

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Community Acquired Pneumonia adalah infeksi akut parenkim paru yang diperoleh di luar rumah sakit. Selain itu *Community Acquired Pneumonia* adalah salah satu penyebab paling umum rawat inap pada anak-anak di negara maju dan penyebab utama kematian pada anak-anak di negara-negara berkembang (Leung, Wong and Hon, 2018).

Berdasarkan data WHO tahun 2022, *Community Acquired Pneumonia* menyebabkan 14% dari seluruh kematian anak di bawah 5 tahun dengan total kematian 740.180 jiwa (WHO, 2022). UNICEF melaporkan kurang lebih 14% dari 147.000 balita di Indonesia meninggal karena *Community Acquired Pneumonia* (Budihardjo and Suryawan, 2020). *Community Acquired Pneumonia* menduduki peringkat kedua penyebab kematian bayi (12,3%) dan balita (13,2%) setelah diare. (WHO, 2022). Kasus *Community Acquired Pneumonia* ditemukan tertinggi di daerah perkotaan yakni 2,2%. Prevalensi *Community Acquired Pneumonia* tertinggi ditemukan di provinsi Papua yaitu sebanyak 3,9% dan terendah ditemukan di provinsi Riau sebanyak 1,2% dan di provinsi Kalimantan Selatan dengan jumlah yang sama yaitu 1,2%. Pada provinsi Sulawesi Selatan, prevalensi *Community Acquired Pneumonia* ditemukan sebanyak 1,2%. Prevalensi *Community Acquired Pneumonia* pada balita di provinsi Sulawesi Selatan tahun 2018 yaitu 1,19% dan yang tertinggi di Kota Pare-Pare (2,57%). Berdasarkan karakteristik balita, yang tertinggi pada kelompok umur 24 – 35 bulan (1,67%), berjenis kelamin perempuan (1,21%), dan tempat tinggal di pedesaan (1,56%). (Kemenkes, 2023).

Mikroorganisme penyebab *Community Acquired Pneumonia* terhisap ke paru bagian perifer melalui saluran respiratori. Bagian paru yang terkena mengalami konsolidasi, yaitu terjadi serbukan sel PMN, fibrin, eritrosit, cairan

edema, dan ditemukannya kuman di alveoli. Stadium ini disebut hepatitisasi merah. Selanjutnya, deposisi fibrin semakin bertambah, terdapat fibrin dan leukosit PMN di alveoli dan terjadi proses fagositosis yang cepat. Stadium ini disebut stadium hepatitisasi kelabu. Selanjutnya, jumlah makrofag meningkat di alveoli, sel akan mengalami degenerasi, fibrin menipis, kuman dan debris menghilang. Stadium ini disebut stadium resolusi (Rahajoe, Supriyatno and Setyanto, 2008)

Procalcitonin (PCT) adalah substansi mirip sitokin yang dilepaskan oleh berbagai sel parenkim sebagai respons terhadap toksin mikroba dan beberapa mediator proinflamasi inang tertentu (Müller *et al.*, 2001). Assicot dkk menemukan *procalcitonin* serum cenderung meningkat pada infeksi sistemik oleh bakteri, sedangkan untuk infeksi yang bersifat terlokalisasi dan disebabkan oleh virus jarang meningkat. Don dkk menemukan kadar *procalcitonin* pada pasien *Community Acquired Pneumonia* berat yang membutuhkan perawatan jauh lebih tinggi (median 17,8 dibanding dengan 0,72 ng/mL, nilai $p < 0,0$) Boussekey dkk dan Tseng dkk menemukan bila kadar *procalcitonin* serum lebih tinggi pada hari ke-3 perawatan maka prognosis akan lebih buruk (Assicot *et al.*, 1993; Boussekey *et al.*, 2005; Don *et al.*, 2007; TSENG *et al.*, 2008; Suwanto, Fadlyana and Kartasasmita, 2016).

C-reactive protein (CRP) merupakan salah satu protein fase akut non-spesifik yang dihasilkan oleh hati dan kadar dalam darah meningkat pada inflamasi sebagai akibat respon imun non-spesifik. Bakteri umumnya menyebabkan penyakit yang lebih berat akibat inflamasi yang lebih luas sehingga lebih banyak melepaskan sitokin *interleukin-6* (IL-6) yang merupakan sitokin menginduksi sintesis CRP. Beberapa penelitian melaporkan bahwa *Community Acquired Pneumonia* oleh karena bakteri umumnya memberi gambaran klinis yang lebih toksik, suhu tubuh lebih tinggi, adanya gambaran konsolidasi atau efusi pleura pada foto dada, leukositosis dengan dominasi polimorfonuklear (PMN), dan kadar CRP yang lebih tinggi (Pramana and Subandana, 2018).

Pada anak-anak, deteksi dini dan pengobatan *Community Acquired*

Pneumonia sangat penting. Keterlambatan pengobatan infeksi bakteri serius dapat berdampak buruk pada kesembuhan pasien. Penelitian tentang biomarker penanda *Community Acquired Pneumonia* berat pada masih jarang dilakukan di Indonesia. Sehingga peneliti ingin melihat bagaimana hubungan derajat keparahan *Community Acquired Pneumonia* pada anak terhadap kadar PCT serum dan *CRP* serum.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan derajat keparahan *Community Acquired Pneumonia* terhadap kadar *Procalcitonin* Serum dan *C-reactive protein* pada Anak di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar PCT serum dan *CRP* serum pada pasien *Community Acquired Pneumonia* dibandingkan *Community Acquired Pneumonia* berat pada anak di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan status gizi terhadap kejadian CAP pada pasien anak di RSWS
2. Mengetahui adanya hubungan antara peningkatan kadar *CRP* terhadap kejadian CAP pada pasien anak di RSWS
3. Mengetahui adanya hubungan antara peningkatan kadar *CRP* terhadap kejadian CAP berat pada pasien anak di RSWS
4. Mengetahui adanya hubungan antara peningkatan kadar *procalcitonin* terhadap kejadian CAP pada pasien anak di RSWS
5. Mengetahui adanya hubungan antara peningkatan kadar *procalcitonin*

