

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang masalah

Pneumonia pada anak masih menjadi penyebab utama kematian terutama pada anak usia kurang dari 5 tahun di seluruh dunia. Berdasarkan data WHO tahun 2019, pneumonia menyebabkan 14-20% dari seluruh kematian anak di bawah 5 tahun dengan total kematian 740.180 jiwa. Di Indonesia, berdasarkan data Profil Kesehatan Indonesia tahun 2020, pneumonia masih menjadi masalah utama dengan angka prevalensi pneumonia pada balita yaitu 3,55 per 100 balita dan kematian sebesar 14,5%. Sedangkan di Sulawesi selatan sekitar 4,8% dengan prevalensi di Makassar sebesar 8% menurut survey di lingkup kerja di kota Makassar (Kementerian Kesehatan RI, 2021; Masseng & Taihuttu, 2023; Nascimento-Carvalho, 2020; Sidabutar, 2023; World Health Organization, 2022; Yadav & Awasthi, 2023).

Pneumonia didefinisikan sebagai infeksi pada parenkim paru-paru. *Community-acquired pneumonia* (CAP) merupakan pneumonia yang mengacu pada infeksi akut parenkim paru yang didapat di luar rumah sakit. Menurut WHO, CAP berat didefinisikan sebagai gejala pneumonia seperti batuk dengan napas cepat atau dada terasa sesak, yang disertai tanda bahaya seperti sianosis, hipoksia, tidak dapat minum, atau kejang (Jain dkk., 2024; Lokida dkk., 2022; Oktaria dkk., 2021; Smith dkk., 2021).

Pada anak kurang dari 2 tahun penyebab tersering CAP adalah virus, namun terkadang CAP bakteri sekunder dapat terjadi. Hal tersebut dapat terjadi karena infeksi virus menyebabkan gangguan pembersihan mukosa dan silia dari bakteri komensal, yang memungkinkan bakteri tertentu berkembang dan menyebabkan infeksi invasif. Ko-infeksi biasanya terjadi dalam 6 hari pertama infeksi virus (Manohar dkk., 2020; Prasso & Deng, 2017).

Penggunaan biomarker, seperti prokalsitonin, C-reaktif protein (CRP), lekosit, laktat, dan interleukin 6, adalah metode yang mudah untuk diagnosis

infeksi dan untuk evaluasi respons pengobatan. Ekspresi dan sekresi PCT distimulasi pada kondisi inflamasi dan infeksi, tetapi tingkat sirkulasi secara khusus meningkat pada infeksi bakteri yang parah, sepsis, dan disfungsi beberapa organ. Pada CAP berat, CRP juga memiliki nilai yang sesuai dengan kadar PCT, sehingga CRP terkadang juga dapat digunakan untuk menggantikan PCT untuk diagnosis. Sedangkan lekosit, dapat membantu mengidentifikasi komplikasi pada pneumonia berat, namun jumlah lekosit tidak dapat membedakan apakah infeksi disebabkan oleh bakteri ataupun virus (Erixon dkk., 2020; Ratageri dkk., 2022; Williams dkk., 2015).

Pada CAP, peningkatan signifikan reaksi stres oksidatif dan produksi faktor inflamasi terjadi di pembuluh perifer. Antioksidan mengurangi kerusakan oksidatif jaringan dan respons inflamasi cepat dengan memengaruhi gen aktivasinya. Efek anti inflamasi vitamin C terjadi melalui penurunan regulasi ekspresi gen proinflamasi interleukin yang terikat *reactive oxygen species* (ROS) melalui inhibisi faktor transkripsi *nuclear factor- kappa beta* (NFκB) yang kemudian akan memicu berkurangnya inflamasi yang terjadi pada pneumonia. Secara lokal hal tersebut akan berakibat pada jumlah lekosit, sedangkan pada sistemik penurunan inflamasi dapat menurunkan rangsang pada sel imunitas, sel hepar dan tiroid sehingga akan mempengaruhi kadar PCT dan CRP (Dwikuntari, 2016; Nikzad dkk., 2021).

Efek menguntungkan dari vitamin C pada pemulihan telah dilaporkan pada pneumonia oleh Carr & Maggini (2017). Pada pasien pneumonia, vitamin C dosis rendah (0,25-0,8 g/hari) mengurangi lama rawat inap sebesar 19% dibandingkan dengan tanpa suplementasi vitamin C, sedangkan kelompok dosis yang lebih tinggi (0,5-1,6 g/hari) mengurangi durasi rawat inap sebesar 36%. Penelitian (Riaz, 2015), Didapatkan bahwa suplementasi Vitamin C 200 mg/hari pada anak usia 2-60 bulan selama perawatan (2-9hari) pada kelompok intervensi memperpendek lama rawat inap dibandingkan dengan kelompok plasebo.

Pada penelitian Yanase dkk (2021) pemberian vitamin C dosis tinggi berkisar antara 100 hingga 1.500 mg/kg/hari pada usia 0 hingga 8 tahun pada pasien dengan penyakit kritis tidak menunjukkan adanya efek samping. Selain

itu, pada penelitian Dosedl dkk. (2021) disebutkan bahwa kadar plasma vitamin C akan meningkat hingga menjadi plateau dengan dosis sekitar 200-400 mg setiap hari. Dosis yang lebih tinggi hanya meningkatkan kadar plasma secara minimal. Maka dosis 200 mg - 400 mg/hari dianggap aman dan efektif diberikan pada anak dengan CAP berat.

Hasil yang berbeda mengenai efek vitamin C juga didapatkan pada beberapa penelitian. Pada penelitian (Lee dkk., 2021) pemberian vitamin C 2 g secara intravena setiap 8 jam selama 4 hari atau sampai keluar dari intensive care unit (ICU) pada pasien dewasa dengan pneumonia viral berat diketahui tidak memiliki efek yang signifikan baik pada kadar PCT, mortalitas, maupun kejadian syok yang terjadi. Kesimpulan yang serupa juga didapatkan oleh (Nikzad dkk., 2021), pasien dengan CAP yang diberikan vitamin C 1000 mg/hari selama 10 hari, tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan kadar PCT pada hari pertama dan hari 10 jika dibandingkan dengan kelompok plasebo.

Vitamin C merupakan antioksidan yang memiliki sejumlah aktivitas yang dapat berkontribusi pada efek modulasi kekebalan tubuh dan secara signifikan mengurangi gejala pernapasan pada sebagian besar pasien dengan infeksi pernapasan. Dengan mempertimbangkan efek vitamin C sebagai antioksidan pada pemulihan pasien CAP serta tingkat kematian CAP pada anak yang masih tinggi, maka penelitian ini **penting** dilakukan untuk mengetahui apakah pemberian vitamin C pada anak dengan pneumonia dapat memiliki efek yang baik.

Permasalahan pada perawatan CAP seperti tingginya biaya perawatan dengan penggunaan antibiotik serta peningkatan jumlah pasien dan durasi perawatannya, maka penggunaan metode baru untuk menguranginya perlu dilakukan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana efek pemberian vitamin C terhadap jumlah leukosit, kadar CRP, dan PCT pada anak dengan CAP berat, sehingga ini merupakan penelitian awal yang nantinya diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu alternatif terapi tambahan untuk mengatasi permasalahan CAP. Oleh karena itu peneliti memandang **perlu** melakukan penelitian ini.

Penelitian tentang pengaruh pemberian vitamin C dosis 200 mg terhadap jumlah leukosit, kadar CRP, dan PCT pada anak dengan pneumonia berat **merupakan hal yang baru** karena belum diketahui apakah dosis 200 mg memiliki efek yang baik pada anak dengan pneumonia berat, seperti yang diketahui penelitian sebelumnya mayoritas dilakukan pada populasi dewasa dan dengan dosis tinggi. Selain itu, hasil yang tidak konsisten menjadi dasar perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada efek pemberian vitamin C terhadap jumlah leukosit, kadar CRP, dan PCT pada pasien anak dengan CAP berat?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis efek pemberian vitamin C terhadap jumlah leukosit, kadar CRP, dan PCT pada pasien anak dengan CAP berat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menghitung jumlah leukosit, kadar CRP dan PCT pada pasien anak dengan CAP berat sebelum diberikan terapi standar bersama vitamin C dan terapi standar bersama placebo.
2. Menghitung jumlah leukosit, kadar CRP dan PCT pada pasien anak dengan CAP berat setelah diberikan terapi standar bersama vitamin C dan terapi standar bersama placebo.
3. Membandingkan jumlah leukosit, kadar CRP dan PCT pada pasien anak dengan CAP berat sebelum diberikan terapi, antara kelompok terapi standar bersama vitamin C dan terapi standar bersama placebo.
4. Membandingkan jumlah leukosit, kadar CRP dan PCT pada pasien anak dengan CAP berat sebelum dan setelah pemberian terapi standar bersama vitamin C.
5. Membandingkan jumlah leukosit, kadar CRP dan PCT pada pasien anak dengan CAP berat sebelum dan setelah pemberian terapi standar bersama Placebo.

