka kematian ini terutama terjadi pada anak-anak dan orang tua yang berusia di atas 75 tahun. Negara-negara berkembang memiliki tingkat kejadian pneumonia yang lebih tinggi dibandingkan negara-negara maju. Di Indonesia, pada tahun 2010, pneumonia termasuk dalam 10 penyakit terbanyak yang memerlukan perawatan di rumah sakit, dengan persentase kasus sebesar 53,95% untuk laki-laki dan 46,05% untuk perempuan. Tingkat kematian akibat pneumonia, yang diukur dengan *crude fatality rate* (CFR), adalah sebesar 7,6%, yang merupakan angka tertinggi dibandingkan dengan penyakit lainnya. Menurut data RISKESDAS 2018, prevalensi pneumonia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan (nakes) sekitar 2,0%, sedangkan pada tahun 2013 angkanya adalah 1,8%.³ Penelitian di dua rumah sakit Semarang menunjukkan agen infeksi Pneumonia komunitas yang paling sering adalah virus influenza, *Klebsiella pneumonia* dan *Streptococcus pneumonia*.³¹ Penelitian multiprospektif terkait pneumonia anak di Indonesia menunjukkan agen infeksi paling sering adalah *Haemophilus influenzae* non-tipe B, *Respiratory Syncytial Virus* (RSV).³²

2.1.3. Patogenesis

Pneumonia terjadi ketika sistem pertahanan tubuh terganggu dan organisme patogen menginvasi paru. Biasanya, pneumonia terjadi setelah infeksi pada saluran pernapasan bagian atas, yang memberikan jalur bagi



bakteri, virus atau patogen lain untuk masuk ke saluran pernapasan bagian bawah. Hal ini menyebabkan respon kekebalan tubuh dan proses peradangan terjadi. Sebagai hasilnya, saluran pernapasan bagian bawah terisi dengan sel darah putih, cairan dan sisa-sisa sel. Keadaan ini mengurangi elastisitas paru, meningkatkan resistensi pernapasan, menyebabkan penyumbatan pada saluran pernapasan kecil dan dapat menyebabkan kolaps pada ruang udara distal, penahanan udara, serta gangguan dalam rasio ventilasi dan perfusi. Pada infeksi yang lebih parah, sering terjadi nekrosis pada epitel bronkus/bronkiolus dan jaringan paru.^{4,5}

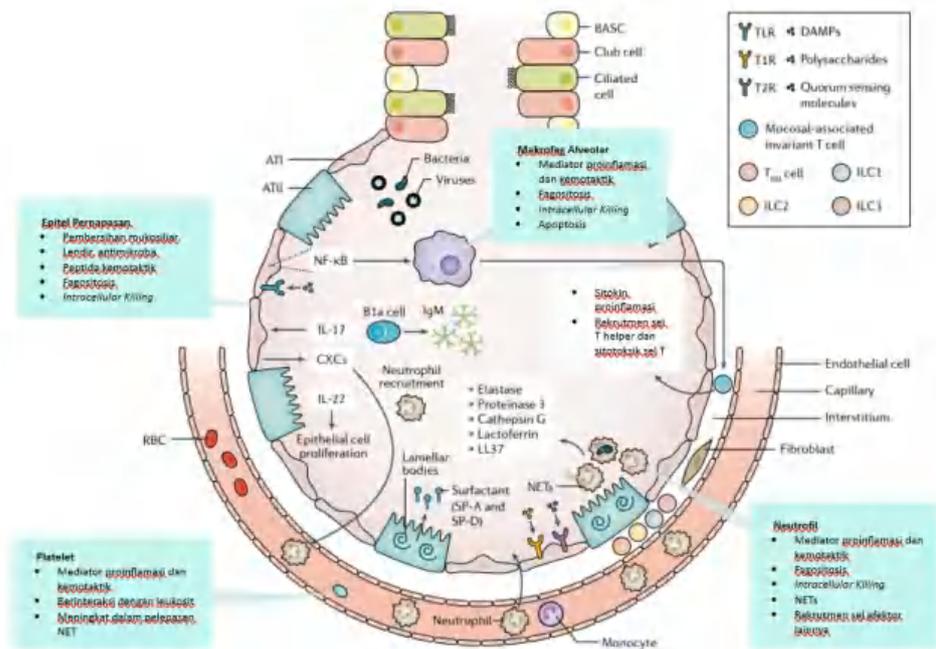


Gambar 1. Gambaran Histopatologi Pneumonia, dengan (a) terlihat kongesti kapiler septal, edema dan neutrofil pada pneumonia yang disebabkan oleh bakteri, (b) infiltrasi limfosit dan lesi alveolus yang menyebar pada pneumonia virus dan (c) pneumonia lanjut yang ditandai oleh sel fibroblas dan penumpukan fibrin.³³

Patogenesis pneumonia terkait erat dengan mekanisme dimana *potential pathogenic microorganism* (PPM) dibawa oleh pembawa dan kemudian mengalami pertumbuhan berlebihan, aspirasi dan kolonisasi pada saluran pernapasan bagian bawah. Kolonisasi merujuk pada keberadaan PPM pada organ internal yang seharusnya steril, seperti saluran pernapasan bagian bawah, tanpa menyebabkan reaksi peradangan pada host. Translokasi mikroba dari nasofaring ke saluran pernapasan bagian bawah adalah faktor penyebab pneumonia.³⁴ Mikroba walnya memasuki nasofaring melalui droplet atau aerosol yang dapat ditularkan dari individu lain melalui kontak langsung atau tidak langsung.



Keberhasilan transmisi ini dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti kondisi lingkungan, kepadatan populasi di sekitar dan faktor-faktor yang ada pada inang. Tahap awal penting dalam kolonisasi dan infeksi adalah adhesi patogen pada epitel saluran pernapasan atas. Ketika berada di nasofaring, bakteri dapat menghindari mekanisme pertahanan tubuh dan menempel pada epitel melalui berbagai strategi, termasuk produksi protein bakteri yang meniru antigen inang.³³



Gambar 2. Reaksi kekebalan tubuh terhadap pneumonia dengan usaha sistem kekebalan tubuh untuk menghilangkan mikroorganisme yang menyerang saluran pernapasan.³³

Secara histopatologi, tampakan pneumonia dapat dibedakan menjadi 2 yakni pneumonia lobaris dan bronkopneumonia. Pneumonia lobaris merupakan konsolidasi *diffuse* yang melibatkan satu lobus paru. Tampakan pneumonia lobaris dapat dibedakan menjadi 1). Kongesti, merupakan stadium dengan parenkim paru yang belum sepenuhnya mengalami konsolidasi, secara mikroskopis alveoli terisi eksudat, patogen, neutrofil dan makrofag 2). *Red hepatization*, lobus paru mengalami konsolidasi, menjadi keras dan struktur berubah menjadi seperti hepar.