- dan *CRP* terhadap kejadian CAP pada pasien anak di RSWS
6. Mengetahui hubungan status gizi terhadap kejadian CAP Berat pada pasien anak di RSWS
 7. Mengetahui adanya hubungan antara peningkatan kadar *procalcitonin* terhadap kejadian CAP berat pada pasien anak di RSWS
 8. Mengetahui adanya hubungan antara peningkatan kadar *procalcitonin* dan *CRP* terhadap kejadian CAP berat pada pasien anak di RSWS

1.4 Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara peningkatan kadar *procalcitonin* terhadap kejadian CAP pada pasien anak di RSWS
2. Terdapat hubungan antara peningkatan kadar *CRP* terhadap kejadian CAP pada pasien anak di RSWS
3. Terdapat hubungan antara peningkatan kadar *procalcitonin* dan *CRP* terhadap kejadian CAP pada pasien anak di RSWS
4. Terdapat hubungan antara peningkatan kadar *procalcitonin* terhadap kejadian CAP berat pada pasien anak di RSWS
5. Terdapat hubungan antara peningkatan kadar *CRP* terhadap kejadian CAP berat pada pasien anak di RSWS
6. Terdapat hubungan antara peningkatan kadar *procalcitonin* dan *CRP* terhadap kejadian CAP pada pasien anak di RSWS

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan derajat keparahan *Community Acquired Pneumonia* pada anak terhadap kadar *procalcitonin* serum dan *CRP* serum.
2. Memberikan dasar dalam memprediksi lebih dini terjadinya

Community Acquired Pneumonia berat pada anak dengan *Community Acquired Pneumonia*.

3. Memberikan dasar untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai biomarker awal pada *Community Acquired Pneumonia* berat.
4. Memberikan dasar untuk melakukan penelitian lebih lanjut dalam hal tatalaksana ataupun pengobatan dengan harapan luaran *Community Acquired Pneumonia* berat dapat menjadi lebih baik.

1.5.2 Manfaat untuk Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kualitas pendidikan dalam upaya pengembangan ilmu pengetahuan biomarker *CRP* serum dan *PCT* serum terhadap *Community Acquired Pneumonia* berat pada anak.

1.5.3 Manfaat untuk Aplikasi

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai rujukan dalam prediktor derajat keparahan *Community Acquired Pneumonia* melalui biomarker *CRP* serum dan *PCT* serum.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Community Acquired Pneumonia*

2.1.1 Definisi

Community acquired pneumoniae menurut *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) merupakan suatu infeksi akut yang terjadi di parenkim paru yang pada foto toraks didapatkan gambaran infiltrat baru dan pada pemeriksaan fisik paru ditemukannya perubahan suara napas atau ronkhi basah lokal pada dengan *Community Acquired Pneumonia* pada pasien yang tidak sedang dirawat di rumah sakit atau tempat perawatan lain dalam waktu 14 hari sebelum timbulnya gejala (Metlay *et al.*, 2019).

Patogen penyebab *Community Acquired Pneumonia* yang didapat dari komunitas dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu: Agen tipikal seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococci* Grup A, dan organisme gram negative . Agen atipikal seperti *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia pneumoniae*, dan *C. psittaci*. *Influenza*, sindrom pernapasan akut parah virus corona 2 (SARS-CoV-2) dan virus pernapasan lainnya yang terdeteksi sebagai patogen dengan metode deteksi molekuler (Regunath and Oba, 2025).

2.1.2 Etiologi

Community Acquired Pneumonia dapat disebabkan oleh berbagai macam kuman, yaitu bakteri, virus, jamur dan protozoa. Dari kepustakaan *Community Acquired Pneumonia* yang diderita oleh masyarakat luar negeri banyak disebabkan bakteri Gram positif, sedangkan pneumonia di rumah sakit banyak disebabkan bakteri Gram negatif sedangkan pneumonia aspirasi banyak disebabkan oleh bakteri anaerob.

S. Pneumoniae dan *H. Influenzae* adalah penyebab utama pneumonia bakterial akut. Patogen yang paling umum diidentifikasi dalam surveilans aktif berbasis populasi terbaru di Amerika Serikat adalah human rhinovirus, virus influenza, dan *Streptococcus pneumoniae*.

Tabel 2.1 Etiologi *Community Acquired Pneumonia* pada anak-anak berdasarkan usia (Popovsky and Florin, 2022)

Patogen Bakteri

Neonatus	1–3 Bulan	3 Bulan 5 Tahun	>5 Tahun
<i>Group B Streptococcus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Enteric Gram-negative bacilli</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>		
<i>Herpes simplex virus</i>	<i>Respiratory syncytial virus</i>	<i>Respiratory syncytial virus</i>	<i>Human rhinovirus</i>
Patogen Virus			
<i>Respiratory syncytial virus</i>	<i>Human Rhinovirus</i>	<i>Human Rhinovirus</i>	<i>Influenza A, B</i>
<i>Human Rhinovirus</i>	<i>Human metapneumovirus</i>	<i>Human metapneumovirus</i>	<i>Respiratory syncytial virus</i>
<i>Human metapneumovirus</i>	<i>Adenovirus</i>	<i>Adenovirus</i>	<i>Human metapneumovirus</i>
<i>Adenovirus</i>	<i>Influenza A, B</i>	<i>Influenza A, B</i>	<i>Parainfluenza 1, 2, 3</i>

<i>Influenza A, B</i>	<i>Parainfluenza 1, 2, 3</i>	<i>Parainfluenza 1, 2, 3</i>	<i>Coronavirus</i>
<i>Parainfluenza 1, 2, 3</i>	<i>Coronavirus</i>	<i>Coronavirus</i>	<i>Adenovirus</i>
Coronavirus			
Patogen Lain			
<i>Toxoplasma gondii</i>			
<i>Treponema pallidum</i>			

2.1.3 Faktor Risiko

Faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya *Community Acquired Pneumonia* pada balita, diantaranya (Budihardjo and Suryawan, 2020) :

A. Faktor Intrinsik

Salah satu faktor yang berpengaruh pada timbulnya *Community Acquired Pneumonia* dan berat ringannya penyakit adalah daya tahan tubuh balita. Daya tahan tubuh dapat dipengaruhi oleh beberapa hal diantaranya:

1. Status gizi

Keadaan gizi adalah faktor yang sangat penting bagi timbulnya *Community Acquired Pneumonia*. Pertumbuhan fisik dan kondisi imunologi sangat dipengaruhi dengan status gizi. Kekurangan zat gizi akan meningkatkan kerentanan dan beratnya infeksi suatu penyakit seperti *Community Acquired Pneumonia* (Budihardjo and Suryawan, 2020)

2. Status imunisasi

Kekebalan tubuh terhadap infeksi dapat diperoleh sejak lahir. Dengan adanya kekebalan ini balita terhindar dari penyakit. Kekebalan bawaan hanya bersifat sementara, sehingga diperlukan imunisasi untuk tetap mempertahankan kekebalan yang ada pada balita. Salah satu strategi pencegahan untuk mengurangi angka

morbiditas dan mortalitas akibat *Community Acquired Pneumonia* adalah dengan pemberian imunisasi (Budihardjo and Suryawan, 2020).