6. Membandingkan jumlah leukosit, kadar CRP dan PCT pada pasien anak dengan CAP berat setelah diberikan terapi, antara kelompok terapi standar bersama vitamin C dan terapi standar bersama placebo.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah:

1. Jumlah leukosit, kadar CRP dan PCT lebih rendah pada pasien yang diberikan terapi standar dan vitamin C dibandingkan dengan pasien yang diberikan terapi standar dan placebo.
2. Terdapat penurunan yang signifikan jumlah leukosit, kadar CRP dan PCT pada pasien anak dengan CAP berat sebelum dan setelah pemberian terapi standar bersama vitamin C.
3. Terdapat penurunan yang lebih besar jumlah leukosit, kadar CRP dan PCT pada pasien anak dengan CAP berat sebelum dan setelah pemberian terapi standar bersama vitamin C dibandingkan dengan terapi standar dan placebo.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai khasiat pemberian vitamin C dengan dosis tertentu terhadap perbaikan penyakit dilihat dari jumlah leukosit, kadar CRP, dan PCT pada pasien anak dengan CAP.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan pengembangan yang berarti terhadap penelitian-penelitian tentang khasiat dan dosis pemberian vitamin C terhadap anak dengan CAP.

1.5.2 Manfaat untuk Pengembangan / Pemecahan Masalah Medis

1. Apabila terbukti khasiat dari pemberian vitamin C pada pengobatan anak dengan CAP, maka penelitian ini memberikan informasi dan membantu klinisi dalam penanggulangan CAP, sehingga dapat tercapai efektivitas dan efisiensi dalam pengobatan penderita.
2. Penelitian ini diharapkan dapat mempercepat pemulihan dan menurunkan angka kejadian CAP berat serta komplikasinya pada anak.

1.5.3 Data Penelitian Selanjutnya

Sebagai tambahan data untuk penelitian selanjutnya untuk mengetahui bagaimana khasiat pemberian vitamin C terhadap biomarker dan klinis pasien anak dengan CAP berat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Community-acquired pneumonia

2.1.1 Definisi Pnemonia pada Anak

Pnemonia didefinisikan sebagai infeksi pada parenkim paru-paru yang disebabkan oleh berbagai mikroorganisme. Sedangkan, CAP merupakan pnemonia yang mengacu pada infeksi akut parenkim paru pada anak yang sebelumnya sehat karena infeksi yang didapat di luar rumah sakit (Elmeazawy dkk., 2024; Jain dkk., 2024; Mackenzie, 2016; Nikzad dkk., 2021; Smith dkk., 2021; K. K. Yadav & Awasthi, 2023).

Pnemonia tanpa komplikasi (atau sederhana) didefinisikan sebagai bronkopnemonia (keterlibatan utama saluran napas dan interstisium di sekitarnya) atau pnemonia lobar yang melibatkan satu lobus. Pnemonia dengan komplikasi didefinisikan sebagai infeksi parenkim paru yang dipersulit oleh efusi parapneumonik, penyakit multilobar, abses atau gigi berlubang, pnemonia nekrotikans, empiema, atau pneumotoraks pada fistula bronkopulmonalis; atau pnemonia yang merupakan komplikasi penyakit bakteremik yang meliputi tempat infeksi lainnya (Thomas dkk., 2020).

2.1.2 Epidemiologi Pnemonia pada Anak

Pnemonia merupakan penyebab utama kematian anak yang disebabkan oleh infeksi, dengan beban yang lebih besar di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Pnemonia pada anak masih menjadi penyebab utama kematian terutama pada anak usia kurang dari 5 tahun di seluruh dunia. Berdasarkan data WHO tahun 2019, pnemonia menyebabkan 14-20% dari seluruh kematian anak di bawah 5 tahun dengan total kematian 740.180 jiwa (Cao dkk., 2023; Lokida dkk., 2022; World Health Organization, 2022).

Dalam sebuah penelitian multinasional di Asia pada pasien usia < 5 tahun, Indonesia (18,2%) memiliki angka kejadian pnemonia yang lebih tinggi dibandingkan dengan Vietnam (5,4%) dan Malaysia (2,8%), namun lebih rendah dibandingkan dengan Korea (22,4%) (Tan dkk., 2018). Di Indonesia, pnemonia juga berkontribusi terhadap 15% kematian anak dan merupakan penyebab kematian kedua di antara anak di bawah usia 5 tahun pada tahun 2017 (Kementerian Kesehatan RI, 2021; Lokida dkk., 2022).

Di Indonesia, berdasarkan data Profil Kesehatan Indonesia tahun 2020, pnemonia masih menjadi masalah utama dengan angka prevalensi pnemonia pada balita yaitu 3,55 per 100 balita dan kematian sebesar 14,5%. Sedangkan di Sulawesi selatan sekitar 4,8% dengan prevalensi di Makassar sebesar 8% menurut survey di lingkup kerja di kota Makassar (Kementerian Kesehatan RI, 2021; Lokida dkk., 2022; Sidabutar, 2023).

2.1.3 Patofisiologi Pnemonia pada Anak

Community-acquired pneumonia dianggap disebabkan oleh inhalasi atau aspirasi patogen pernapasan ke dalam alveoli yang steril. Respons inflamasi lokal terhadap patogen menghasilkan tanda dan gejala paru seperti batuk, produksi dahak, dispnea, ronki, dan hipoksemia. Pelepasan sitokin ke dalam aliran darah menyebabkan tanda atau gejala sistemik pnemonia, yang sering kali meliputi demam, kelelahan, takikardia, dan leukositosis (Popovsky & Florin, 2022).

Setelah terhirup, patogen melakukan kolonisasi di nasofaring dan kemudian mencapai alveoli paru-paru melalui mikroaspirasi. Ketika ukuran inokulum cukup dan/atau pertahanan kekebalan inang terganggu, maka terjadilah infeksi. Replikasi patogen, produksi faktor virulensi, dan respons imun inang menyebabkan peradangan dan kerusakan parenkim paru, yang mengakibatkan pnemonia (Popovsky & Florin, 2022).

Teori terbaru tentang mikrobioma paru mendukung teori bahwa mikrobioma paru juga merupakan pertahanan paru terhadap infeksi patogen. Ketika patogen pernapasan masuk ke dalam ruang alveolar,

kemungkinan besar patogen tersebut harus bersaing dengan mikroba yang ada di sana untuk bereplikasi. Selain itu, mikroba yang menetap juga dapat memodulasi respons kekebalan tubuh inang terhadap patogen yang menginfeksi. Secara hipotesis, CAP juga dapat timbul akibat replikasi mikroba yang tidak terkendali yang biasanya berada di alveoli (Popovsky & Florin, 2022; Ramirez, 2024).

Dalam skenario apa pun, respons kekebalan tubuh inang terhadap replikasi mikroba di dalam alveoli memainkan peran penting dalam menentukan tingkat keparahan penyakit. Pada beberapa pasien, respons inflamasi lokal di dalam paru-paru mendominasi dan mungkin cukup untuk mengendalikan infeksi (Popovsky & Florin, 2022).

Pada sebagian pasien lainnya, respons sistemik diperlukan untuk mengendalikan infeksi dan mencegah penyebaran atau komplikasi, seperti bakteremia. Pada sebagian kecil kasus, respons sistemik dapat menjadi tidak teregulasi, yang menyebabkan cedera jaringan, sepsis, sindrom gangguan pernapasan akut, dan/atau disfungsi multiorgan (Popovsky & Florin, 2022).

2.1.3.1 Pnemonia viral

Pnemonia virus merupakan hasil inokulasi langsung saluran pernapasan bagian atas oleh patogen virus yang berasal dari sekret yang mengandung virus dan terhirup oleh anak. Virus bergerak ke arah distal ke saluran pernapasan bagian bawah, berkembang biak dan menyebabkan de-epitelisasi serta menghambat fungsi silia, yang mengakibatkan penyumbatan lendir dan penumpukan debris di saluran napas. Setelah virus menyebar ke alveoli, sel-sel akan rusak sehingga menyebabkan hilangnya pembentukan surfaktan dan kemudian pembentukan membran hialin dan kemungkinan edema paru (Popovsky & Florin, 2022).