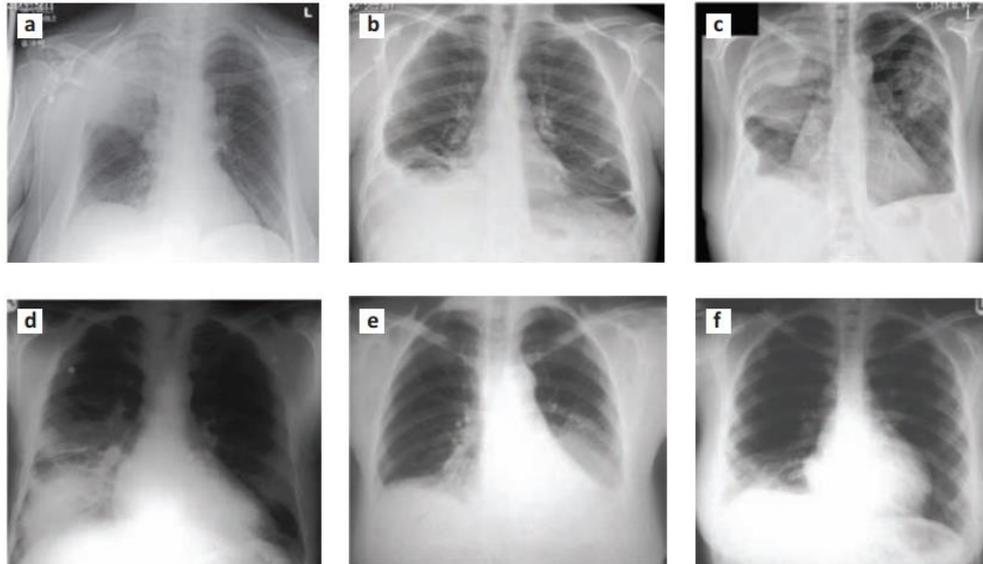


Secara mikroskopis, alveolus terisi fibrin, eksudat, patogen, neutrofil dan makrofag, kapiler mengalami kongesti dan dinding alveoli menebal, 3). *Gray hepatization*, lobus memiliki konsistensi seperti liver dengan warna abu-abu karena alveolus yang terisi eksudat dan supurasi dan 4). Resolusi, merupakan tampakan *resolving* dengan drainase limfatik melalui batuk produktif sebagai upaya untuk membersihkan eksudat.³⁵ Pada bronkopneumonia, digambarkan dengan inflamasi supuratif yang terlokalisasi dengan gambaran *patch* di sekitar bronkus yang melibatkan 1 atau lebih lobus paru.¹⁶ Reaksi inflamasi pada patogen yang ditimbulkan oleh makrofag merupakan penyebab kemunculan tampakan histopatologis dan temuan klinis pada pneumonia. Makrofag akan melakukan fagositosis patogen yang kemudian dilanjutkan dengan melepaskan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-8 dan IL-1 yang menstimulasi sel neutrofil ke area infeksi. Makrofag juga membantu dalam presentasi antigen ke sel T untuk memicu mekanisme pertahanan seluler dan humoral. Inflamasi pada parenkim paru kemudian menyebabkan kebocoran dinding kapiler paru sehingga muncul tampakan kongesti eksudatif yang merupakan dasar dari patogenesis pneumonia.³⁵

2.1.4. Diagnosis

Diagnosis pneumonia dapat dilakukan dengan anamnesis riwayat klinis, pemeriksaan fisis dan/atau tes laboratorium. Menurut sebagian besar pedoman klinis global, *chest X-ray* (CXR) merupakan standar emas dalam mendiagnosis pneumonia. Pemeriksaan pencitraan ini dapat membedakan pneumonia dari infeksi saluran pernapasan lainnya. Selain CXR, tes diagnostik seperti tes jumlah sel darah putih, laju sedimentasi eritrosit, protein C-reaktif (CRP), prokalsitonin, kultur darah, serologi dan CT scan juga dapat digunakan sebagai metode alternatif atau pelengkap.³⁶





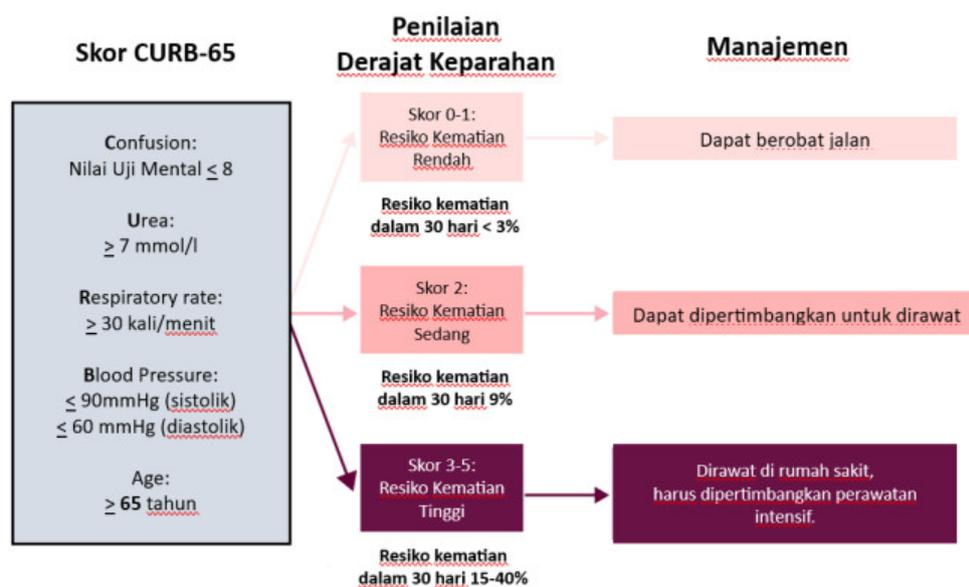
Gambar 3. Tampak Radiografi Pneumonia komunitas dan Komplikasi Terkait: a) konsolidasi di lobus kanan atas; b) efusi parapneumonik yang terlihat terang dengan adanya kolaps dan atelektasis linier; c) konsolidasi multi-lobar dengan gambaran bronkogram udara dan efusi yang terlokalisasi (empiema); Patologi *differential diagnosis* yang mirip dengan Pneumonia komunitas: d) edema paru unilateral; e) ruptur esofagus dengan adanya pneumomediastinum, efusi di sisi kiri dan infiltrat paru; f) emboli paru dengan infiltrat di daerah basal kanan.³⁰

Anamnesis dan pemeriksaan fisis harus dilakukan untuk mengenali sindrom klinis pneumonia yang didapat dari masyarakat (Pneumonia komunitas), mengevaluasi tingkat keparahannya, menilai kemungkinan komplikasi, mengidentifikasi faktor risiko yang dapat mengindikasikan penyebab infeksi dan mengevaluasi adanya penyakit penyerta yang mungkin berkontribusi pada gejala pasien. Secara umum, Pneumonia komunitas ditandai dengan demam mendadak, batuk dengan atau tanpa produksi dahak dan kesulitan bernapas. Pada beberapa kasus, nyeri dada pleuritik juga dapat terjadi.³⁷ Pada pasien lanjut usia atau dengan gangguan sistem kekebalan, gejala yang muncul bisa berbeda, seperti perubahan status mental. Pada pemeriksaan fisis, dapat ditemukan tanda-tanda seperti takikardia, takipnea, hipoksemia atau peningkatan kerja pernapasan. Pada auskultasi dada, dapat terdengar suara *crackle* atau



ronki, serta tanda-tanda lain dari konsolidasi seperti *tactile fremitus*, egofoni dan redup pada pemeriksaan perkusi. Jika infeksi terus berkembang, gambaran klinis yang dominan dapat menjadi sepsis dan/atau gangguan pernapasan berat.³⁸

Pemeriksaan penunjang yang perlu dilakukan jika pasien memiliki resiko menengah dan parah adalah pemeriksaan urea dan elektrolit, pemeriksaan CRP, darah rutin, saturasi oksigen dan apabila diperlukan dapat dilakukan pemeriksaan analisis gas darah pada arteri. Pemeriksaan mikrobiologi juga diindikasikan untuk mengetahui patogen spesifik dengan kecurigaan seperti infeksi tuberkulosis, agen atipikal seperti infeksi *Legionella* dan pemeriksaan PCR virus seperti virus influenza.³⁹



Gambar 4. Penilaian Keparahan Pneumonia dengan CURB-65.³⁰

Terkait penyakit Pneumonia komunitas, terdapat 2 sistem yang digunakan dalam mengukur prognosis dan resiko penyakit Pneumonia komunitas yakni: 1). CURB-65 yang terdiri atas *Confusion*, *Urea* > 7 mmol, *Respiratory rate* 30 kali/menit, *Blood pressure* < 90 mmHg untuk sistolik atau < 60 untuk diastolik serta usia ≥ 65 tahun dan 2). *Pneumonia Severity Index* (PSI).⁴⁰ Berbagai penelitian memiliki temuan yang berbeda ketika membandingkan CURB-65 dan PSI.^{40,41} Skoring PSI merupakan sebuah



alat prediksi klinis yang membantu dalam memprediksi tingkat kematian pasien dengan Pneumonia komunitas dalam waktu 30 hari. Skor PSI dihitung berdasarkan beberapa faktor, seperti usia, jenis kelamin, riwayat penyakit, tanda-tanda vital dan hasil tes laboratorium. Skor PSI berkisar antara 0 hingga 360 poin, dan terbagi menjadi lima kelas yang menunjukkan tingkat keparahan yang berbeda. Semakin tinggi skor PSI, maka risiko kematian pasien akan semakin tinggi. Berikut adalah kelima kelas keparahan yang ditetapkan:⁴⁰

- Kelas I: Skor PSI tidak dapat diprediksi (tingkat kematian 0.1 %)
- Kelas II: Skor PSI ≤ 70 (tingkat kematian 0.6 %)
- Kelas III: Skor PSI 71-90 (tingkat kematian 2.8 %)
- Kelas IV: Skor PSI 91-130 (tingkat kematian 8.2 %)
- Kelas V: Skor PSI > 130 (tingkat kematian 29.2 %)

Selain kriteria CURB-65 dan Skor PSI, pneumonia juga dapat diklasifikasikan menjadi pneumonia berat atau pneumonia tidak berat. Menurut IDSA/ATS 2019 kriteria pneumonia berat bila dijumpai 1 kriteria mayor atau ≥ 3 kriteria minor.⁴⁰