3. Pemberian ASI

ASI yang diberikan pada bayi selain sebagai makanan, juga untuk melindungi dari infeksi. Riwayat pemberian ASI yang tidak lengkap menjadi salah satu faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian *Community Acquired Pneumonia* pada balita (Budihardjo and Suryawan, 2020).

4. Umur anak

Umur merupakan faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian *Community Acquired Pneumonia*. Risiko untuk terkena *Community Acquired Pneumonia* lebih besar pada anak umur dibawah 2 tahun dibandingkan yang lebih tua. Salah satu yang menjadi penyebab adalah struktur anatomis saluran napas yang kecil pada anak (Budihardjo and Suryawan, 2020).

B. Faktor Ekstrinsik

Lingkungan perumahan sangat berpengaruh pada peningkatan resiko terjadinya *Community Acquired Pneumonia*. Perumahan yang padat, sempit, kumuh, dan tidak mempunyai sarana air bersih menjadi faktor risiko lingkungan terhadap kejadian *Community Acquired Pneumonia*

1. Ventilasi

Ventilasi sebagai media untuk memasukan udara ke dalam rumah dan pengeluaran udara kotor dari ruangan yang tertutup.. Kurangnya ventilasi akan menyebabkan naiknya kelembaban udara. Kelembaban yang tinggi merupakan media untuk berkembangnya pathogen penyebab *Community Acquired Pneumonia* (Budihardjo and Suryawan, 2020)

2. Polusi udara

Pencemaran udara yang terjadi di dalam rumah umumnya disebabkan oleh polusi di dalam dapur. Polusi udara di dalam rumah juga dapat disebabkan oleh karena asap rokok, kompor gas, alat pemanas ruangan dan juga akibat pembakaran yang tidak sempurna dari kendaraan bermotor (Budihardjo and Suryawan, 2020).

2.1.4 Epidemiologi

WHO menyebutkan bahwa penyebab kematian tertinggi akibat penyakit infeksi di dunia adalah infeksi saluran napas akut termasuk *Community Acquired Pneumonia* dan influenza. *Community Acquired Pneumonia* di Amerika merupakan penyebab kematian ke-4 pada usia lanjut, dengan angka kematian 169,7 per 100.000 penduduk. *Community Acquired Pneumonia* merupakan penyebab kematian nomor sembilan di Brunei, nomor tujuh di Malaysia, nomor tiga di Singapura, nomor enam di Thailand, dan nomor tiga di Vietnam (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2022; WHO, 2022).

Community Acquired Pneumonia adalah penyebab infeksi utama kematian pada anak, dengan beban yang lebih besar di negara berpendapatan rendah dan menengah. Di Indonesia, *Community Acquired Pneumonia* menyumbang 15% kematian anak dan merupakan penyebab utama kematian anak balita nomor dua pada tahun 2017 (Lokida *et al.*, 2022). Berdasarkan Laporan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2020, *Community Acquired Pneumonia*, selain diare, merupakan salah satu penyebab tingginya kematian bayi (14,5%) dan balita (5,05%) di Indonesia (Muljono *et al.*, 2022).

2.1.5 Patofisiologi

Patofisiologi *Community Acquired Pneumonia* sendiri terbagi atas 3 menurut Popovsky & Florin 2022, yaitu:

A. Pneumonia Virus

Pneumonia virus adalah hasil dari inokulasi langsung saluran pernapasan bagian atas oleh patogen virus dari inhalasi. Virus menyebar secara distal ke saluran pernapasan bagian bawah, melakukan replikasi, de-epitelisasi dan menghambat fungsi siliari. (Popovsky and Florin, 2022).

Sel mononuklear di submukosa dan interstisial, menyebabkan edema dan mengurangi pertukaran gas di seluruh membran alveolar. Obstruksi bronkiolus dengan mucus menyebabkan hiperinflasi terutama dengan pneumonia akibat Respiratory Syncytial Virus. Proses ini juga dapat menyebabkan atelektasis segmental atau subsegmental dan berkontribusi pada hipoksemia yang lebih berat (Popovsky and Florin, 2022).

Berbagai faktor dapat mempengaruhi kejadian pneumonia virus dengan tingkat keparahan yang berbeda-beda. Anak yang disertai dengan penyakit paru lainnya, termasuk displasia bronkopulmonalis atau penyakit paru kronis, menyebabkan kesulitan dalam pembersihan mucus sehingga memicu perburukan bronkospasme, mengi, atelektasis, dan gagal napas hipoksemia (Popovsky and Florin, 2022).

Saluran pernapasan yang kecil pada bayi dan kurangnya pori-pori kohn (hubungan antara ruang alveolar) juga dapat menyebabkan atelektasis dan mengi. Adanya imunodefisiensi dapat menjadi predisposisi terjadinya pneumonia virus yang lebih parah (Popovsky and Florin, 2022).

B. Pneumonia Bakteri

Mekanisme pertahanan paru terhadap bakteri pathogen dapat berupa sel epitel bersilia dan mukus yang berfungsi untuk mengeluarkan organisme dari saluran napas. Makrofag alveolar yang membunuh bakteri, sistem retikuloendotelial yang mencegah

penyebaran hematogen, dan imunitas humoral berperan dalam melawan bakteri. Jika salah satu dari sistem pertahanan ini terganggu, bakteri dapat masuk ke paru-paru, berkembang biak, dan mengakibatkan pneumonia.