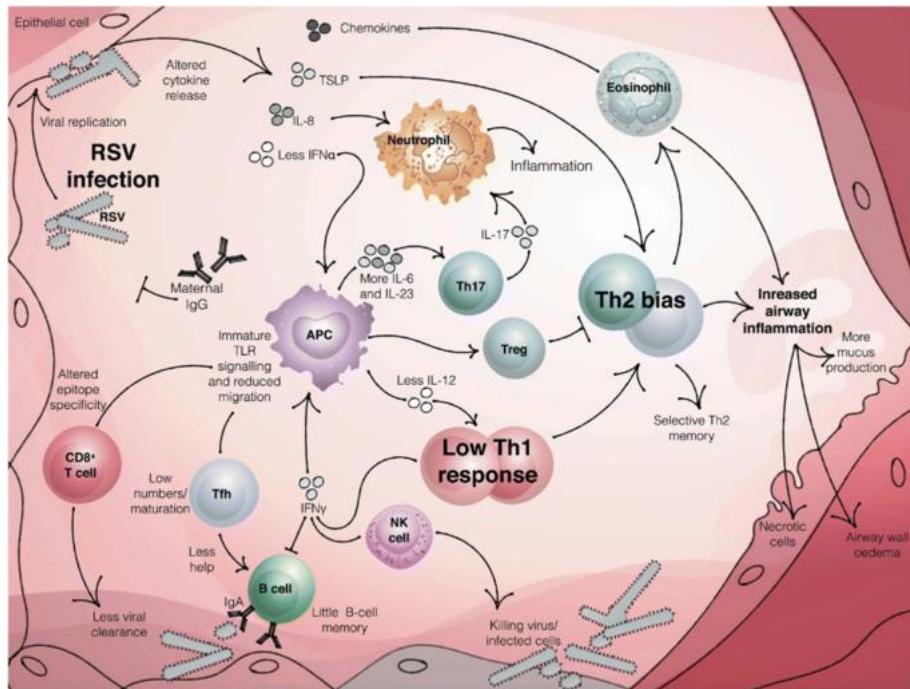
Sel-sel mononuklear menyusup ke dalam ruang submukosa dan interstisial, memperburuk edema dan menurunkan pertukaran gas di

membran alveolar. Obstruksi bronkiolus dengan lendir dan debris seluler dapat, melalui mekanisme *ball-valve*, menciptakan *air trapping* dan hiperinflasi terutama pada pneumonia *respiratory syncytial virus* (RSV). Proses ini juga dapat menyebabkan atelektasis segmental atau subsegmental dan berkontribusi pada ketidaksesuaian ventilasi-perfusi dan hipoksemia lebih lanjut (Popovsky & Florin, 2022).

Respiratory syncytial virus umumnya akan menyerang anak yang lebih muda. Pada anak yang lebih muda, terutama bayi, sel T CD4+ akan lebih banyak merdeferensiasi menjadi sel T regulator (Treg) sebagai mekanisme toleransi kekebalan terhadap antibodi ibu, perkembangan organ, dan kolonisasi mikrobiota; membuat kekebalan adaptif untuk kebutuhan awal kehidupan. Namun, mekanisme tersebut membuat membuat bayi muda lebih rentan terhadap infeksi dibandingkan dengan anak-anak yang lebih tua dan orang dewasa (Taleb dkk., 2018).

Di antara komponen kekebalan yang belum matang, sel *natural killer* (NK) ditemukan dimodulasi melalui *transforming growth factors beta* (TGF β) yang dikeluarkan oleh Treg. Neutrofil juga ditemukan mengurangi pelepasan sitokin, ekspresi *neutrophil extracellular traps* (NET), dan fungsi fagositosis. Sitokin dan lingkungan faktor pertumbuhan dalam darah neonatal dipengaruhi oleh tingkat adenosin yang lebih tinggi, yang mengubah dan dapat menurunkan respons imun proinflamasi (Taleb dkk., 2018).

Sel dendritik dan subtipe, yang berperan penting untuk menghubungkan imunitas bawaan dengan imunitas adaptif, ditemukan terbatas dalam jumlah dan fungsi dibandingkan dengan sel dendritik pada dewasa. Hal ini mencakup pengenalan, pemrosesan, dan penyajian antigen asing ke sel T untuk menginduksi kekebalan adaptif. Kekurangan ini cenderung merangsang sistem kekebalan tubuh menuju diferensiasi Th2 yang dapat memicu terjadinya inflamasi di saluran nafas. Inflamasi yang terjadi kemudian menimbulkan produksi mukus, edema dinding saluran nafas dan nekrosis sel paru (Taleb dkk., 2018).



Gambar 1. Patogenesis *community-acquired pneumonia* viral akibat RSV (Taleb dkk., 2018).

Beberapa faktor dapat mempengaruhi anak-anak terkena pneumonia virus dengan berbagai tingkat keparahan. Anak-anak dengan penyakit paru yang mendasari, termasuk displasia bronkopulmonalis atau penyakit paru kronis, yang mengakibatkan kesulitan untuk membersihkan volume sekresi yang meningkat dapat memicu bronkospasme dan mengi yang memburuk, atelektasis, dan gagal napas hipoksemia (Popovsky & Florin, 2022).

Saluran napas bayi yang kecil dan kurangnya pori-pori Kohn (penghubung antara ruang alveolar) juga dapat menyebabkan atelektasis dan mengi, yang merupakan predisposisi bayi terkena pneumonia virus yang lebih parah. Akhirnya, cacat pada imunitas bawaan atau humoral yang penting untuk pertahanan terhadap patogen virus dapat menjadi predisposisi pneumonia virus yang lebih berat (Popovsky & Florin, 2022).

Dalam perjalanan penyakit pneumonia viral dapat terjadi infeksi bakteri sekunder yang kemudian menyebabkan perkembangannya menjadi pneumonia bakterial. Selain koinfeksi, infeksi simultan dengan

patogen kedua yang berasal dari virus atau bakteri juga dapat terjadi dan pada akhirnya menghasilkan hasil yang sama yaitu pasien menderita komplikasi yang disebabkan oleh dua patogen yang berbeda (Prasso & Deng, 2017). Penelitian (Shirata dkk., 2023) mendefinisikan pnemonia bakterial sekunder terjadi antara 7-30 hari setelah diagnosis pnemonia viral.

Syncytial Respiratory Syncytial Virus (RSV), agen virus yang paling umum yang menyebabkan infeksi saluran pernapasan bagian bawah pada bayi dan anak-anak merupakan salah satu jenis virus yang memiliki resiko menjadi pnemonia bakteri. Infeksi virus seperti influenza, RSV, atau COVID-19 merusak sel epitel yang melapisi saluran pernapasan, menyebabkan kerusakan pada lapisan mukosa yang bertindak sebagai pertahanan tubuh terhadap patogen. Kerusakan ini memungkinkan bakteri yang sebelumnya tidak berbahaya, seperti *Streptococcus pneumoniae* atau *Staphylococcus aureus*, untuk berkembang biak lebih mudah, karena mekanisme pertahanan tubuh terganggu. Selain itu, infeksi virus juga menginduksi respons imun yang tidak optimal, mengurangi kemampuan tubuh untuk melawan infeksi bakteri yang terjadi setelahnya (Prasso & Deng, 2017; Strandell dkk., 2025).

Selain merusak pertahanan fisik, infeksi virus juga mengubah mikrobioma saluran napas atas. Bakteri komensal, seperti *Streptococcus pneumoniae*, dapat berkembang pesat dan meningkatkan risiko terjadinya infeksi bakteri. Virus seperti influenza dan RSV dapat meningkatkan kolonisasi bakteri pada saluran napas atas, yang pada akhirnya menyebabkan patogen ini menyebar ke saluran napas bawah dan menyebabkan pnemonia bakteri. Mikroorganisme patogen tersebut kemudian menggunakan berbagai mekanisme untuk menghindari sistem imun tubuh dan menyerang jaringan paru-paru, seperti produksi kapsul polisakarida yang menghalangi fagositosis oleh sel imun (Manohar dkk., 2020; Prasso & Deng, 2017).

Bakteri juga memiliki kemampuan untuk mengikat dan menempel pada sel-sel saluran napas yang telah rusak, mempermudah invasi ke dalam paru-paru. Virus dapat memfasilitasi proses ini dengan meningkatkan adhesi bakteri ke sel epitel, membuat infeksi bakteri lebih dalam dan lebih parah. Pada saat yang sama, virus mengurangi efektivitas sistem imun dalam memerangi infeksi, misalnya dengan menghambat fungsi sel dendritik atau makrofag, yang seharusnya berfungsi untuk mengenali dan menanggapi patogen. Sistem imun yang lemah ini semakin mempermudah bakteri untuk berkembang biak dan memperburuk kondisi pasien (Manohar dkk., 2020; Prasso & Deng, 2017).