Kriteria Mayor:

- Syok sepsis yang memerlukan vasopresor
- Gagal napas yang memerlukan ventilasi mekanik

Kriteria Minor:

- Laju napas > 30 kali/menit
- Rasio PaO₂/FIO₂ < 250
- Foto toraks menunjukkan infiltrat multilobus
- Penurunan kesadaran/disorientasi
- Uremia (BUN ≥ 20 mg/dL)
- Leukopenia (leukosit < 4.000 sel/mm)
- Trombositopenia (trombosit < 100.000 sel/mm)
- Hipotermia (suhu inti $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Hipotensi yang memerlukan resusitasi cairan agresif



2.1.5. Manajemen

Bagi sebagian besar pasien yang menderita Pneumonia komunitas dan tidak terkait dengan COVID-19, penyebabnya tidak diketahui pada saat diagnosis, dapat diberikan pengobatan antibiotik yang diberikan secara empiris dengan tujuan menargetkan agen infeksi yang paling mungkin. Patogen yang kemungkinan besar menjadi penyebab Pneumonia komunitas dapat berbeda tergantung pada tingkat keparahan penyakit, situasi epidemiologi lokal dan faktor risiko pasien terhadap infeksi oleh organisme yang resisten terhadap obat. Pada pasien dengan Pneumonia komunitas ringan, seringkali jumlah patogen potensial cenderung terbatas dan dapat dilakukan rawat jalan. Sebaliknya, pada pasien dengan Pneumonia komunitas yang parah dan memerlukan rawat inap variasi patogen potensial lebih besar dan pilihan awal pengobatan seringkali lebih luas.⁴²

Untuk pasien dengan Pneumonia komunitas yang dapat dirawat di luar rumah sakit, terapi antibiotik empiris diberikan dengan tujuan mengatasi *S. pneumoniae* yang merupakan patogen bakteri yang paling umum dan berbahaya pada Pneumonia komunitas serta patogen atipikal. Untuk pasien rawat jalan dengan kondisi penyerta, riwayat merokok dan penggunaan antibiotik belakangan ini, cakupan antibiotik diperluas untuk mencakup *H. influenzae* yang menghasilkan *beta-laktamase*, *M. catarrhalis*, dan *S. aureus* yang rentan terhadap *methicillin*. Pada pasien dengan penyakit paru struktural, cakupan antibiotik diperluas untuk mencakup *Enterobacteriaceae* seperti *E. coli* dan *Klebsiella spp.*⁴²

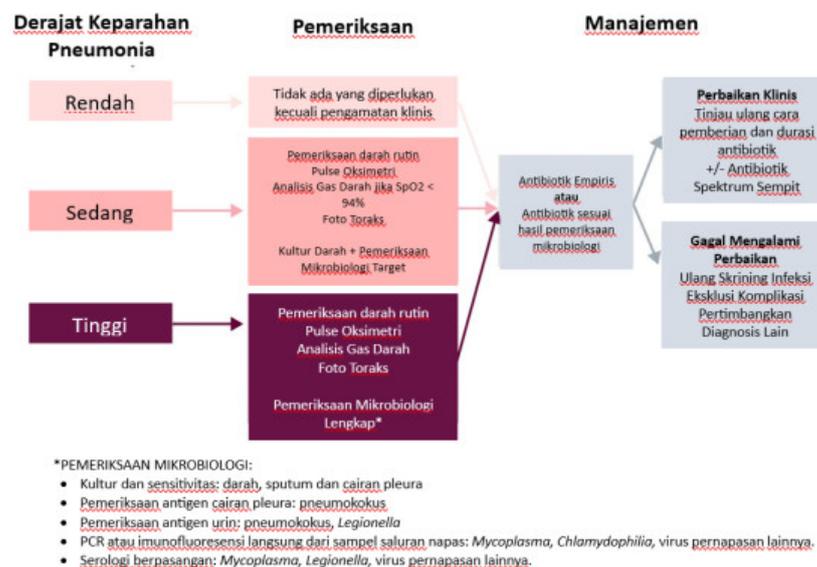
Pemilihan regimen antibiotik awal tergantung pada profil efek samping dari agen yang tersedia, potensi interaksi dengan obat lain, riwayat alergi pasien dan faktor khusus pasien lainnya. Untuk pasien sehat berusia di bawah 65 tahun yang tidak menggunakan antibiotik baru-baru ini, umumnya digunakan amoksisilin oral (1 gram, tiga kali sehari) ditambah dengan makrolid seperti azitromisin atau klaritromisin atau doksisisiklin. Pada umumnya, makrolid lebih disukai dibandingkan doksisisiklin.⁴² Pendekatan ini berbeda dengan rekomendasi dari *American Thoracic society (ATS)/Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, yang merekomendasikan penggunaan amoksisilin sebagai terapi tunggal



pertama dan penggunaan doksisisiklin atau makrolida sebagai alternatif, kondisi ini berlaku jika tingkat resistensi lokal kurang dari 25 persen untuk populasi tersebut.⁴³

Untuk pasien dengan penyakit penyerta seperti penyakit jantung kronis, paru, ginjal, liver, diabetes melitus, ketergantungan alkohol, keadaan immunosupresi, perokok dan/atau telah menggunakan antibiotik dalam tiga bulan terakhir, disarankan penggunaan amoksisilin-klavulanat oral (875 mg dua kali sehari atau versi perpanjangan pelepasan 2 g dua kali sehari) ditambah dengan makrolid atau doksisisiklin.⁴²

Pasien Pneumonia komunitas dengan indikasi rawat inap memiliki target terapi antibiotik empiris yang dirancang untuk mengatasi *S. aureus*, basil gram negatif enterik (seperti *Klebsiella pneumoniae*), selain patogen tipikal (seperti *S. pneumoniae*, *H. influenzae* dan *M. catarrhalis*), serta patogen atipikal (seperti *Legionella pneumophila*, *M. pneumoniae* dan *C. pneumoniae*). Terapi antibiotik dapat dimulai segera setelah yakin bahwa tegak diagnosis pneumonia komunitas dan idealnya pemberian antibiotik diberikan dalam waktu empat jam setelah pasien datang ke rumah sakit. Keterlambatan lebih dari empat jam dalam pemberian antibiotik yang tepat telah dikaitkan dengan peningkatan angka kematian.⁴²



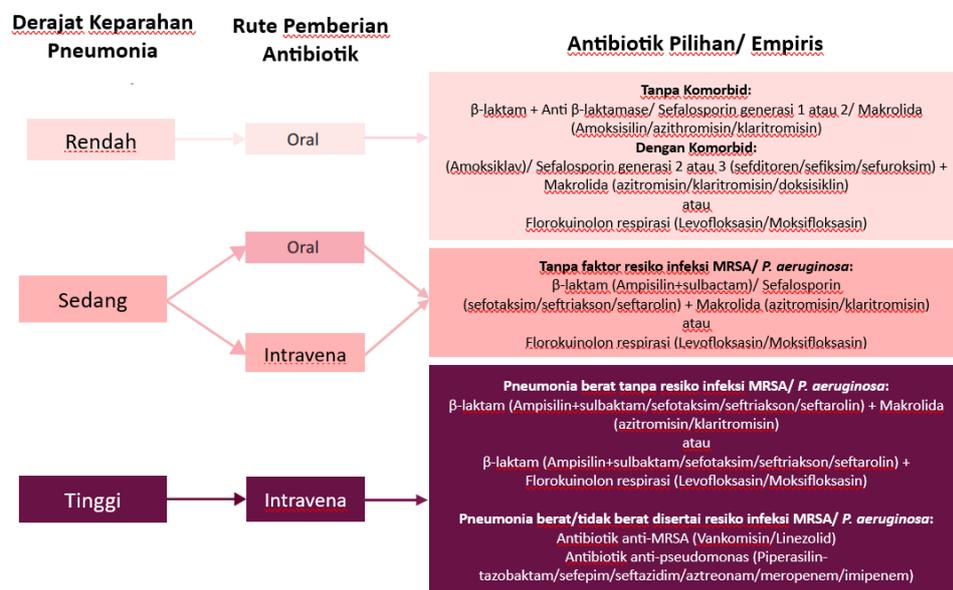
ambar 5. Pemeriksaan dan Manajemen Berdasarkan Keparahan pneumonia komunitas.³⁰