Mayoritas pneumonia bakteri terjadi setelah kolonisasi bakteri pada nasofaring. Hal ini mungkin terjadi setelah infeksi saluran pernapasan atas akibat virus dengan deepitelisasi yang meningkatkan risiko kolonisasi bakteri. Penelitian terhadap anak-anak dengan *Community Acquired Pneumonia* dibandingkan dengan kelompok sehat menunjukkan bahwa anak-anak dengan *Community Acquired Pneumonia* lebih mungkin mengalami infeksi pernafasan berulang, mengi atau otitis media sebelum usia dua tahun (Heiskanen-Kosma *et al.*, 1997).

Percobaan pada hewan juga menunjukkan bahwa infeksi saluran pernapasan akibat virus sering kali menyebabkan pneumonia bakteri. Penelitian terbaru telah menjelaskan perubahan mikrobioma nasofaring yang menyebabkan infeksi saluran pernafasan bagian bawah. Kemungkinan besar kombinasi mikrobiota dan faktor inang berkontribusi terhadap infeksi saluran pernapasan bawah yang bersifat patogen (Kelly *et al.*, 2017; Man *et al.*, 2019).

C. Pneumonia Atipikal

Mycoplasma pneumoniae adalah patogen mukosa yang menyebar melalui partikel aerosol. Adhesi bakteri menyebabkan adanya respon sitokin kemudian menarik limfosit dan neutrofil ke sel mukosa dan selanjutnya berkembang menjadi infiltrat inflamasi di saluran napas. Setelah *Mycoplasma* menempel pada epitel pernapasan, terjadi stress oksidatif yang menyebabkan hilangnya fungsi epitel, dapat terjadi nekrosis yang menyebabkan kerusakan paru-paru, edema bronkiolar dan alveolar (Kelly *et al.*, 2017; Man *et al.*, 2019).

Secara umum *Community Acquired Pneumonia* terjadi akibat invasi dan pertumbuhan berlebihan dari mikroorganisme dalam melawan pertahanan paru yang mengakibatkan peradangan pada parenkim paru. Mikroorganisme masuk ke permukaan saluran napas dengan berbagai cara antara lain dengan inhalasi bahan aerosol, penyebaran melalui pembuluh darah dan kolonisasi pada permukaan mukosa. Mekanisme dengan pembentukan kolonisasi ini merupakan cara yang terbanyak (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2022).

Proses inflamasi terjadi saat bakteri masuk ke dalam tubuh, respons inflamasi merupakan suatu mekanisme pertahanan tubuh dalam usaha melawan invasi bakteri sehingga dapat dieliminasi. Proses inflamasi akan berhenti apabila bakteri tersebut dapat dikeluarkan dari tubuh. Sebaliknya, apabila bakteri tidak dapat dieliminasi akan terus berkembang dan menyebabkan kerusakan jaringan. Meskipun respons inflamasi yang memadai diperlukan untuk membersihkan bakteri, tetapi inflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan lokal maupun sistemik yang terjadi terus menerus (Meijvis *et al.*, 2012).

Infeksi serta kerusakan jaringan parenkim paru dapat menyebabkan rangsangan sistem imun dalam sirkulasi. Infeksi parenkim paru menyebabkan pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan *tumor necrotizing factor- α* (TNF- α). Pelepasan sitokin tersebut sesuai dengan kerusakan parenkim paru yang terjadi sehingga akan berkorelasi dengan beratnya derajat *Community Acquired Pneumonia*. *C-reactive protein* adalah salah satu protein fase akut, disintesis oleh hati sebagai respon terhadap kerusakan jaringan. Interleukin-6 dianggap sebagai mediator utama produksi *CRP*, selain IL-1, TNF- α , dan IL-8 (Meijvis *et al.*, 2012).

CRP merupakan protein yang bereaksi paling cepat, sangat

sensitif, mudah diukur, mempunyai *response time* yang sangat cepat, waktu paruh singkat, dan katabolismenya tidak dipengaruhi oleh tipe atau jenis inflamasi. Peningkatan kadar *CRP* sering didapatkan pada pneumonia bakteri dan pemeriksaan ini dapat digunakan untuk membedakan penyebab pneumonia (Meijvis *et al.*, 2012).

Penelitian oleh Vazquez, dkk menunjukkan bahwa rerata kadar *CRP* pasien *Community Acquired Pneumonia* yang disebabkan oleh *Legionella pneumophila* adalah 25,23 mg/L dan 6,9 kali lebih tinggi dibandingkan dengan penyebab lain. Pneumonia oleh *L. pneumophila* bermanifestasi sangat berat karena kerusakan parenkim paru lebih hebat sehingga lebih merangsang jalur inflamasi dan pengeluaran sitokin akan lebih banyak dibandingkan penyebab lain (García Vázquez *et al.*, 2003; Meijvis *et al.*, 2012). Semakin besar terjadi kerusakan paru, semakin tinggi pula kadar *CRP*. Peran respons inflamasi pada infeksi yang disebabkan oleh *L. pneumophila* dibandingkan pneumonia yang disebabkan oleh agen atipikal lainnya perlu penelusuran lebih lanjut (Meijvis *et al.*, 2012).

Peningkatan *CRP* serum yang signifikan berarti juga menandakan respon inflamasi yang tinggi, yang konsisten dengan peningkatan sitokin proinflamasi pada serum pada pasien *Community Acquired Pneumonia*. Sehingga tingginya kadar *CRP* serum pada pasien *Community Acquired Pneumonia* mungkin menjadi penanda stres inflamasi dan berperan pada keparahan penyakit atau bahkan kematian. Hal inilah yang mendasari dugaan *CRP* sebagai prediktor luaran pasien terinfeksi *Community Acquired Pneumonia*. Beberapa studi menunjukkan *CRP* dapat menjadi prediktor independen dalam memprediksi luaran keparahan pada penyakit influenza maupun *Community Acquired Pneumonia*, termasuk juga COVID-19 (Hou *et al.*, 2020). Nilai dari dan *CRP* >60 mg/dl untuk membedakan

Community Acquired Pneumonia berat dan sangat berat (Yadav *et al.*, 2015)

Procalcitonin disusun dari sebuah terminal N peptida (*N-ProCT*, *amino procalcitonin*), sebuah peptida yang terletak sentral, CT (*calcitonin*), dan sebuah CT C-terminal peptida (CCP-1). *Procalcitonin* intak bersirkulasi pada kadar yang rendah di darah individu sehat, dengan komponen N-PCT, CT, dan CCP-1. *Procalcitonin* didegradasi oleh protease spesifik menjadi *calcitonin* dan dilepaskan ke sirkulasi dalam jumlah terbatas. Pada orang normal, kadar *Procalcitonin* plasma kurang dari 0,05 ng/mL. Selama infeksi bakteri yang berat dan sepsis, kadar *Procalcitonin* meningkat hingga 10.000 kali. Oleh karena itu, saat ini *Procalcitonin* merupakan marker utama untuk menegakkan diagnosis infeksi sistemik karena bakteri berat dan sepsis (Meijvis *et al.*, 2012).