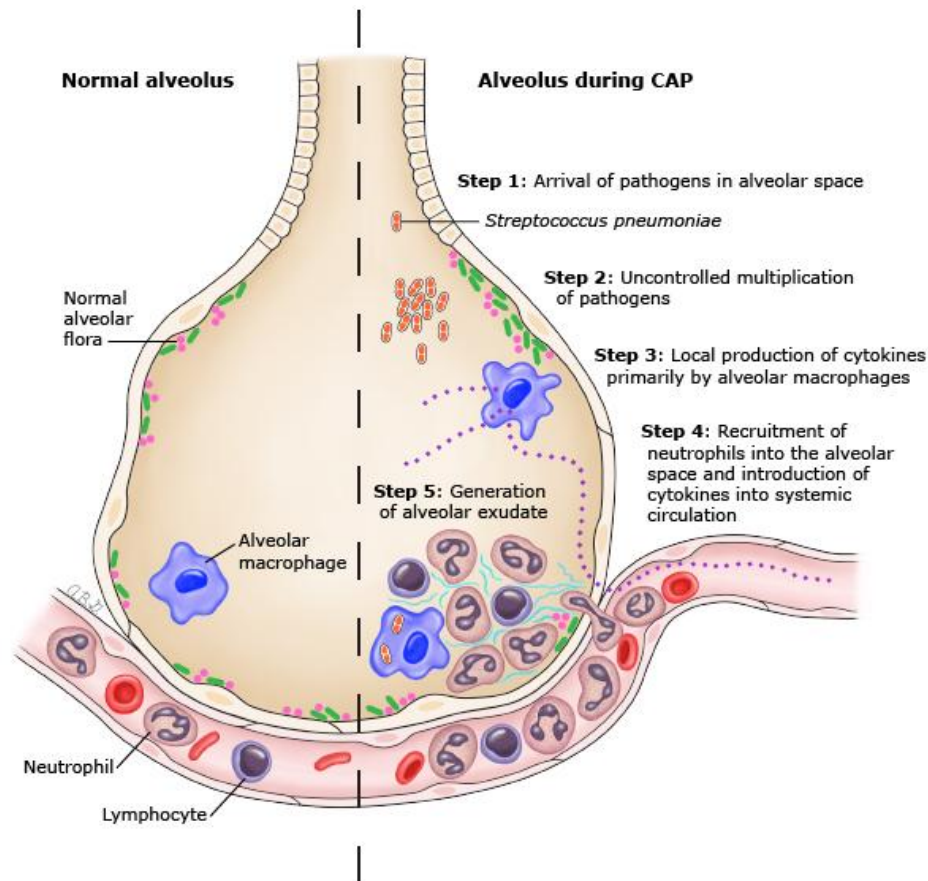
2.1.3.2 Pneumonia bakterial

Mekanisme pertahanan paru terhadap patogen bakteri termasuk (1) epitel bersilia dan lendir berfungsi untuk menjebak dan mengeluarkan organisme dari saluran napas, (2) makrofag alveolar yang menelan dan membunuh bakteri saluran napas, (3) sistem retikuloendotelial yang mencegah penyebaran hematogen, dan (4) imunitas humoral bawaan dan spesifik yang menjinakkan bakteri yang menginfeksi. Jika salah satu dari penghalang ini terganggu, bakteri dapat masuk ke paru-paru, berkembang biak, dan memulai penghancuran sel yang mengakibatkan pneumonia. Mayoritas pneumonia bakteri terjadi setelah kolonisasi nasofaring. Hal ini dapat terjadi setelah infeksi saluran pernapasan atas akibat virus dengan de-epitelisasi yang meningkatkan risiko kolonisasi bakteri (Popovsky & Florin, 2022).

Sebuah penelitian terhadap anak-anak dengan CAP dibandingkan dengan kelompok yang sehat menunjukkan bahwa anak-anak dengan CAP lebih mungkin mengalami infeksi saluran pernapasan berulang, mengi atau otitis media sebelum usia dua tahun. Model hewan juga telah menunjukkan bahwa infeksi saluran pernapasan akibat virus sering kali mendahului pneumonia akibat bakteri. Penelitian terbaru telah menjelaskan perubahan pada mikrobioma nasofaring yang berkontribusi

terhadap infeksi saluran pernapasan bagian bawah. Ada kemungkinan bahwa kombinasi mikrobiota dan faktor inang berkontribusi pada infeksi saluran pernapasan bagian bawah yang patogen (Popovsky & Florin, 2022; Ramirez, 2024).

Streptococcus pneumoniae adalah patogen bakteri yang paling umum pada pneumonia anak. Setelah berkolonisasi, bakteri dapat masuk ke saluran pernapasan bagian bawah melalui inhalasi, aspirasi, atau yang lebih jarang terjadi melalui penyebaran hematogen. Pneumokokus melekat pada bronkiolus, berkembang biak, dan memulai kaskade inflamasi alveolar dengan pelepasan cairan eksudatif (Popovsky & Florin, 2022).



Gambar 2. Patogenesis *community-acquired pneumonia* bakterial (Ramirez, 2024).

Fibrin diendapkan dan limfosit polimorfonuklear menginvasi alveoli, yang disebut "hepatisasi merah", diikuti dengan peningkatan aktivitas makrofag, atau "hepatisasi putih". Cairan eksudatif memungkinkan bakteri berkembang biak dan menyebar ke alveoli yang berdekatan, yang berkontribusi pada pola khas pneumonia lobaris. Ketika pneumonia disebabkan oleh patogen yang lebih ganas seperti *S. aureus*, dapat terjadi peningkatan kerusakan jaringan dan abses paru serta nekrosis (Popovsky & Florin, 2022).

2.1.3.3 Pneumonia Atipikal

Mycoplasma pneumoniae adalah patogen mukosa yang menyebar melalui partikel aerosol. Penempelan bakteri menyebabkan respons sitokin dengan limfosit dan neutrofil yang tertarik pada sel mukosa dan perkembangan infiltrat inflamasi di saluran napas. Setelah *Mycoplasma* menempel pada epitel pernapasan, stres oksidatif terjadi yang menyebabkan hilangnya fungsi epitel dan kadang-kadang nekrosis. Pola kerusakan paru-paru dapat berupa edema bronkiolar atau alveolar atau kerusakan alveolar yang menyebar (Popovsky & Florin, 2022).

2.1.4 Etiologi Pneumonia pada Anak

Penyebab CAP yang paling sering adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, dan *Staphylococcus aureus*. Sedangkan pada anak-anak yang berusia di bawah dua tahun merupakan patogen penyebab pneumonia yang paling umum (Jain dkk., 2024; Nikzad dkk., 2021; Smith dkk., 2021; K. K. Yadav & Awasthi, 2023).

Etiologi CAP bervariasi berdasarkan usia dengan organisme virus yang mendominasi pada anak-anak yang lebih muda dan penyebab bakteri meningkat seiring bertambahnya usia (Tabel 1)

Tabel 1. Etiologi pnemonia tanpa komplikasi pada anak berdasarkan usia (Popovsky & Florin, 2022).

Neonatus	1-3 bulan	3 bulan- 5 tahun	> 5 tahun
Patogen bakteri - Streptococcus grup B - Basil gram negatif enterik - Listeria monocytogenes - Streptococcus pneumonia - Ureaplasma urealyticum	- Streptococcus pneumoniae - Chlamydia trachomatis - Bordetella pertussis - Staphylococcus aureus - Ureaplasma urealyticum	- Streptococcus pneumoniae - Mycoplasma pneumoniae - Chlamydophila pneumoniae - Haemophilus influenzae	- Mycoplasma pneumoniae - Chlamydophila pneumoniae - Streptococcus pneumoniae
Patogen virus - Herpes simplex virus - Respiratory syncytial virus - Human Rhinovirus - Human metapneumovirus - Adenovirus - Influenza A, B - Parainfluenza 1, 2, 3 - Coronavirus	- Respiratory syncytial virus - Human Rhinovirus - Human metapneumovirus - Adenovirus - Influenza A, B - Parainfluenza 1, 2, 3 - Coronavirus	- Respiratory syncytial virus - Human Rhinovirus - Human metapneumovirus - Adenovirus - Influenza A, B - Parainfluenza 1, 2, 3 - Coronavirus	- Human Rhinovirus - Influenza A, B - Respiratory syncytial virus - Human metapneumovirus - Parainfluenza 1, 2, 3 - Coronavirus - Adenovirus
Patogen lain - Toxoplasma gondii - Treponema pallidum			

2.1.5 Faktor Resiko Pnemonia pada Anak

Faktor risiko yang dapat diubah untuk pnemonia pada anak dapat dibagi menjadi (K. K. Yadav & Awasthi, 2023):

1) Pola makan

Kurangnya pemberian ASI eksklusif selama enam bulan pertama kehidupan, waktu dan isi makanan pendamping yang tidak tepat, anemia defisiensi besi dan malnutrisi merupakan faktor risiko gizi. Jika tidak diberikan ASI eksklusif, risiko terkena pnemonia meningkat 1,5 hingga 2,6 kali lipat. Karena kurangnya pemberian ASI eksklusif meningkatkan kejadian infeksi saluran pernapasan pada anak hingga 30 hingga 42%, oleh karena itu, dalam *Global Action Plan to Prevent Pneumonia* (GAPP), WHO dan UNICEF merekomendasikan agar bayi disusui secara eksklusif selama enam bulan pertama kehidupannya (K. K. Yadav & Awasthi, 2023).

2) Lingkungan

Polusi udara dalam ruangan, sebagai akibat penggunaan bahan bakar biomassa untuk memasak, telah mendapat perhatian paling besar di antara faktor risiko lingkungan untuk pnemonia. Polusi udara ambien meningkatkan risiko pnemonia dua hingga empat kali lipat. Kepadatan penduduk, perumahan di bawah standar, dan orang tua atau perokok di rumah merupakan faktor risiko lingkungan penting lainnya.

3) Sosial dan perilaku

Faktor risiko sosial dan perilaku yang paling penting untuk pnemonia pada anak adalah mencuci tangan karena mudah dilakukan dan dapat mengurangi kejadian pnemonia hingga 24%.