Faktor kunci dalam memilih regimen antibiotik awal untuk pasien rawat inap dengan Pneumonia komunitas adalah risiko infeksi oleh *Pseudomonas* dan/atau *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Faktor risiko terbesar untuk infeksi MRSA atau *Pseudomonas* diketahui adalah adanya kolonisasi atau infeksi sebelumnya dengan organisme ini, terutama dalam spesimen saluran pernapasan. Riwayat rawat inap dalam tiga bulan terakhir dengan pemberian antibiotik intravena (IV) juga merupakan faktor risiko, terutama untuk infeksi *Pseudomonas*. Kecurigaan terhadap patogen ini harus didasarkan pada prevalensi lokal, faktor risiko pasien yang spesifik dan evaluasi klinis keseluruhan. Untuk pasien tanpa kecurigaan terhadap MRSA atau *Pseudomonas*, umumnya digunakan salah satu dari dua regimen: kombinasi beta-laktam dengan makrolid atau monoterapi fluorokuinolon pernapasan. Kedua regimen ini memiliki efektivitas klinis yang serupa dan pilihan antara keduanya didasarkan pada faktor lain seperti alergi antibiotik atau interaksi obat. Jika pasien tidak dapat menggunakan makrolid atau fluorokuinolon, digunakan kombinasi beta-laktam plus doksisisiklin.⁴³

Untuk pasien dengan kolonisasi atau infeksi *Pseudomonas* sebelumnya, rawat inap baru-baru ini dengan penggunaan antibiotik IV atau kecurigaan kuat terhadap infeksi *Pseudomonas*, umumnya digunakan terapi kombinasi beta-laktam antipseudomonal (seperti piperacillin-tazobactam, cefepime, ceftazidime, meropenem atau imipenem) ditambah dengan fluorokuinolon antipseudomonal (seperti siprofloksasin atau levofloksasin). Pemilihan regimen empiris juga harus didasarkan pada pola kerentanan organisme sebelumnya.⁴⁴ Untuk pasien dengan kolonisasi atau infeksi MRSA sebelumnya atau kecurigaan kuat terhadap infeksi MRSA, dapat diberikan agen dengan aktivitas anti-MRSA seperti vankomisin atau linezolid. Linezolid biasanya lebih disenangi dibandingkan vankomisin karena linezolid mampu menghambat produksi toksin bakteri. Ceftaroline merupakan antibiotik alternatif untuk pengobatan pneumonia MRSA, tetapi belum disetujui oleh FDA.⁴⁵ Modifikasi pada regimen antibiotik awal mungkin diperlukan karena adanya alergi antibiotik, potensi interaksi obat, epidemiologi saat ini, paparan spesifik, pola resistensi dari organisme kolonisasi atau isolat sebelumnya, serta faktor pasien spesifik lainnya.



Secara khusus, pengobatan antivirus (seperti oseltamivir) harus diberikan sesegera mungkin kepada pasien rawat inap dengan influenza yang diketahui atau dicurigai.⁴⁶



Gambar 6. Rekomendasi penggunaan antibiotik empiris berdasarkan keparahan Pneumonia komunitas.³⁰

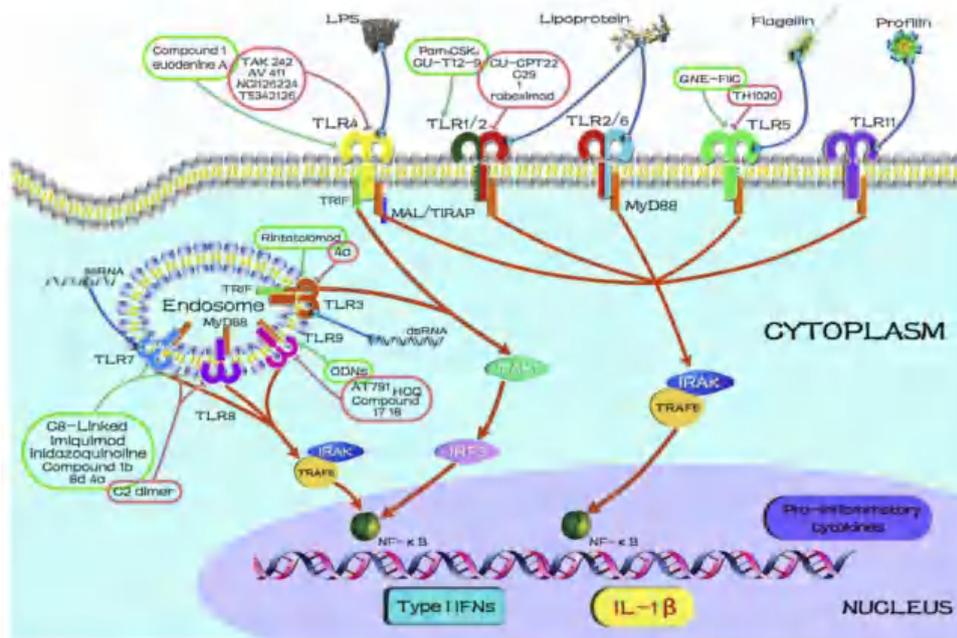
2.2. Proses Inflamasi dan Rekrutmen Leukosit

Inflamasi adalah respon jaringan terhadap infeksi atau kerusakan yang mengaktifkan sistem kekebalan untuk melawan agen penyebab dan memulihkan kerusakan tersebut. Ini adalah mekanisme penting dalam menjaga keberlangsungan sistem tubuh dengan menghilangkan agen infeksi, racun atau kerusakan awal. Mediator inflamasi, termasuk sel fagositik seperti leukosit, antibodi dan protein komplemen, terlibat dalam merespon dan mengatur inflamasi. Ketika mikroorganisme atau antigen masuk ke jaringan, patogen akan dideteksi oleh sel-sel dengan *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II, seperti sel dendritik dan makrofag. Sel-sel ini akan memfagositosis dan mengeluarkan berbagai sitokin dan mediator yang menginduksi dan mengatur respon inflamasi.²¹

atogen seperti bakteri, parasit dan virus dapat menghasilkan respon akut rhadap *host* yakni fagositosis oleh makrofag terhadap patogen. Proses



ini kemudian dilanjutkan dengan penghasilan dan pelepasan sitokin proinflamasi yang dapat memicu *cytokine storm* dan aktivasi sistem imun *innate* oleh *pattern-recognition receptor* (PRR) dan deteksi *damage-associated molecular pattern* (DAMP) yang menyebabkan upregulasi ekspresi gen terkait inflamasi.⁴⁷



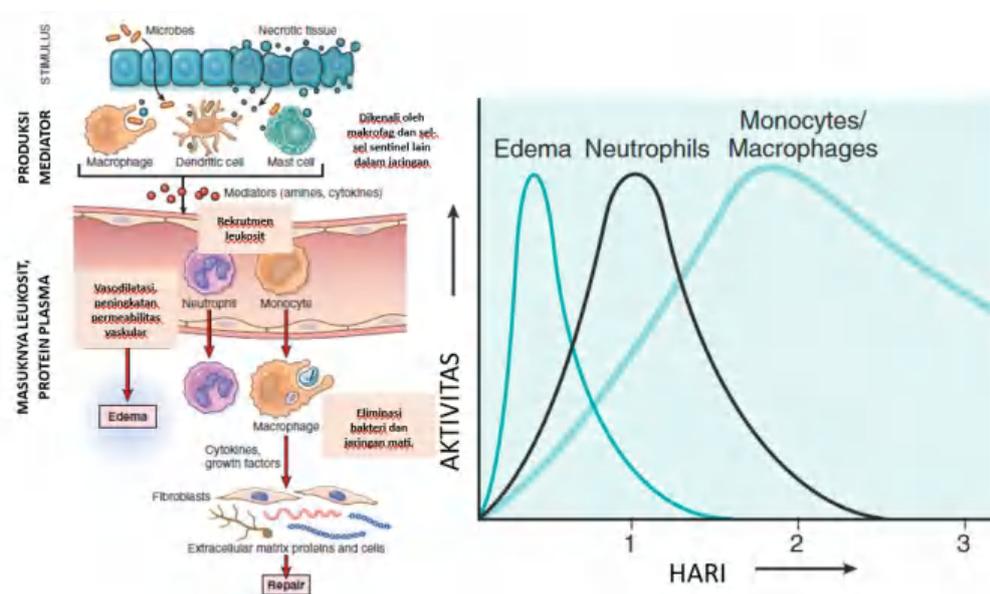
Gambar 7. Sinyal dari TLR yang merupakan salah satu dari PRR⁴⁸