Produksi *Procalcitonin* distimulasi oleh sitokin pro-inflamasi termasuk endotoksin (LPS/ lipopolisakarida) dari dinding sel bakteri Gram negatif, asam lipoteikoik dari bakteri Gram positif, dan sel-sel yang nekrosis. Bahan-bahan ini dapat berasal dari infeksi eksternal atau dari translokasi endogen toksin bakteri melalui dinding usus (Meijvis *et al.*, 2012).

Bakteri Gram positif atau Gram negatif atau jamur mengaktivasi jalur *toll like receptor* (TLR) yang berbeda, sehingga memproduksi sitokin pro-inflamasi yang berbeda pula, yang akhirnya menstimulasi produksi *Procalcitonin*. Dengan demikian, dapat diduga bahwa patogen yang berbeda dapat mendorong produksi *Procalcitonin* dengan kadar yang berbeda pula. *Procalcitonin* dikenal sebagai penanda infeksi berat dan sepsis. *Procalcitonin* memiliki hubungan kuat dengan infeksi bakteri sistemik dan dengan beratnya penyakit (Meijvis *et al.*, 2012).

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis *Community Acquired Pneumonia* pada anak berdasarkan anamnesis, seperti gejala klinis pemeriksaan fisis, foto toraks, dan laboratorium. Berikut adalah beberapa langkah yang dapat digunakan untuk mendiagnosis *Community Acquired Pneumonia* pada anak:

A. Pemeriksaan fisik

Dalam mendiagnosis klinis *Community Acquired Pneumonia* pada anak-anak dan bayi mengalami gejala dan tanda klinis berupa takipnea, batuk, demam, anoreksia, dispnea, retraksi, dan letargi. Takipnea merupakan tanda klinis yang paling signifikan. Agar dapat diukur secara akurat, laju pernapasan harus dihitung selama satu menit penuh ketika anak sedang tenang. Pada anak demam, tidak adanya takipnea mempunyai nilai prediksi negatif yang tinggi sebesar 97.4% untuk *Community Acquired Pneumonia*. Sebaliknya, adanya takipnea pada anak demam memiliki nilai prediksi positif yang rendah sebesar 20.1% (Jain *et al.*, 2015).

B. Foto thorax

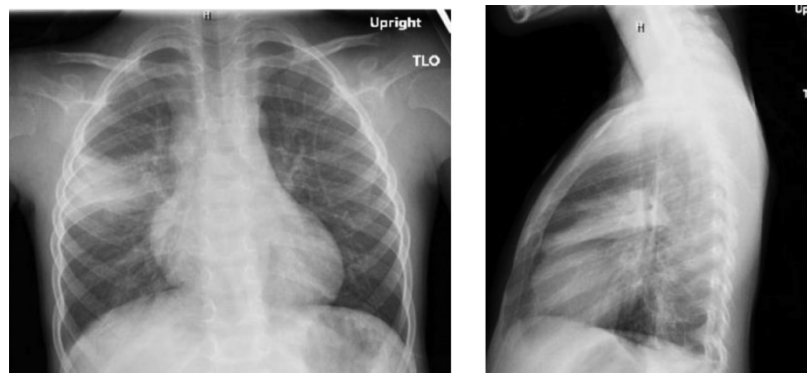
Pemeriksaan foto thorax paling sering ditemukan adanya konsolidasi atau infiltrat oleh ahli radiologi untuk mendiagnosis *Community Acquired Pneumonia*. Jadi, meskipun konsolidasi dapat digunakan untuk mendiagnosis *Community Acquired Pneumonia*, tetapi tidak bisa untuk mengasumsikan bahwa penyebabnya itu infeksi bakteri (Lakhanpaul, Atkinson and Stephenson, 2004).

Meskipun banyak temuan pada foto thorax tidak spesifik untuk pneumonia bakteri, namun pada hasil foto thorax tertentu bisa mengindikasikan penyebab dari *Community Acquired Pneumonia*. Pada foto thorax dengan adanya adenopati hilar yang signifikan kemungkinan

penyebabnya jamur, *M. pneumoniae* atau *M. tuberculosis*. Infiltrat nodular kemungkinan penyebabnya *Pneumocystis jiroveci*, jamur, virus dan bakteri atipikal. Pneumatokel sering terdeteksi pada anak-anak dengan pneumonia sekunder akibat *S. aureus* (Popovsky and Florin, 2022).

Foto thorax tidak diperlukan untuk memastikan dugaan *Community Acquired Pneumonia* pada anak-anak yang menjalani rawat jalan. Pemeriksaan ini harus dilakukan pada pasien yang mengalami hipoksemia dengan saturasi oksigen kurang dari 90% atau gangguan pernapasan signifikan dan pada pasien tanpa perbaikan klinis dalam waktu 48 hingga 72 jam setelah diberikan terapi antibiotik (Bradley *et al.*, 2011).

Meskipun foto thorax penting, radiografi ini tidak 100% sensitif dan tidak 100% spesifik. Pada sebuah penelitian menemukan bahwa foto toraks normal memiliki nilai prediksi negatif sebesar 98,8%, oleh karena itu rontgen dada normal tidak termasuk *Community Acquired Pneumonia* pada sebagian besar anak (Lipsett *et al.*, 2018).