Selain itu, bayi dengan riwayat prematuritas, displasia bronkopulmonalis atau penyakit paru kronis lainnya, penyakit jantung bawaan, defisiensi imun dan gangguan neuromuskular merupakan faktor risiko untuk pnemonia terkait RSV pada anak-anak (K. K. Yadav & Awasthi, 2023).

2.1.6 Diagnosis Pneumonia pada Anak

Community-acquired pneumonia didiagnosis berdasarkan gejala klinis seperti batuk, demam, dan sesak napas. Apusan darah tepi biasanya menunjukkan leukositosis dengan dominasi neutrofil. Radiografi dada dapat menunjukkan gambaran pneumonia, namun tidak selalu diperlukan untuk mendiagnosis pneumonia pada anak. Jika terdapat ketidakpastian mengenai diagnosis, gejala yang menetap, atau terdapat kecurigaan adanya komplikasi seperti efusi pleura atau pneumotoraks, rontgen dada mungkin diperlukan. Sedangkan diagnosis jenis patogen ditentukan oleh kultur mikroba (Jain dkk., 2024; Nikzad dkk., 2021; Smith dkk., 2021; K. K. Yadav & Awasthi, 2023).

4.1.6.1 Anamnesis

Tidak ada presentasi universal dari pneumonia. Gambaran yang tumpang tindih yang terjadi pada berbagai kondisi saluran pernapasan bagian bawah (misalnya, asma, bronkiolitis, pneumonitis, pneumonia) membuat diagnosis klinis mungkin menjadi sulit. Anak-anak yang terkena pneumonia biasanya menunjukkan demam dengan atau tanpa menggigil, batuk, dan napas cepat atau sesak. Gejala potensial lainnya termasuk retraksi dada, cuping hidung, agitasi atau letargi, ketidakmampuan untuk makan/minum, sianosis, dan gagal napas. Pneumonia virus lebih mungkin menyebabkan mengi. Pneumonia yang berhubungan dengan *Mycoplasma* atau *Chlamydia* biasanya dimulai dengan sakit kepala subakut, malaise, batuk tidak produktif, demam ringan, dan ronki (Jain dkk., 2024; Popovsky & Florin, 2022; Smith dkk., 2021; K. K. Yadav & Awasthi, 2023).

4.1.6.2 Pemeriksaan Fisik

Temuan pemeriksaan fisik dapat berupa ronki basah kasar, ronkhi basah halus, mengi, dispnea yang ditunjukkan dengan adanya retraksi, nafas cuping hidung atau merintih, dan penurunan suara nafas vesikular. Temuan auskultasi belum terbukti secara kuat terkait dengan diagnosis pneumonia pada radiografi dada (Shah dkk., 2017). Napas cepat dan retraksi dinding dada bagian bawah cukup sensitif dan cukup spesifik

untuk mendeteksi pnemonia pada anak, terlepas dari etiologi yang mendasarinya. Napas cepat telah terbukti memiliki sensitivitas 64%–81% dan spesifik 54%–70% dalam sejumlah penelitian, sedangkan tarikan dada bagian bawah memiliki sensitivitas 17%–35% dan spesifik 82%–84%. Napas cepat ditemukan sebagai indikator pnemonia yang lebih akurat daripada tanda-tanda auskultasi (Popovsky & Florin, 2022; Smith dkk., 2021; K. K. Yadav & Awasthi, 2023).

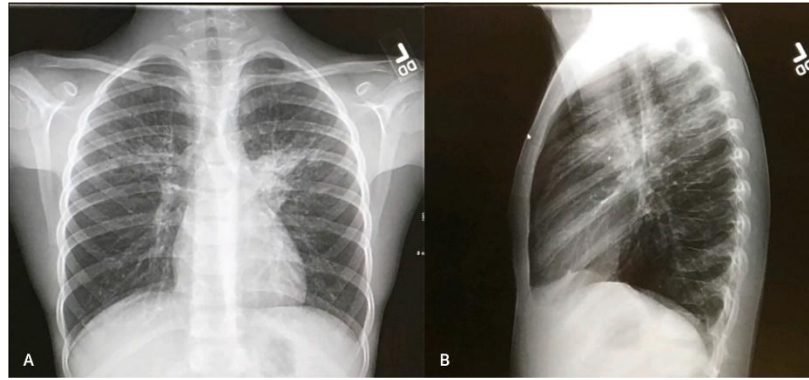
Hipoksemia ($\leq 96\%$) dan peningkatan kerja pernapasan telah terbukti meningkatkan rasio kemungkinan untuk pnemonia radiografi (LR, 2,8 [95% CI, 2,1-3,6] dan LR, 2,1 [95% CI, 1,6-2,7], masing-masing), sementara saturasi oksigen yang normal ($>96\%$) merupakan prediktor negatif untuk pnemonia (LR 0,47 [95% CI, 0,32-0,67]) (Shah dkk., 2017).

4.1.6.3 Pemeriksaan Penunjang

a) Radiografi dada

Anak-anak yang demam dengan mengi kemungkinan besar tidak menderita pnemonia, terutama jika mereka tidak mengalami hipoksia. Oleh karena itu, penggunaan radiografi dada secara rutin pada kelompok ini umumnya tidak direkomendasikan (Popovsky & Florin, 2022).

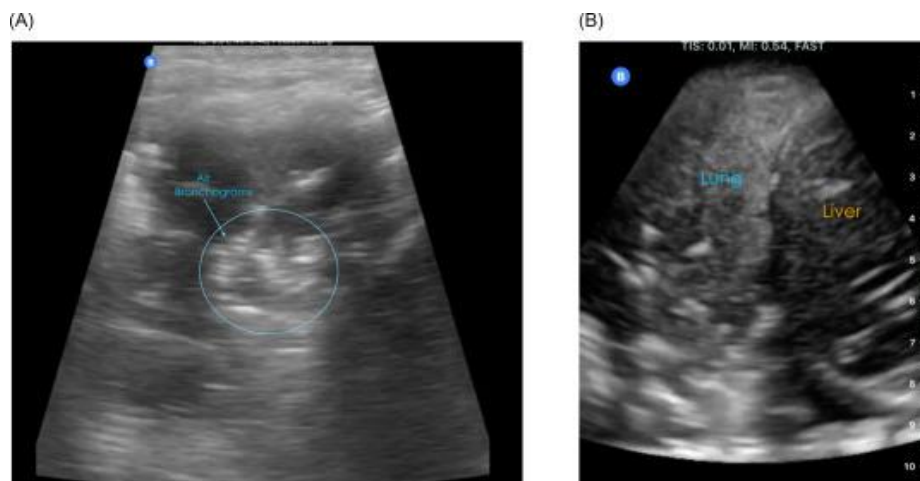
Karena terdapat variasi antar dan intra pengamat yang besar dalam interpretasi rontgen dada, WHO mengkategorikan kelainan yang terlihat pada pnemonia anak menjadi efusi pleura, konsolidasi *end point*, dan infiltrat *non-end point* untuk mengurangi variasi baik pada pengamat yang sama maupun berbeda. Kemampuan radiografi dada untuk membedakan antara pnemonia bakteri dan virus pada umumnya kurang baik. Namun, WHO menyatakan bahwa konsolidasi dan temuan radiologis efusi pleura kemungkinan besar disebabkan oleh etiologi bakteri (K. K. Yadav & Awasthi, 2023).



Gambar 3. Radiografi dada seorang anak berusia delapan tahun yang datang dengan batuk dan demam selama tujuh hari. (A) Tampak posteroanterior dan (B) tampak samping menunjukkan pnemonia lobus atas kiri (Smith dkk., 2021).

b) USG Paru

USG paru diduga memiliki potensi untuk menggantikan rontgen dada tidak hanya pada saat perawatan, tetapi juga dalam penggunaan rutin. USG paru memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk mendeteksi konsolidasi (96% dan 93%) dan pneumotoraks (88% dan 100%) (K. K. Yadav & Awasthi, 2023).



Gambar 4. (A dan B). (A) Bronkogram udara pada USG paru yang menunjukkan pnemonia konsolidatif, (B) hepatisasi paru yang khas untuk pnemonia konsolidatif pada USG (Popovsky & Florin, 2022).

c) Pemeriksaan darah dan Biomarker

Pemeriksaan darah lengkap dan kadar reaktan fase akut seperti laju endap darah dan C-reactive protein (CRP) biasanya tidak dilakukan pada pasien rawat jalan. Namun, pemeriksaan ini dapat bermanfaat untuk

pengambilan keputusan manajemen pada anak-anak yang sakit berat yang dirawat di RS, menurut pedoman *Infectious Diseases Society of America* (IDSA). Pengukuran protein CRP di tempat praktik umum untuk anak-anak dengan infeksi akut yang tidak terlalu parah tidak terbukti mengurangi persepsian antibiotik dan tidak direkomendasikan (Smith dkk., 2021).