PRR host terdiri atas *Toll-Like receptor* (TLR), *C-type lectin receptors* (CLR), *RIG-1 like receptor* (RLR) dan *NOD-like receptor* (NLR). TLR merupakan salah satu jenis PRR yang paling banyak dipelajari. TLR1/2 atau TLR2/6 mendeteksi lipoprotein, TLR4 dan TLR5 dapat mendeteksi lipopolisakarida yang merupakan komponen dinding sel bakteri gram negatif dan flagelin, TLR3 dapat mendeteksi *double-stranded RNA* serta TLR7 dan 8 dapat mendeteksi *single-stranded RNA*.⁴⁸ Deteksi TLR terhadap bagian tubuh patogen kemudian akan mengaktifasi ekspresi NF-κB. Ekspresi NF-κB dapat menginduksi produksi interferon tipe I dan sitokin oinflamasi.⁴⁸ Pengenalan mikroba atau sel mati dapat menstimulasi RR. PRR dapat diaktivasi oleh PAMP yang bersifat eksogen dari luar tubuh



dan *Damage-associated molecular pattern* (DAMP) yang bersifat endogen.⁴⁷

Deteksi TLR khususnya TLR4 terhadap komponen sel bakteri akan menghasilkan mediator yang akan merekrut neutrofil ke area invasi patogen,⁴⁷ Beberapa mediator yang dihasilkan kemudian akan merekrut sel-sel leukosit dalam peredaran darah menuju area inflamasi. Mediator juga mengaktifkan leukosit, meningkatkan kemampuan sel leukosit untuk menghancurkan agen yang menyebabkan inflamasi. Ada dua jenis inflamasi, yaitu akut dan kronis. Inflamasi ditandai dengan gejala kemerahan, panas, pembengkakan dan nyeri di sekitar jaringan sebagai respon terhadap cedera. Inflamasi akut ditandai dengan peningkatan jumlah sel polimorfonuklear seperti neutrofil, sedangkan inflamasi kronis ditandai dengan peningkatan jumlah sel monosit dan limfosit. Proses inflamasi diawali dengan edema dan infiltrasi sel, dengan neutrofil mendominasi dalam 6-24 jam pertama setelah inflamasi dimulai, kemudian monosit atau makrofag mendominasi dalam 24-48 jam setelah inflamasi dimulai.²¹



Gambar 8. Rangkaian kejadian yang menyebabkan reaksi inflamasi (kiri) dan perjalanan waktu inflamasi yang diawali oleh edema serta dilanjutkan dengan infiltrasi neutrofil dan monosit (kanan)²¹



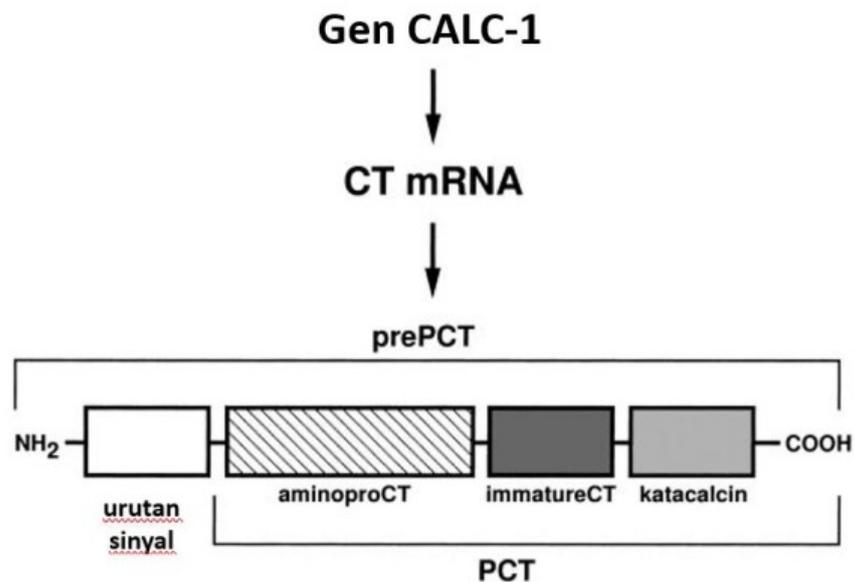
2.3. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT) merupakan biomarker yang seringkali digunakan terkait spesifikasi dalam membedakan inflamasi yang disebabkan oleh bakteri dan non-bakteri, serta memiliki peran yang penting sebagai pencegah preskripsi antibiotik yang sia-sia ataupun berkepanjangan. PCT diproduksi secara alami sebagai molekul prekursor dalam sel-sel parafolikular kelenjar tiroid.¹⁸ PCT dan turunan *calcitonin* (CT) lainnya berasal dari gen *calcitonin I* (CALC-I) yang terletak pada kromosom 11. Biasanya, gen CALC-I tidak mengalami transkripsi kecuali dalam ekspresi terbatas pada sel neuroendokrin yang terutama ditemukan di tiroid dan paru. Dalam sel-sel neuroendokrin ini, hormon CT yang matang diproses dan disimpan dalam granula sekretori.⁴⁹

Pada individu sehat, produksi PCT terjadi di dalam sel-C tiroid dan diproses oleh endopeptidase di dalam retikulum endoplasma. PCT kemudian dipecah menjadi residu N-terminal, C-terminal katakalsin dan kalsitonin aktif. Seluruh PCT yang dihasilkan dalam sel-C mengalami pemecahan menjadi produk-produk tersebut dan terbukti tidak ada PCT yang masuk ke dalam peredaran darah pada individu sehat. Sehingga, kadar PCT dalam serum individu yang sehat berada di bawah tingkat yang dapat terdeteksi. Selain itu, tidak ada enzim plasma yang dapat memecah PCT ketika masuk ke dalam sirkulasi plasma. Oleh karena itu, kadar PCT dalam plasma tetap stabil dengan waktu paruh sekitar 25-30 jam.⁵⁰

Pada kasus tiroidektomi, ketika sedang mengalami infeksi bakteri, PCT terbukti dapat terdeteksi dalam serum pasien tersebut. Hal ini menjadi dasar PCT dalam deteksi infeksi bakteri walaupun pada organ non-tiroid.¹⁸ Penelitian Morgenthaler et al., 2003, menginjeksi lipopolisakarida pada jaringan non-tiroid tikus, menunjukkan bahwa injeksi tersebut dapat menginduksi peningkatan ekspresi CT-mRNA secara luas dan meningkatkan pelepasan konstitutif PCT dari berbagai jaringan non-tiroid dan non-endokrin, serta berbagai jenis sel di seluruh tubuh primata. Penelitian tersebut menunjukkan adanya hubungan langsung antara paparan awal endotoksin dan biosintesis PCT yang dihasilkan.⁴⁹

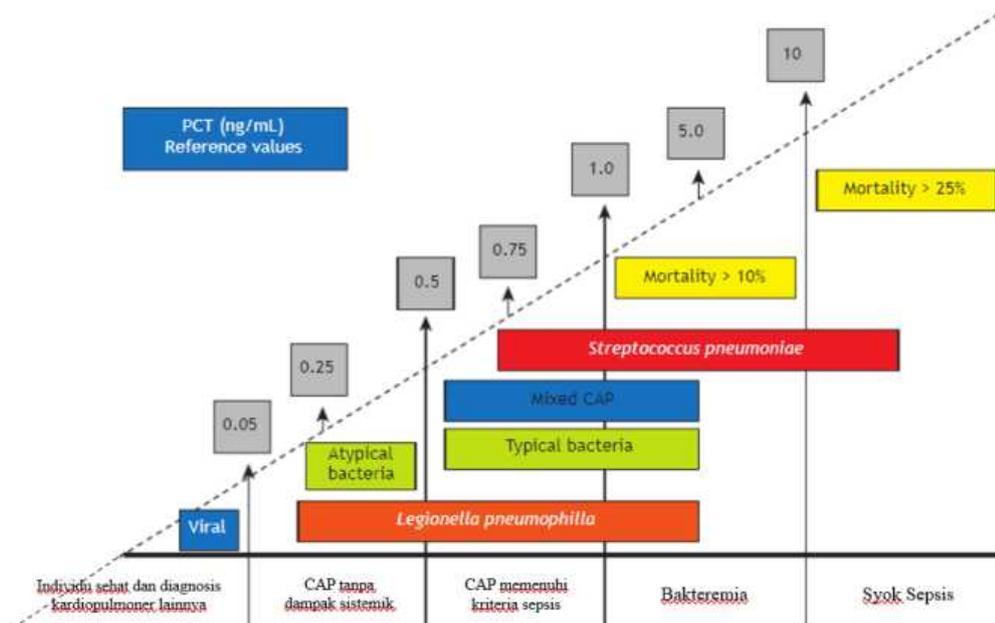




Gambar 9. Gambaran skematik model sintesis prokalsitonin⁵¹

PCT merupakan biomarker yang baik untuk diagnosis sepsis awal pada pasien sakit kritis. Beberapa penelitian telah mendukung penggunaan PCT dalam diagnosis sepsis, sementara yang lain merekomendasikan penggunaannya untuk *ruling-out* sepsis. PCT memiliki nilai prediksi negatif yang baik untuk infeksi bakteri, terutama bakteremia, meskipun bukti saat ini tidak menunjukkan ambang batas yang tepat untuk mengesampingkan bakteremia.^{52,53} PCT dapat terdeteksi dalam serum beberapa jam setelah terjadinya infeksi dengan mencapai puncaknya dalam 24 jam, dan jika pengobatan yang adekuat diberikan, levelnya mulai menurun sekitar 50% setiap hari. Namun, jika pengobatan tidak adekuat, PCT akan tetap tinggi atau bahkan meningkat. Peningkatan level PCT secara signifikan lebih umum terjadi pada infeksi bakteri dibandingkan dengan infeksi virus.¹⁹