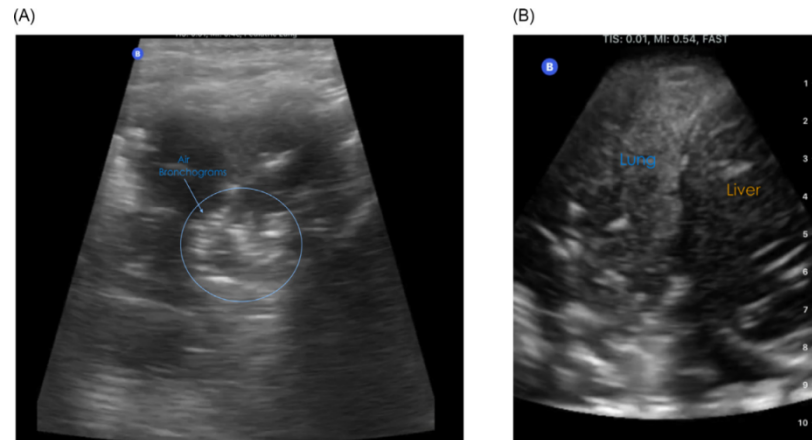


Gambar 2.1 Foto Thorax PA dan lateral menunjukkan konsolidasi lobus tengah kanan yang pada pasien pneumonia (Popovsky and Florin, 2022).

C. Ultrasonografi thorax

Ultrasonografi dada lebih sering digunakan untuk mengevaluasi

komplikasi lokal seperti efusi parapneumonik atau empiema, namun juga dapat mendeteksi konsolidasi paru dan menghemat waktu dan biaya (Principi *et al.*, 2017; Harel-Sterling *et al.*, 2019).



Gambar 2.2 (A) Air Bronchogram pada USG paru-paru menunjukkan pneumonia konsolidasi, (B) Hepatisasi paru-paru khas pneumonia konsolidasi pada USG (Popovsky and Florin, 2022).

D. Pemeriksaan *Procalcitonin* serum

PCT sebagai salah satu biomarker telah menunjukkan hasil yang baik dan efektif untuk mengevaluasi dan mengurangi penggunaan terapi antibiotic. Selain itu, dapat menggambarkan beratnya infeksi bakteri sistemik. PCT pertama kali digambarkan sebagai tanda spesifik infeksi bakteri. Kepekaan serum PCT meningkat saat inflamasi sistemik, khususnya ketika hal tersebut disebabkan oleh bakteri (Purwitasari, Burhan and Z. Soepandi, 2017).

E. Pemeriksaan *C-reactive protein*

C-Reactive Protein (CRP) adalah salah satu penanda yang dapat dipakai untuk memprediksi infeksi bakteri. *CRP* merupakan suatu reaktan fase akut berukuran 23 kDa, dihasilkan oleh hati yang dikontrol oleh *Interleukin-6 (IL-6)*. Saat ini, teknik *polymerase chain reaction (PCR)* berperan sebagai alat diagnostik pada infeksi saluran nafas. Metode ini lebih cepat dan lebih sensitif dibandingkan kultur, lebih spesifik

mendeteksi mikroorganisme dalam jumlah yang sangat kecil sehingga dapat mendeteksi virus, seperti *M. pneumoniae*, *C. pneumonia*, *Mycobacterium sp*, *Bordetella pertussis*, dan bakteri lainnya (Wishaupt, Versteegh and Hartwig, 2015; Marzony, Yani and Efrida, 2016).

Saat ini, teknik PCR sudah digunakan sebagai baku emas dalam mendiagnosis pasien bakteremia dengan sensitivitas yang baik dan spesifisitas yang tinggi. Kelemahan pemeriksaan menggunakan teknik PCR ini adalah harganya yang mahal dan tidak tersedia di semua tempat (Marzony, Yani and Efrida, 2016).

F. Darah lengkap

Menurut pedoman Infectious Diseases Society of America (IDSA), Pemeriksaan darah lengkap dan kadar reaktan fase akut seperti laju sedimentasi eritrosit dan *C-reactive protein* biasanya didapatkan hasil yang normal pada pasien rawat jalan. Namun, hal ini mungkin bermanfaat untuk manajemen penatalaksanaan pada pasien perawatan di rumah sakit (Lemiengre *et al.*, 2018).

G. Kultur darah

Kultur darah tidak dilakukan secara rutin pada anak-anak yang di vaksinasi dan diimunisasi lengkap pada pasien rawat jalan. Kultur darah harus dilakukan pada pasien yang dirawat di rumah sakit, namun patogen hanya teridentifikasi 2% sampai 7% anak-anak dengan *Community Acquired Pneumonia* (Bradley *et al.*, 2011; Neuman *et al.*, 2017).

H. Pemeriksaan sputum

Pemeriksaan sputum pada anak dengan *Community Acquired Pneumonia* (CAP) dapat dilakukan, namun dengan beberapa pertimbangan khusus. Pada anak-anak, terutama usia di bawah lima tahun, kemampuan untuk mengeluarkan sputum secara spontan sangat terbatas, sehingga pemeriksaan ini tidak selalu menjadi prosedur rutin

(le Roux *et al.*, 2019).

Menurut *British Thoracic Society Guidelines*, pemeriksaan sputum dianjurkan pada anak dengan CAP berat atau tidak responsif terhadap terapi antibiotik empiris, karena hasil kultur atau pemeriksaan molekuler (misalnya PCR) dari sputum dapat membantu menentukan terapi yang lebih spesifik terhadap patogen penyebab, seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, atau *Mycoplasma pneumoniae* (Harris *et al.*, 2011).

Spesimen dahak yang memadai adalah spesimen yang memiliki sedikit sel epitel skuamosa (<10 per lapang pandang) dan jumlah sel darah putih yang cukup (> 25 per lapang pandang). Secara umum, pewarnaan dan kultur sputum gram dapat dipertimbangkan pada anak yang lebih tua (> 8 tahun) yang dirawat di rumah sakit dan dapat menghasilkan sputum yang memadai (Bradley *et al.*, 2011; Popovsky and Florin, 2022).

2.2 Tinjauan Umum Derajat Keparahan *Community Acquired Pneumonia*

Kurangnya penjelasan yang jelas untuk tingkat keparahan *Community Acquired Pneumonia* ringan, sedang, dan berat pada anak-anak sangat berpengaruh untuk manajemen *Community Acquired Pneumonia* pada anak. WHO mendefinisikan tanda-tanda bahaya, termasuk sianosis sentral atau saturasi oksigen kurang dari 90%, ketidakmampuan untuk minum/makan, muntah, kejang-kejang, lesu/tidak responsif atau gangguan kesadaran, dan gangguan pernapasan yang berat (Dean, Schumacher and Florin, 2021).