Prokalsitonin dapat digunakan bersama dengan temuan klinis lainnya untuk memandu penatalaksanaan pneumonia pada anak. Nilai kurang dari 0,25 ng per mL dapat secara akurat mengidentifikasi anak-anak yang berisiko lebih rendah terkena CAP akibat bakteri, yang kemungkinan besar tidak akan terbantu dengan antibiotik (Smith dkk., 2021).

d) Kultur darah

Kultur darah tidak boleh dilakukan secara rutin pada anak-anak yang tidak memiliki gejala klinis berat dan telah diimunisasi lengkap pada pasien rawat jalan. Kultur darah harus dilakukan pada pasien rawat inap, tetapi bahkan pada pasien rawat inap, patogen teridentifikasi hanya pada 2% hingga 7% anak-anak dengan CAP (Smith dkk., 2021).

2.1.7 Diagnosis Banding Pneumonia pada Anak

Diagnosis banding pneumonia meliputi infeksi saluran pernapasan atas dan bawah, kondisi paru yang menular dan tidak menular, serta kelainan jantung dan pembuluh darah. Merumuskan diagnosis banding harus bergantung pada anamnesis terfokus yang disesuaikan dengan usia pasien, komorbiditas yang mendasari, dan pemeriksaan fisik (Popovsky & Florin, 2022).

Riwayat harus difokuskan pada durasi dan kualitas batuk (misalnya, batuk spasmodik, malam hari, menggonggong), adanya demam, riwayat tersedak, dan riwayat gangguan pernapasan. Riwayat asma atau atopi pada pasien dan keluarga juga penting untuk membedakan asma dengan pneumonia atau untuk memberikan terapi yang ditargetkan untuk penyakit saluran napas reaktif, jika perlu. Kontak

yang sakit, status imunisasi (terutama vaksin influenza, pertusis, Haemophilus influenza Tipe B dan vaksin konjugat pneumokokus), perjalanan yang baru dilakukan, dan setiap pajanan terhadap hewan atau lingkungan dapat memberikan petunjuk diagnostik yang penting (Popovsky & Florin, 2022).

Batuk adalah gejala pneumonia yang sering terjadi dan tidak spesifik dan memiliki diagnosis banding yang luas. Batuk pada bayi yang berhubungan dengan kenaikan berat badan yang buruk, sianosis, atau berkeringat saat menyusui harus segera dievaluasi untuk mengetahui adanya lesi jantung bawaan. Batuk paroksismal, batuk dengan perubahan warna atau apnea menimbulkan kecurigaan adanya pertusis pada bayi. Pada bayi dan balita yang lebih tua (biasanya usia 6 bulan hingga 3 tahun), batuk menggonggong yang disertai demam dan tangisan atau suara serak dengan atau tanpa suara mengi harus menimbulkan kecurigaan terhadap croup (Popovsky & Florin, 2022).

Temuan saluran pernapasan bagian bawah umumnya tidak ditemukan pada pemeriksaan. Batuk berbunyi atau stridor yang berulang harus membuat dokter mempertimbangkan lesi anatomis, seperti cincin pembuluh darah atau selempang, yang merupakan predisposisi kompresi trakea. Anak-anak dengan riwayat episode tersedak yang diikuti dengan batuk, demam, atau temuan fokal pada pemeriksaan paru mungkin telah menghirup benda asing. Mengi fokal juga dapat menyertai kejadian aspirasi. Demam dapat terjadi pada penyakit saluran pernapasan atas dan bawah dan tidak spesifik untuk pneumonia. Batuk di malam hari, terutama bila dikaitkan dengan mengi atau tanda-tanda pada pemeriksaan rinitis alergi (alergi yang bersin, hidung meler, *cobblestone* pada orofaring) lebih khas untuk etiologi alergi atau penyakit saluran napas reaktif yang mendasari atau asma (Popovsky & Florin, 2022).

Nyeri perut dan muntah memiliki diagnosis banding yang luas, tetapi pneumonia harus dipertimbangkan karena kemampuan pneumonia basilar atau efusi untuk mengiritasi dermatom T9 yang terletak di antara

paru-paru dan paru. Dengan demikian, pneumonia lobus bawah dapat meniru radang usus buntu, misalnya. Pneumonia yang kurang umum termasuk *collagen vascular diseases* (lupus eritematosus sistemik, skleroderma, artritis reumatoid), kelainan paru bawaan, keganasan, gagal jantung, perdarahan paru, sarkoidosis, emboli paru, atau iritasi lingkungan (Popovsky & Florin, 2022).

Pada anak-anak dengan pneumonia berulang, terutama yang tidak teridentifikasi patogennya, klinisi harus mempertimbangkan defisiensi imun yang mendasarinya (mis, imunodefisiensi variabel yang umum, penyakit granulomatosa kronis), fibrosis kistik atau kelainan paru bawaan. Fibrosis kistik juga harus dipertimbangkan jika terdapat kegagalan tumbuh kembang, gejala malabsorpsi (tinja berminyak), konstipasi parah atau obstruksi usus, atau jika terdapat riwayat keluarga yang positif. Pneumonia berulang dalam lobus yang sama harus segera diselidiki untuk mengetahui adanya kelainan anatomi (Popovsky & Florin, 2022).

2.1.8 Klasifikasi Pneumonia pada Anak

Klasifikasi derajat berat pneumonia pada anak dapat dilihat pada tabel di bawah ini

Tabel 2. Klasifikasi derajat berat *community-acquired pneumonia* pada anak (Dean dkk., 2021)

	Ringan	Sedang	Berat
Status perawatan	Rawat jalan	Rawat inap selain di ICU	Perawatan di ICU
Dukungan respirasi			
Durasi suplemental oksigen	<4 jam	>4 jam	
Ventilasi	-	-	Ventilasi tekanan positif non invasive Intubasi/tekanan ventilasi positif invasive Oscillator
Kegagalan organ	-	-	Kegagalan multiorgan

	Ringan	Sedang	Berat
Kardiopulmoner	-	-	Resusitasi kardiopulmoner Oksigenasi membran ekstrakorporeal
Status cairan	-	Memerlukan cairan intravena	Pengobatan vasoaktif
Abnormalitas parameter kimia	-	Terjadi ketidakseimbangan elektrolit	25% memerlukan cairan dekstrosa untuk tatalaksana hipoglikemia
Penggunaan antibiotic	-	Antibiotic intravena selama 1 – 5 hari Perubahan kelas antibiotic intravena Demam persisten setelah pemberian antibiotic selama 48 – 72 jam	-
Sepsis	-	Sepsis (kriteria SIRS + infeksi) tanpa sepsis berat atau syok sepsis	Sepsis berat atau syok septik
Intervensi invasive	-	Drainase pleura atau <i>chest tube</i> Cairan bening non purulent pada drainase	>1 <i>chest tube</i> Pembedahan torakoskopik Membutuhkan <i>bronchoalveolar lavage</i>

Tabel 3. Klasifikasi Derajat Berat *community-acquired pneumonia* berdasarkan Parameter Klinis (Dean dkk., 2021)

	Ringan	Sedang	Berat
Kebutuhan oksigen			
Saturasi oksigen dengan oksigen ruangan	≥92%	85 – 91%	< 80%
Saturasi oksigen dengan suplementasi oksigen	-	1 – 5 L oksigen melalui nasal kanul untuk mempertahankan SpO2 >90%	- SpO2 <85% dengan pemberian ≥ 5 L oksigen - Setidaknya 5 – 10 L oksigen melalui

	Ringan	Sedang	Berat
		• Memerlukan suplementasi oksigen	nasal kanul atau <i>face mask</i> untuk mempertahankan SpO2 >90% • PaO2/FiO2 <250 • Desaturase oksihemoglobin tidak berespon terhadap suplementasi oksigen
Sianosis	Tidak	Tidak	Ya
Respiratory Rate melalui ASI			
0-2 bulan	21- 60	>60	≤20
2-12 bulan	21-50	51-80	≤20 dan >80
1-5 tahun	21-40	51-80	
5-10 tahun	10-40	41-50	<10 dan >80
>10 tahun	10-20	-	<10 dan >60 <10 dan >40
Dukungan respirasi	-	Nasal kanul <i>high flow</i>	BiPAP/CPAP atau ventilasi mekanik
Hidrasi, perfusi dan sirkulasi			
Toleransi terhadap asupan enteral	Ya	Tidak	-
Tekanan darah	Normal	-	• Hipotensi • Menggunakan obat-obatan vasoaktif
Perfusi	Normal	Buruk CRT >2 detik	• Buruk meskipun telah diberikan rehidrasi intravena • Pengobatan vasoaktif diperlukan untuk obat rumatan
Dehidrasi	Ringan	Sedang berat Tidak ada output urin dalam 12 – 24 jam	-
Kebutuhan cairan	-	≥ 1 cairan intravena bolus pada awal kedatangan	
Dyspnea atau kerja napas			