Gambar 10. Kadar serum PCT pada tingkatan penyakit pasien Pneumonia komunitas.^{52,53}

Dalam studi acak terkontrol oleh Jong et al., 2016 yang membandingkan pasien Pneumonia komunitas dengan pendekatan yang dipandu oleh PCT dengan penggunaan standar antibiotik untuk infeksi saluran pernapasan bagian bawah. Temuan dari studi ini melaporkan penurunan yang signifikan secara statistik maupun klinis dalam penggunaan antibiotik. Secara khusus, pada Pneumonia komunitas, penggunaan PCT telah terbukti secara signifikan mengurangi inisiasi dan durasi terapi antibiotik. Selain itu, penggunaan PCT juga telah menghasilkan hasil klinis yang serupa atau bahkan lebih baik, dengan beberapa penelitian yang menunjukkan penurunan angka kematian Pneumonia komunitas sebesar 5% dalam waktu 28 hari dan 7,4% dalam satu tahun.^{54,55} Akan tetapi, Yoon et al., 2018 menyampaikan PCT bukan merupakan alat diagnostik yang sempurna, harus dilakukan kombinasi antara PCT dengan *clinical decision* terkait pasien Pneumonia komunitas.⁵⁶

eng et al., 2020 menemukan kadar PCT yang lebih rendah pada kasus OVID gejala ringan dibandingkan COVID dengan gejala berat.⁵⁷ Dalam



penelitian Riedel et al., 2011, dengan menggunakan ambang batas prokalsitonin sebesar 0,1475 ng/mL, uji prokalsitonin memiliki sensitivitas sebesar 75% dan spesififikasi sebesar 79%. Nilai prediksi positif adalah 17%, sementara nilai prediksi negatif mencapai 98% bila dibandingkan dengan hasil kultur darah. Riedel et al., 2011 membuktikan prokalsitonin merupakan penanda yang bermanfaat dalam menyingkirkan sepsis dan peradangan sistemik di Unit Gawat Darurat.⁵³ Mokline et al., 2015 menemukan dalam lima hari setelah terjadi luka bakar, terdapat perbedaan signifikan dalam konsentrasi serum PCT antara pasien yang terinfeksi dan yang tidak terinfeksi (5,44±6,23 dan 0,41±0,64 ng/mL). Nilai ambang batas PCT sebesar 0,69 ng/mL menunjukkan sensitivitas optimal sebesar 89%, spesififikasi sebesar 85%, *positive likelihood ratio* sebesar 5,9 dan *negative likelihood ratio* sebesar 0,2.⁵⁸ Penelitian meta-analisis oleh Kamat et al., 2020 menunjukkan sensitivitas dan spesififikasi PCT dalam membedakan etiologi Pneumonia komunitas (bakteri atau virus) adalah 55% dan 76%. Sehingga, Kamat et al., 2020 menunjukkan level PCT bukanlah metode yang dapat diandalkan untuk menentukan keperluan administrasi antibiotik.²⁰

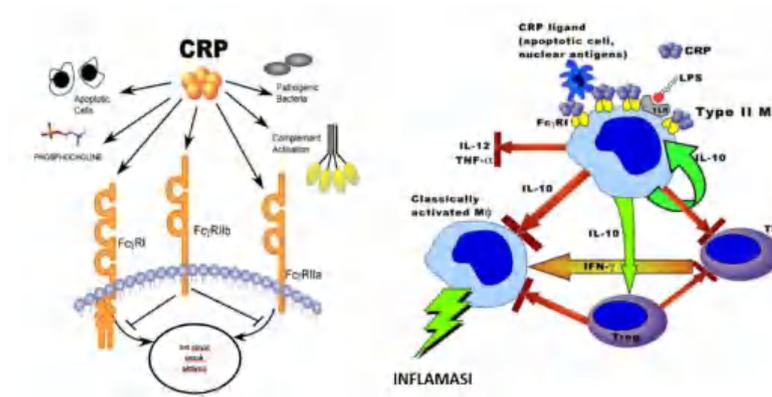
2.4. **C-Reactive Protein (CRP)**

C-Reactive Protein (CRP) adalah sejenis protein fase akut yang diproduksi oleh sel hepatosit di hati sebagai respon terhadap peradangan atau infeksi. Setelah terjadi peradangan, produksi CRP meningkat dalam waktu 4 hingga 6 jam dan bahkan mencapai dua kali lipat dalam 8 jam setelah peradangan. Konsentrasi puncak CRP tercapai dalam rentang waktu 36 hingga 50 jam setelah inflamasi. Tingkat CRP terus meningkat seiring dengan perkembangan proses inflamasi yang menyebabkan kerusakan jaringan. Ketika proses penyembuhan terjadi, kadar CRP akan menurun dengan cepat karena memiliki masa paruh sekitar 4 hingga 7 jam. Kinetika metabolisme CRP sejalan dengan tingkat peradangan dan tingkat penyembuhan yang terjadi. Oleh karena itu, pengukuran kadar CRP sangat berguna untuk menilai aktivitas penyakit dalam kondisi akut. Pemeriksaan i relatif terjangkau dan hasilnya dapat diperoleh dengan cepat, serta tidak memerlukan volume darah yang banyak. Trauma atau infeksi pada jaringan



memicu serangkaian reaksi yang bertujuan untuk mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut dan memulai proses perbaikan. Rangkaian proses ini dikenal sebagai proses inflamasi dan reaksi awal yang terjadi merupakan respon fase akut.^{12,13}

CRP adalah marker inflamasi sistemik non-spesifik yang utamanya diproduksi oleh sel hepatosit di bawah pengaruh sitokin seperti interleukin 6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α). Pada kondisi normal, CRP hanya ditemukan dalam jumlah yang sangat sedikit dalam serum manusia, yaitu kurang dari 1 mg/L dengan median 0,8 mg/L. Sel-sel makrofag dan monosit umumnya menjadi inisiator proses inflamasi dengan melepaskan sitokin seperti IL-1 dan TNF, yang mengatur migrasi leukosit ke dalam jaringan dan memicu proses inflamasi seperti demam dan leukositosis. Inflamasi ini juga berdampak pada aktivitas hati. Sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan TNF merangsang sel hepatosit untuk meningkatkan produksi protein fase akut seperti CRP.¹³ CRP adalah protein fase akut yang mencerminkan kerusakan jaringan. CRP memiliki waktu paruh sekitar 19 jam, CRP merupakan penanda awal peradangan yang stabil, berbeda dengan sitokin proinflamasi yang memiliki waktu paruh yang singkat (beberapa menit). Pada penyakit inflamasi kronis, perubahan kadar CRP secara berurutan memiliki korelasi dengan tingkat keparahan penyakit dan respon terhadap terapi.¹³



Gambar 11. Stimulasi pelepasan sitokin proinflamasi dan aktivasi makrofagositosis dengan CRP sebagai ligan dengan mengikat Fc γ RI, Fc γ RIIb dan Fc γ RIIIa (kiri) dan mekanisme CRP dalam memodulasi inflamasi (kanan).⁵⁹



Marnell et al., 2005 dalam penelitiannya ingin mengukur kadar CRP dalam berbagai keadaan. Karakteristik fase akut CRP telah diamati dalam penelitian awal ini. Normalnya, CRP tidak terdeteksi dalam darah dan akan meningkat dalam konsentrasi yang tinggi pada tahap awal infeksi. Jika pasien sembuh, konsentrasi CRP akan kembali menjadi tidak terdeteksi. CRP juga ditemukan dalam darah pasien yang mengalami penyakit akut lain yang menyebabkan demam, seperti infeksi streptokokus, demam rematik dan infeksi stafilokokus. Secara klinis, CRP digunakan untuk mendeteksi infeksi akut dan mengevaluasi respon terhadap pengobatan. Marnell et al., 2005 memastikan kadar CRP ditemukan meningkat pada inflamasi kronis sehingga dapat digunakan untuk mengevaluasi respon inflamasi pada penyakit kronis, seperti vaskulitis dan rheumatoid arthritis. Penyimpangan sedikit di atas kadar normal CRP telah diusulkan sebagai indikator peradangan ringan yang terkait dengan penyakit pembuluh darah aterosklerosis.⁵⁹