Tabel 2.2 Klasifikasi Pneumonia menurut WHO (WHO, 2018)

Klasifikasi WHO	Kriteria Klinis
BUKAN PNEUMONIA (Cough or Cold)	• Batuk atau kesulitan bernapas • Tidak ada napas cepat • Tidak ada tarikan dinding dada (chest indrawing) • Tidak ada tanda bahaya umum
PNEUMONIA (Non-severe)	• Batuk atau kesulitan bernapas • Napas cepat sesuai usia: – <2 bulan: ≥60/menit – 2–11 bulan: ≥50/menit – 12–59 bulan: ≥40/menit • Tanpa chest indrawing • Tanpa tanda bahaya umum
PNEUMONIA BERAT (Severe pneumonia)	• Chest indrawing (tarikan dinding dada bagian bawah) ATAU • Tanda bahaya umum: – Tidak bisa minum/menyusu – Muntah berulang – Letargis/penurunan kesadaran – Kejang – Stridor saat istirahat – Sianosis sentral – SpO₂ < 90%

2.3 Tinjauan Umum *Procalcitonin* Serum

2.3.1 Definisi *Procalcitonin*

Procalcitonin merupakan prohormon dari hormon kalsitonin aktif, berupa peptide yang terdiri atas 116 asam amino yang disintesis dan disekresikan oleh sel C tiroid sebagai respon terhadap hiperkalsemia. Konsentrasi PCT dalam sirkulasi umum <0.05 ng/L. Namun saat terjadi infeksi bakteri, PCT di sisi lain akan diproduksi seperti sitokin oleh berbagai jaringan parenkim sehingga konsentrasi akan meningkat dengan cepat. Produksi PCT dari jaringan-jaringan ini dirangsang oleh dua

mekanisme: (1) secara langsung oleh toksin mikroba dan (2) secara tidak langsung melalui mediator inflamasi yaitu $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL-1 (Davies, 2015).

Berbagai jenis patogen menimbulkan respon imun yang berbeda, seperti dalam peningkatan kadar PCT. Peningkatan kadar PCT akan lebih besar pada infeksi bakteri gram negatif dibandingkan dengan infeksi bakteri gram positif. Respon stres seperti setelah operasi, trauma, syok ataupun luka bakar dapat meningkatkan kadar PCT. Penyakit yang mengenai jaringan parenkim seperti kanker tiroid dan tumor paru-paru juga dapat dikaitkan dengan kadar PCT yang lebih tinggi (Krüger and Welte, 2012).

PCT memiliki keunggulan dibandingkan pemeriksaan biomarker lain. PCT memiliki waktu paruh sekitar 24 jam dan sangat stabil walaupun pada suhu kamar. Dibandingkan *CRP*, PCT menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi untuk membedakan antara infeksi bakteri dan virus. PCT juga ditemukan lebih sensitif dan spesifik dalam menentukan penyebab inflamasi, apakah terjadi karena infeksi bakteri atau bukan (Krüger and Welte, 2012).

PCT tidak hanya meningkat pada kondisi infeksi. Kadar PCT dapat meningkat dalam kondisi tidak infeksius dan kadar bisa tetap rendah pada infeksi bakteri, terutama pada infeksi lokal atau tahap awal infeksi sistemik yang dapat menimbulkan hasil negatif palsu. Hal ini mendasari perlu dilakukan pengukuran ulang kadar PCT pada pasien. Walaupun pemeriksaan PCT lebih baik dibandingkan pemeriksaan biomarker lainnya yang lebih umum, tetapi untuk akurasi prognosis, biomarker baru menunjukkan akurasi yang lebih baik (Davies, 2015).

2.3.2 Pengukuran *Procalcitonin*

Semua tes PCT didasarkan pada teknik immunoassay dan menunjukkan berbagai variasi dalam sensitivitas seperti Brahms Kryptor,

Vidas Biomerieux, dan Siemens Advia. Diantara ketiga tes ini, Brahms Kryptor merupakan tes yang paling sensitif dengan akurasi fungsional 0,06 µg/ml dengan kebutuhan 20-50 ml serum dan hanya membutuhkan waktu 19 menit untuk analisis (Davies, 2015).

PCT diharapkan menjadi penanda infeksi bakteri yang lebih spesifik. Kadar PCT meningkat ketika terjadi infeksi bakteri, jamur, dan parasit. Sebaliknya, PCT hanya sedikit atau bahkan tidak meningkat pada infeksi virus dan inflamasi berat tanpa penyebab infeksi. PCT diproduksi sebagai respons terhadap endotoksin atau mediator yang dilepaskan saat terjadi infeksi bakteri. Mediator *interleukin (IL)1b*, *tumor necrosis factor (TNF) α*, dan IL-6 berkorelasi sangat kuat dengan berat dan lamanya infeksi bakteri. Karena pengaturan *Procalcitonin* dihambat oleh interferon (INF) γ, sitokin yang dilepaskan sebagai respons infeksi virus, maka *Procalcitonin* lebih spesifik pada infeksi bakteri dan dapat membedakan infeksi bakteri dengan infeksi virus (Dewi, 2018).

2.3.3 Interpretasi *Procalcitonin*

Konsentrasi PCT memiliki batas nilai normal sebesar 0.5 ng/ml. Pada anak jika konsentrasi PCT didapatkan 0,55 ng/ml dalam 0-12 jam, 4.2 ng/ml dalam 12-24 jam dan 1.7 ng/ml dalam waktu 36-48 jam maka bisa didiagnosis sebagai infeksi bakteri. Pada anak yang lebih tua, 2 ng/ml sudah dikatakan sebagai infeksi serius sedangkan konsentrasi < 0.5ng/ml tidak terkena infeksi (Davies, 2015).

Interpretasi PCT pada dasarnya berbeda sesuai dengan diagnosis yang ingin ditegakkan. Pada sepsis 2 ng/ml, pada infeksi pernapasan 0.5-2 ng/ml dan pada infeksi saluran kemih 0.5-1 ng/ml. Ini merupakan hasil sebagian besar penelitian terkait konsentrasi PCT pada neonatus dan anak. Berdasarkan algoritma panduan pemberian antibiotik dari hasil PCT maka, nilai <0.1 ng/ml dan 0.1-0.25 ng/ml tidak perlu diberikan antibiotik, sedangkan nilai 0.25-0.5 ng/ml dan >0.5 ng/ml harus diberikan terapi

antibiotik (Davies, 2015).