	Ringan	Sedang	Berat
Derajat berat	Tidak ada dispnea atau peningkatan usaha napas ringan	Peningkatan usaha napas sedang atau berat	Fatigue, kelelahan Tidak dapat berbicara Dyspneu yang memerlukan ventilasi non invasive dengan tekanan positif
Lokasi retraksi	-	Subcostal Intercostal Supraclavicular Costae posterior	-
Status mental	Normal	Irritable namun sadar	Terganggu Letargis Penurunan sadar Kejang
Temperatur	$\geq 38\text{ C}$	35,1 – 35,9	-
Herat rate	10 – 94 th persentil berdaarkan usia Takikardia responsive terhadap penurunan temperature	$\geq 95^{\text{th}}$ persentil sesuai usia Takikardia responsive terhadap resusitasi cairan	Takikardia persisten meskipun telah diberikan $\geq 40\text{ ml/kg}$ cairan resusitasi intravena
Temuan auskultasi	Wheezing Ronkhi fokal atau diffuse	-	-
Temuan lain	-	• Tampak sakit sedang • Cemas dengan respirasi cepat • Nyeri pada dada/ nyeri pleuritic	Tampak septik Perburukan klinis yang cepat
Komorbid/ riwayat			
Usia gestasional	• 28 – 32 minggu kini • Usia >6 bulan • 32 – 35 minggu	• 28 – 32 minggu, kini usia <6 bulan • 24 – 28 minggu	-

Tabel 4. Klasifikasi Derajat Berat *community-acquired pneumonia* Berdasarkan Parameter Radiologi (Dean dkk., 2021)

	Ringan	Sedang	Berat
Efusi pleura			
	Efusi simpel kecil unilateral <10% hemithorax dengan atau tanpa layer pada posisi dekubitus	Efusi simpel unilateral 10-50% dari hemithoraks	Efusi yang menyebabkan pergeseran trakea/mediastinum
	Efusi bilateral yang kecil/hanya bercak	Efusi sederhana bilateral 10-50% dari hemithoraks	Efusi bilateral yang meliputi >50% hemithoraks
	Efusi sederhana yang tidak memerlukan intervensi bedah	Efusi sederhana yang membutuhkan drainase bedah	Empiema > 50% diameter hemithorax
Pola infiltrasi			
	Lobus tunggal atau unilateral <50% dari volume dada	Multi-lobar dengan atau tanpa penyakit perihilar	Multi-lobar dengan atau tanpa penyakit perihilar
	Semua tingkat penyakit perihilar, interstitial, atau nodular	Seluruh paru-paru putih keluar	Seluruh paru-paru putih keluar
Pneumothorax			
	Kecil unilateral atau bilateral	Unilateral atau bilateral menengah-besar	Unilateral atau bilateral menengah-besar
		Tension	Tension
Komplikasi			
	-	Berbagai ukuran abses paru	Emboli septik Pneumonia nekrosis atau kavitas
	-	Pneumomediastinum	Pneumopericardium - Fistula bronkopleura

Menurut WHO CAP dapat dikategorikan menjadi CAP berat dan CAP tidak berat. Kriteria CAP berat dan CAP berdasarkan kriteria WHO 2013 dapat dilihat pada tabel: (WHO, 2013)

Tabel 5. Klasifikasi CAP pada anak.

CAP berat	Ditemukan salah satu dari gejala dan tanda di bawah: • Saturasi oksigen <90% • Sianosis pada bibir • Gawat napas berat • Tidak dapat minum/menyusui sama sekali, sering dimuntahkan • Penurunan kesadaran • kejang
CAP	Ditemukan gejala dan tanda di bawah ini: • Retraksi dada bagian bawah atau • Napas cepat (laju napas ≥ 50 kali/menit jika usia >1 – 11 bulan; dan ≥ 40 kali per menit jika usia 12 – 59 bulan) • Tidak ada gejala pnemonia berat di atas

2.1.9 Tatalaksana Pnemonia pada Anak

Pasien pnemonia mempunyai indikasi untuk perawatan di rumah sakit. Sesak yang terjadi harus ditangani dengan segera. Pnemonia pada bayi di bawah 2 bulan biasanya menunjukkan gejala yang cukup berat. Tata laksana pasien meliputi terapi suportif dan terapi etiologik.

4.1.9.1 Terapi Suportif

Terapi suportif berupa pemberian makanan atau cairan sesuai kebutuhan serta koreksi asam-basa dan elektrolit sesuai kebutuhan. Terapi oksigen diberikan secara rutin. Jika penyakitnya berat dan sarana tersedia, alat bantu napas mungkin diperlukan terutama dalam 24-48 jam pertama (Smith dkk., 2021).

4.1.9.2 Terapi etiologik

Pada anak 60%-90% etiologi CAP adalah virus; oleh karena itu, manajemen konservatif dengan perawatan simptomatik diperlukan selama perjalanan penyakit. Namun, anak-anak dengan dugaan pnemonia akibat bakteri dan virus influenza memerlukan terapi antimikroba empiris selama presentasi awal. *Pediatric Infectious Disease Society dan Infectious Disease Society of America (IDSA)* di Amerika Serikat merekomendasikan amoksisilin atau ampisilin untuk anak-anak dengan dugaan pnemonia bakteri piogenik, azitromisin untuk anak-anak dengan

dugaan pnemonia atipikal, dan oseltamivir atau zanamivir untuk anak-anak dengan dugaan pnemonia influenza (Yun, 2024).

Idealnya tata laksana pnemonia sesuai dengan kuman penyebabnya. Namun karena berbagai kendala diagnostik etiologi, untuk semua pasien pnemonia diberikan antibiotik secara empiris (Tabel 2). Pnemonia viral seharusnya tidak diberikan antibiotik, namun pasien dapat diberi antibiotik apabila terdapat kesulitan membedakan infeksi virus dengan bakteri; di samping kemungkinan infeksi bakteri sekunder tidak dapat disingkirkan (Yun, 2024).

Secara umum pengobatan antibiotik untuk pnemonia diberikan dalam 5-10 hari, namun dapat sampai 14 hari. Pedoman lain pemberian antibiotik sampai 2-3 hari bebas demam. Anak-anak yang tidak merespons terapi awal setelah 48 hingga 72 jam harus menjalani penilaian ulang klinis terhadap tingkat keparahan penyakit dan kemajuan yang diantisipasi untuk menentukan tingkat perawatan (Smith dkk., 2021)

Pasien yang dirawat di rumah sakit karena CAP umumnya memerlukan pengobatan parenteral. Terapi spektrum sempit lebih direkomendasikan terapi spektrum luas (Tabel 5). Pada anak di bawah usia 1 bulan, ampicilin dan aminoglikosida atau ampicilin dan sefotaksim direkomendasikan. Pada anak usia 1-3 bulan, monoterapi ampicilin atau sefotaksim mungkin sesuai. Makrolida harus ditambahkan bila dicurigai adanya *Bordetella pertusis* atau *Chlamydia trachomatis*. Ampicilin adalah antibiotik lini pertama pada semua anak yang diimunisasi di atas usia 3 bulan dengan pnemonia tanpa komplikasi. Beberapa penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan hasil klinis antara anak-anak yang diobati dengan spektrum sempit (yaitu ampicilin) dibandingkan dengan antibiotik spektrum luas (Popovsky & Florin, 2022; Yun, 2024).

Untuk anak-anak dengan penyakit kritis (yaitu, mereka yang dirawat di unit perawatan intensif), mereka yang tidak diimunisasi atau tidak diimunisasi secara lengkap, atau di daerah dengan resistensi

pneumokokus yang tinggi terhadap penisilin, sefalosporin generasi ketiga (misalnya, seftriakson) direkomendasikan. Jika ada kecurigaan terhadap patogen atipikal atau jika pasien tidak membaik dengan rejimen antibiotik yang disebutkan di atas, makrolida dapat ditambahkan ke dalam terapi beta-laktam. Pada anak yang sakit kritis dengan sepsis atau empiema, vankomisin juga harus ditambahkan. Terapi antivirus harus dimulai pada pasien dengan CAP sedang hingga berat dalam keadaan wabah influenza lokal atau jika presentasinya konsisten dengan influenza (Popovsky & Florin, 2022; Yun, 2024).

Tabel 6. Terapi antibiotik untuk pengobatan empiris pnemonia yang didapat dari komunitas anak (Popovsky & Florin, 2022).