CRP juga mempengaruhi ekspresi mRNA VCAM-1 pada tahap transkripsi.⁶⁰ VCAM-1 juga dikenal sebagai protein adhesi sel vaskular atau *cluster of differentiation* 106 (CD106), merupakan produk protein yang dihasilkan oleh gen VCAM11 pada manusia. Protein ini berperan sebagai molekul adhesi sel dan awalnya ditemukan sebagai molekul adhesi yang diinduksi oleh sitokin pada sel endotel manusia. Fungsinya adalah membantu mengatur adhesi sel-sel vaskular yang terkait dengan peradangan serta migrasi leukosit melintasi lapisan endotel, seperti makrofag dan sel T.⁶¹ CRP juga dapat berperan dalam aktivasi komplemen dan berperan penting dalam opsonisasi terkait proses fagositosis bakteri.⁵⁹

Penelitian oleh Lavery et al., 2019 menemukan *cut-off* CRP lebih dari 7,9 mg/dl dapat digunakan untuk prediksi osteomyelitis berdasarkan analisis ROC.¹⁵ Penelitian oleh Vuong et al., 2020 menemukan kadar CRP melebihi 30 mg/L memiliki keterkaitan dengan hospitalisasi dengan durasi demam yang lebih lama pada pasien *dengue fever*. Vuong et al., 2020 menemukan nilai CRP lebih tinggi pada infeksi virus dibandingkan pasien dengan suspek infeksi bakteri. Selain itu, ditemukan bahwa CRP memiliki korelasi positif terhadap angka leukosit dan neutrofil pada pasien *dengue fever*.¹⁶ CRP dengan *cut-off* sebesar 3,0 mg/dl merupakan titik ambang



indikator peradangan akut akibat malnutrisi *low intake* pada anak-anak.⁶² Penelitian oleh Rachina et al., 2021 menemukan nilai CRP lebih dari 28,5 mg/L dapat digunakan untuk diagnosis Pneumonia komunitas dengan nilai sensitivitas dan spesififikasi secara berturut adalah 85,7% dan 91,4%.¹⁷ Guo et al., 2018 mengukur kadar CRP dan PCT secara serial dan kemudian membandingkan dengan kadar CRP dan PCT awal. Pengukuran CRP dan PCT serial memiliki kemampuan menengah dalam prediktif mortalitas 30 hari dan kegagalan pengobatan awal pada pasien Pneumonia komunitas yang dirawat di rumah sakit. Hal ini menunjukkan CRP dan PCT dinamis dapat digunakan untuk memprediksi prognosis Pneumonia komunitas yang dirawat di rumah sakit.⁶³

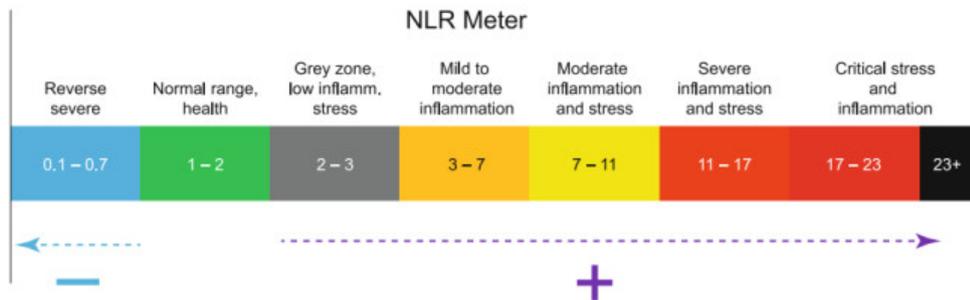
2.5. **Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)**

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) merupakan indikator biologis yang menggambarkan dua aspek dari sistem kekebalan tubuh, yakni respon imun bawaan yang melibatkan neutrofil dan imunitas adaptif yang melibatkan limfosit.⁶⁴ Neutrofil berperan sebagai respon pertama dalam melawan patogen yang menyerang tubuh melalui berbagai mekanisme seperti kemotaksis, fagositosis, pelepasan ROS dan produksi serta pelepasan sitokin serta protein granular.⁶⁵ Neutrofil juga memiliki peran penting dalam mengatur respon inflamasi sistemik dan berperan dalam merekrut, mengaktifasi dan memprogram komponen imun lainnya.²³

Dalam studi yang dilakukan oleh Postma et al., 2016 yang menganalisis 1549 pasien dengan Pneumonia komunitas yang dirawat di bangsal non-ICU. NLR memiliki hubungan dengan mortalitas, dengan *odds ratio* (OR) sebesar 1,19 setiap peningkatan 10 unit NLR. NLR dikaitkan dengan kejadian pneumonia dengan komplikasi setiap peningkatan 10 unit NLR, serta keterkaitan dengan infeksi pneumokokus atau infeksi bakteri lainnya.⁶⁶ Setiawan et al., 2020 menunjukkan terdapat adanya korelasi antara luaran pasien Pneumonia komunitas geriatri dengan NLR. Pasien dengan nilai NLR > 5,8% memiliki risiko kematian yang meningkat sebesar 2,43 kali lebih tinggi.⁶⁷ Terdapat bukti bahwa NLR dengan nilai batas lebih dari 10 dapat menjadi prediktor mortalitas yang



lebih baik dibandingkan dengan kadar protein C-reaktif, jumlah sel darah putih, jumlah neutrofil, tingkat limfosit, prokalsitonin, PSI dan CURB-65.⁶⁸



Gambar 12. NLR-meter dan interpretasinya.²⁴

Rentang normal NLR memiliki kisaran antara 1.0 – 2.0, sedangkan nilai di atas 3,0 dan di bawah 0,7 pada orang dewasa dikategorikan sebagai patologis. NLR yang berada di kisaran abu-abu antara 2,3-3,0 dapat berfungsi sebagai peringatan dini kondisi atau proses patologis seperti kanker, aterosklerosis, infeksi, peradangan dan gangguan mental. NLR telah terbukti sebagai penanda yang dapat diandalkan dan relatif murah untuk deteksi inflamasi. NLR sangat membantu dalam membedakan penyakit yang lebih parah dibandingkan dengan yang lebih ringan. NLR merupakan indikator awal untuk infeksi, peradangan dan sepsis yang telah divalidasi dalam berbagai penelitian. Penelitian klinis telah menegaskan sensitivitas NLR dalam diagnosis dan klasifikasi infeksi sistemik, sepsis dan bakteremia, serta nilai prediktif yang kuat. NLR seharusnya dipantau setiap hari, perubahan absolut dan dinamisnya harus diperhatikan dalam penyakit akut atau penyakit kritis. NLR merupakan parameter peradangan yang murah, sederhana dan mudah diakses dengan tingkat sensitivitas yang tinggi dan tingkat spesififikasi yang rendah.²⁴

Lee et al., 2021 membandingkan antara NLR pada hari keempat dibagi NLR pada hari pertama pasien Pneumonia komunitas. Jika memiliki nilai lebih dari 1, cenderung memiliki keterkaitan dengan mortalitas 30 hari yang lebih tinggi, admisi ICU dan klinis pasien yang tidak stabil.⁶⁹ ataudella et al., 2017 menemukan bahwa pasien Pneumonia komunitas



dengan nilai NLR kurang dari 11,12 terbukti tidak ada yang mengalami kematian, nilai NLR diantara 11,12 hingga 13,4 memiliki mortalitas Pneumonia komunitas hingga 30%, nilai NLR diantara 13,4 hingga 28,3 memiliki tingkat mortalitas hingga 50% dan semua pasien dengan nilai NLR diatas 28,3 memiliki mortalitas 100%.⁷⁰ Temuan dari penelitian Cataudella et al., 2017 dan Lee et al., 2021 sesuai dengan teori dari NLR meter yang menggambarkan semakin tinggi NLR memiliki keterkaitan dengan stress dan inflamasi yang serius.^{24,69,70}