Akurasi dari serum *procalcitonin* dan *CRP* untuk membedakan pneumonia berat dari pneumonia sangat berat. Nilai dari *procalcitonin* serum $>2\text{ng/ml}$ untuk membedakan pneumonia berat dan sangat berat (Yadav *et al.*, 2015, 2024)

2.3.4 Hubungan *Community Acquired Pneumonia* dengan *Procalcitonin*

Procalcitonin merupakan prekursor kalsitonin yang secara umum meningkat kadarnya pada infeksi akibat bakteri. *Procalcitonin* kadar puncaknya dalam plasma 2-4 jam setelah stimulasi oleh bakteri atau endotoksin sehingga membuat PCT baik sebagai skrining awal infeksi dan memberikan rasionalisasi dalam hal pemberian antibiotik walaupun belum didapatkan hasil kultur. Waktu paruh PCT 20-24 jam sehingga kadar PCT dapat dinilai kembali setelah pemberian antibiotik awal dan durasi dari pemberian antibiotik yang tidak sesuai dapat dikurangi (Kim *et al.*, 2013).

Peran PCT dalam diagnostik sudah sangat jelas. Studi yang membandingkan PCT dengan *CRP* dalam membedakan proses infeksi dan inflamasi menunjukkan keunggulan PCT, baik sensitivitas (85% vs 78%) maupun spesifisitas (83% vs 60%). PCT juga lebih sensitif dalam membedakan infeksi bakteri dengan infeksi virus (Christ-Crain and Opal, 2010).

Pada *Community Acquired Pneumonia*, peningkatan kadar *procalcitonin* disebabkan toksin mikrob dan beberapa mediator proinflamasi, seperti $\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF-}\alpha$, dan IL-6 yang menimbulkan peradangan sel parenkim sehingga menghasilkan substansi mirip sitokin yang dikenal sebagai *procalcitonin*. Semakin berat peradangan yang terjadi maka semakin tinggi pula kadar *procalcitonin* yang dihasilkan (Okimoto *et al.*, 2009).

Penelitian Don dkk, Boussekey dkk, Tseng dkk, dan Okimoto dkk juga menemukan kadar *procalcitonin* serum semakin besar pada pasien

Community Acquired Pneumonia berat dengan prognosis yang lebih buruk. Assicot dkk menemukan *procalcitonin* serum cenderung meningkat pada infeksi sistemik oleh bakteri, sedangkan untuk infeksi yang bersifat terlokalisasi dan disebabkan oleh virus jarang meningkat (Boussekey *et al.*, 2005; Don *et al.*, 2007; Okimoto *et al.*, 2009; Suwanto, Fadlyana and Kartasasmita, 2016).

2.4 Tinjauan Umum *C-Reactive Protein (CRP)*

2.4.1 Definisi

C-Reactive Protein (CRP) adalah salah satu penanda yang dapat dipakai untuk memprediksi infeksi bakteri, merupakan suatu reaktan fase akut berukuran 23 kDa, dihasilkan oleh hati yang dikontrol oleh *Interleukin-6 (IL-6)*, dan mempunyai waktu paruh yang panjang (18-20) jam. Individu tanpa inflamasi biasanya memiliki kadar *CRP* <1mg/L, dan kadar *CRP* bisa meningkat sampai 100 kali lipat kadar normal pada kasus inflamasi akut seperti infeksi, trauma, dan pembedahan (Luo *et al.*, 2020).

2.4.2 Hubungan *Community Acquired Pneumonia* dengan *C-reactive protein (CRP)*

C-reactive protein (CRP) merupakan sebuah reaktan fase akut, protein yang disintesis di hepar, dan dilepaskan ke sirkulasi dalam hitungan jam setelah cedera jaringan, awal infeksi, atau sebab lain dari inflamasi. Secara umum, *CRP* menunjukkan nilai diagnostik yang tinggi untuk infeksi bakterial dengan konsentrasi plasma yang tinggi, dan kadar *CRP* cenderung normal atau hanya sedikit meningkat pada kebanyakan infeksi virus (Martin and Badeaux, 2017).

Studi banyak menunjukkan peningkatan kadar *CRP* pada pasien-pasien influenza yang patogenitasnya tinggi, MERS maupun SARS-CoV. *CRP* dikatakan terlibat dalam perburukan penyakit influenza yang berat, dan dianggap prediktor yang baik dalam menentukan prognosis atau luaran

penyakit yang parah (Luo *et al.*, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Vasquez dkk melaporkan bahwa kadar *CRP* pada pasien *Community Acquired Pneumonia* yang disebabkan oleh *L. pneumophila* lebih tinggi daripada patogen penyebab yang lain. Pola produksi sitokin dan protein fase akut tidak sama pada kondisi inflamasi yang berbeda. Semakin besar terjadi kerusakan paru, semakin tinggi pula kadar *CRP* (García Vázquez *et al.*, 2003; Luo *et al.*, 2020).

Peran respons inflamasi pada infeksi yang disebabkan oleh *L. pneumophila* dibandingkan pneumonia yang disebabkan oleh agen atipikal lainnya perlu penelusuran lebih lanjut. Penelitian ini tidak mengidentifikasi agen penyebab dari *Community Acquired Pneumonia* sehingga tidak dapat memperkirakan respons inflamasi secara spesifik yang ditimbulkan oleh masing-masing mikroorganisme (Luo *et al.*, 2020).

Peningkatan *CRP* serum yang signifikan berarti juga menandakan respon inflamasi yang tinggi, yang konsisten dengan peningkatan sitokin proinflamasi pada serum pada pasien *Community Acquired Pneumonia*. Sehingga tingginya kadar *CRP* serum pada pasien *Community Acquired Pneumonia* mungkin menjadi penanda stres inflamasi dan berperan pada keparahan penyakit atau bahkan kematian. Hal inilah yang mendasari dugaan *CRP* sebagai prediktor luaran pasien terinfeksi *Community Acquired Pneumonia* (Yadav *et al.*, 2024).

Beberapa studi menunjukkan *CRP* dapat menjadi prediktor independen dalam memprediksi luaran keparahan pada penyakit influenza maupun *Community Acquired Pneumonia*, termasuk juga COVID-19 (Hou *et al.* 2020). Nilai dari dan *CRP* >60 mg/dl untuk membedakan *Community Acquired Pneumonia* berat dan sangat berat (Yadav *et al.*, 2015).