2.6. Hubungan PCT, CRP dan NLR Terhadap Keparahan dan Luaran Pasien Pneumonia komunitas

Sebuah studi multisenter retrospektif selama 1 tahun dilakukan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi lama rawat inap di rumah sakit (LOS) dan mortalitas pasien (n =3233) Pneumonia komunitas. Indeks keparahan pneumonia (PSI) kelas risiko tinggi (IV dan V), kultur darah positif, masuk ke unit perawatan intensif (ICU). Keterlibatan multi-lobus dan konsumsi alkohol dikaitkan secara independen dengan lama rawat inap berkepanjangan. Merokok dikaitkan dengan penurunan lama rawat inap. Lama rawat inap sangat bervariasi di berbagai rumah sakit. Hanya kelas berisiko tinggi PSI, pasien yang dirawat di ICU dan keterlibatan multi-lobus yang dikaitkan dengan kematian dini, lanjut dan global. Kultur darah positif, terapi antimikroba sesuai dengan pedoman pengobatan dan penegakan agen penyebab dikaitkan dengan penurunan mortalitas.^{49,53}

Dalam penelitian yang dilakukan oleh J. Garau, et al., lama rawat inap meningkat secara signifikan pada kelas risiko tinggi (skor PSI), kultur darah positif, dirawat di ICU, keterlibatan multi-lobus dan konsumsi alkohol berlebihan. Sebaliknya, dan yang mengejutkan, penggunaan aktif tembakau dikaitkan dengan penurunan lama rawat inap. Telah dilaporkan sebelumnya bahwa penyalahgunaan alkohol meningkatkan kejadian dan keparahan pneumonia bakterial dengan menekan respon inflamasi terhadap infeksi. Ada sangat sedikit penelitian yang meneliti pengaruh rokok tembakau pada lama rawat inap. Sebuah data menunjukkan bahwa kematian dini yang terkait dengan Pneumonia komunitas sangat



tergantung pada kondisi klinis pasien saat datang ke rumah sakit. Sebaliknya, mortalitas berhubungan lebih erat dengan manajemen klinis. Oleh karena itu, mengetahui agen penyebab dan kepatuhan terhadap pedoman terapi memiliki pengaruh yang signifikan terhadap mortalitas pasien.^{51,53}

Sebuah studi retrospektif oleh Pupelis et al. yang melibatkan pasien ICU melaporkan bahwa kadar PCT yang lebih tinggi ($>15,3$ ng/mL) dikaitkan dengan peningkatan risiko syok sepsis dan peningkatan risiko kematian ($19,6$ ng/mL). ml). Studi lain oleh Akcay et al., mereka menemukan bahwa PCT adalah prediktor hasil yang lebih baik daripada CRP.^{49, 51}

Pada pasien dengan Pneumonia komunitas berat, penurunan kurang dari 25% kadar CRP pada hari kedua dikaitkan dengan kematian pasien selama 30 hari. Bila CRP gagal turun 50% atau lebih pada hari ke-4 menyebabkan peningkatan risiko selain kematian selama 30 hari, juga meningkatkan kebutuhan ventilasi mekanis. Sebaliknya, studi kohort tindak lanjut dalam 5 tahun menunjukkan tidak ada hubungan antara CRP yang lebih tinggi pada pasien dengan Pneumonia komunitas dengan peningkatan resiko perawatan ICU dan kematian selama 30 hari. Nilai CRP terbukti mengalami penurunan setelah pasien diberikan pengobatan antibiotik.^{12,13, 59}

Korelasi nilai CRP dengan lama rawat di rumah sakit juga telah diteliti. Pada 823 pasien dewasa yang dirawat di rumah sakit dengan Pneumonia komunitas, kurangnya penurunan CRP dalam tiga hari rawat inap dikaitkan dengan risiko komplikasi yang tinggi dan memperpanjang lama rawat inap di rumah sakit. Demikian pula, dalam sebuah penelitian di Swedia, ditunjukkan bahwa pasien Pneumonia komunitas yang dirawat di rumah sakit dengan kadar IL-6 atau CRP yang tinggi memiliki durasi demam yang lebih lama dan masa rawat yang lebih lama.^{15,63}

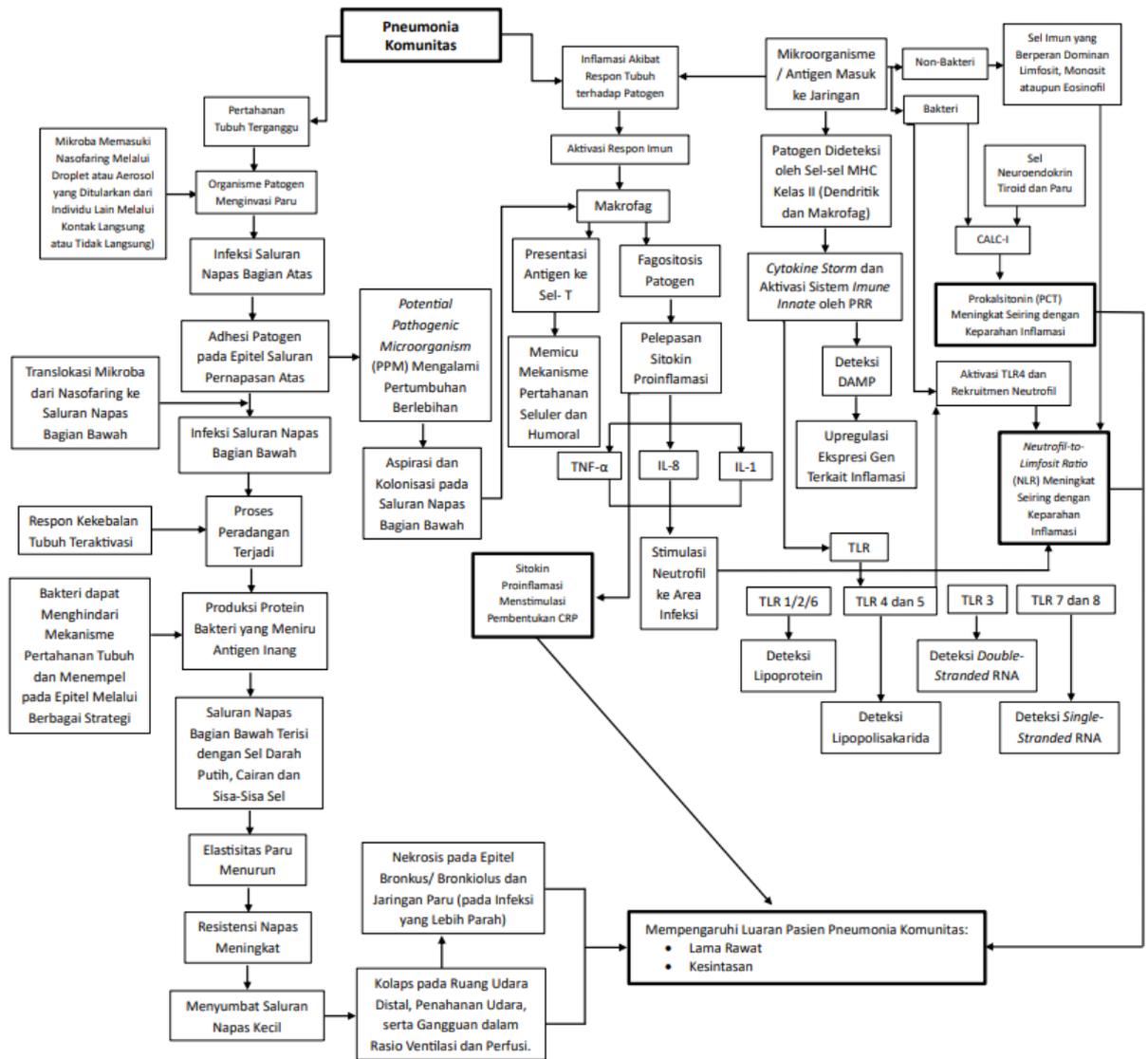
Sebuah penelitian yang melibatkan 3340 pasien dengan usia rata-rata berkisar antara 61 hingga 90,4 tahun, menunjukkan hasil yang negatif di akhir penelitian, termasuk kematian di rumah sakit, masuk ke ICU atau berpindah dari risiko sedang dan rendah ke risiko tinggi atau kematian dalam 30 hari. Prevalensi titik akhir berkisar antara 5,8% hingga 44,8%.



NLR dengan nilai *cut-off* lebih dari 10 terbukti dapat memprediksi kematian dibandingkan dengan kadar CRP, prokalsitonin, jumlah leukosit, jumlah neutrofil, jumlah limfosit, kelas Pneumonia Severity Index (PSI) dan CURB-65.^{23,68}



2.7. Kerangka Teori



2.8. Kerangka Konsep