Usia	Pnemonia bakterial	Pnemonia Atipikal
Terapi rawat jalan 3 bulan hingga < 5 tahun	Rekomendasi: amoksisilin Alternatif: amoksisilin/ klavulanat	Rekomendasi: azitromisin Alternatif: klaritromisin, eritromisin
5-17 tahun	Rekomendasi: amoksisilin Alternatif: amoksisilin/ klavulanat	Rekomendasi: azitromisin Alternatif: klaritromisin, eritromisin. Doksisisiklin jika > 7 tahun
Terapi rawat inap 3 bulan hingga 17 tahun, diimunisasi terhadap Haemophilus influenzae tipe B dan Streptococcus pneumoniae; resistensi pneumokokus lokal minimal terhadap penisilin	Rekomendasi: ampicilin atau penisilin G Alternatif: ceftriaxone atau cefotaxime; tambahkan klindamisin atau vankomisin untuk MRSA yang dicurigai	Rekomendasi: Azitromisin dengan β -laktam Alternatif: klaritromisin atau eritromisin. Doksisisiklin untuk anak berusia > 7 tahun.
3 bulan hingga 17 tahun, tidak diimunisasi lengkap terhadap Haemophilus influenzae tipe B	Rekomendasi: seftriakson atau sefotaksim Alternatif: levofloksasin Tambahkan vankomisin atau klindamisin untuk MRSA yang dicurigai	Rekomendasi: Azitromisin dengan β -laktam Alternatif: klaritromisin atau eritromisin. Doksisisiklin untuk anak > 7 tahun

Usia	Pneumonia bakterial	Pneumonia Atipikal
dan <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; resistensi pneumokokus lokal yang signifikan terhadap penisilin		

Parameter Laboratorium pada *Community-Acquired Pneumonia*

Meskipun pneumonia dapat disebabkan oleh bakteri atau virus, hanya 5% dari pneumonia bakteri yang bersifat bakteremik dan dapat disebut sebagai pneumonia "piogenik". Oleh karena itu, terdapat dilema diagnostik dalam membedakan pneumonia virus dan bakteri yang telah mengarah pada penyelidikan peran berbagai biomarker untuk tujuan ini (K. K. Yadav & Awasthi, 2023).

Metode yang mudah dilakukan untuk diagnosis infeksi dan respons pengobatan adalah penggunaan biomarker. Biomarker ini meliputi lekosit, protein C-reaktif (CRP), laktat, interleukin 6, dan prokalsitonin (Erixon dkk., 2020; Nikzad dkk., 2021; Sartori dkk., 2021). C-reactive protein (CRP) dan prokalsitonin (PCT) adalah biomarker yang paling banyak digunakan pada pneumonia. Interleukin 6 (IL-6) dan presepsin juga telah menjadi sasaran penelitian (K. K. Yadav & Awasthi, 2023).

2.1.10 Jumlah Lekosit

Beberapa penelitian melaporkan bahwa 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) (Julianti dkk., 2023).

4.1.10.1 Biokimia dan Sintesis

Reaksi akibat inflamasi parenkim paru menyebabkan respon tubuh untuk melawan patogen, selain merangsang pengeluaran sitokin proinflamasi. Bagian paru yang terkena akan mengalami konsolidasi

karena terjadi sekukan sel PMN, fibrin, eritrosit, cairan udem, dan dapat ditemukan kuman di alveoli. Jumlah lekosit akan meningkat terutama sel PMN akibat inflamasi parenkim paru. Lekositosis akan terjadi terutama pada pnemonia yang disebabkan oleh bakteri (Julianti dkk., 2023; Pramana & Subanada, 2018).

Lekositosis merupakan respon inflamasi sistemik terhadap infeksi akibat rangsangan sitokin proinflamasi serta adanya endotoksinemia. Neutrofil adalah salah satu jenis lekosit yang jumlahnya meningkat pada pnemonia (Julianti dkk., 2023; Pramana & Subanada, 2018). *Absolute Neutrophil Count* (ANC) adalah pengukuran jumlah neutrofil dalam darah per mikroliter, yang merupakan komponen penting dalam sistem imun tubuh. Peningkatan ANC biasanya terjadi sebagai respons terhadap infeksi atau inflamasi, sementara penurunan ANC bisa menunjukkan kondisi imunodefisiensi atau dampak sampingan dari pengobatan tertentu (Domon & Terao, 2021; Murakami dkk., 2022).

Dalam konteks pnemonia, ANC dapat berfungsi sebagai indikator untuk mengevaluasi tingkat keparahan infeksi. Peningkatan jumlah neutrofil (dan dengan demikian ANC) menunjukkan adanya reaksi inflamasi yang kuat, sering kali berhubungan dengan infeksi bakteri yang lebih berat (Domon & Terao, 2021; Murakami dkk., 2022). Pada penelitian (Ning dkk., 2016) neutrofil dan lekosit didapatkan lebih tinggi dibandingkan kontrol ($p=0.000$). Neutrofil dilepaskan terutama untuk melawan patogen dengan cara fagositosis yang dilakukan pada lokasi peradangan. Hal ini mengakibatkan aktivasi kaskade inflamasi berlebihan sehingga pengeluaran sitokin proinflamasi serta kerusakan jaringan paru yang terjadi juga berlebihan (Julianti dkk., 2023; Pramana & Subanada, 2018). Selain neutrofil, limfosit juga dapat meningkat pada pasien dengan pnemonia. Hal ini sejalan dengan teori yang menyebutkan bahwa neutrofil. Limfosit dan monosit berhubungan dengan infeksi dan inflamasi sistemik. Pada penelitian disebutkan bahwa persentase limfosit meningkat signifikan ($p<0.05$) pada pasien dengan CAP dibandingkan dengan kontrol. Selain itu, rasio *neutrophil-to-lymphocyte* (NLR) juga dikatakan dapat

meningkat pada pasien dengan pneumonia karena adanya inflamasi sistemik (Najm dkk., 2022; Setyoningrum, Lestari, Sari, Visuddho, dkk., 2024).

4.1.10.2 Cut-off Lekosit

Pemeriksaan laboratorium mungkin membantu dalam memperkirakan kuman penyebab. Lekositosis hingga $>15.000/\mu\text{l}$ seringkali dijumpai. Dominasi neutrofil pada hitung jenis atau adanya pergeseran ke kiri menunjukkan bakteri sebagai penyebab. Lekosit $>30.000/\mu\text{l}$ dengan dominasi neutrofil mengarah ke pneumonia streptokokus. Meskipun hitung darah lengkap dapat membantu mengidentifikasi komplikasi pada pneumonia berat, ketergantungan pada jumlah lekosit untuk membantu memandu keputusan manajemen tidak dianjurkan (Williams dkk., 2015). Pada (Dean dkk., 2021) juga disebutkan bahwa *absolute neutrophil count* (ANC) 300 hingga 1000 sel/ mm^3 mengindikasikan penyakit sedang, dan kurang dari 300 sel/ mm^3 mengindikasikan penyakit berat.

2.1.11 C-Reactive Protein (CRP)

Protein C-reaktif adalah protein fase akut yang disintesis oleh hati sebagai respons terhadap sejumlah rangsangan yang melibatkan kerusakan jaringan. Interleukin-6 dan sitokin lain seperti TNF, IL-1 dan *transforming growth factor* (TGF) juga terlibat dalam produksi CRP. Sejumlah kondisi merangsang sintesis CRP termasuk infark paru, inflamasi, dan neoplasia meskipun infeksi bakteri merupakan rangsangan yang paling kuat yang menyebabkan peningkatan kadar CRP serum dalam beberapa jam (Sproston & Ashworth, 2018).

Sensitivitas CRP untuk diagnosis pneumonia tidak signifikan dan puncak plasmanya tidak dapat menunjukkan tingkat keparahan infeksi dan peradangan. Selain itu, dapat meningkat pada beberapa trauma atau penyakit lain (Erixon dkk., 2020; Nikzad dkk., 2021; Sartori dkk., 2021).

4.1.11.1 Biokimia dan Sintesis

C-Reactive Protein merupakan suatu reaktan fase akut berukuran 23kDa, dihasilkan oleh hati yang dikontrol oleh Interleukin-6 (IL-6), dan mempunyai waktu paruh yang panjang (18-20) jam. Sebagai respons terhadap sitokin, terutama IL-6, yang diproduksi di lokasi infeksi, sintesis CRP dengan cepat meningkat di hati. Dengan demikian, dibandingkan dengan demam dan leukositosis, CRP adalah biomarker yang lebih unggul untuk infeksi piogenik tetapi sekresinya dimulai relatif terlambat, dalam 4-6 jam, dan mencapai puncaknya pada 36-50 jam, dan oleh karena itu CRP tidak dapat digunakan untuk deteksi dini pneumonia piogenik (Marzony dkk., 2020; K. K. Yadav & Awasthi, 2023).

4.1.11.2 Cut-off CRP

Individu tanpa inflamasi biasanya memiliki kadar CRP <1 mg/L, dan kadar CRP bisa meningkat sampai 100 kali lipat kadar normal pada kasus inflamasi akut seperti infeksi, trauma, dan pembedahan. Tingkat CRP >30 mg/L memiliki sensitivitas 90% tetapi spesifisitas <25% dan batas >300 mg/L memiliki spesifisitas 90% tetapi sensitivitas hanya sekitar 30% untuk pneumonia piogenik. Untuk membedakan antara bakteri dan virus, baik CRP maupun PCT serupa tetapi untuk mendeteksi tingkat keparahan, prognosis dan panduan penggunaan antibiotik, PCT lebih baik daripada CRP. Alih-alih menggunakan batas tetap tingkat PCT, penurunan dari tingkat awal dapat digunakan untuk menentukan kapan harus menghentikan penggunaan antibiotik sama sekali atau untuk mengurangi penggunaannya secara bertahap. (Marzony dkk., 2020; K. K. Yadav & Awasthi, 2023).

2.1.12 Prokalsitonin

PCT biasanya tidak terdeteksi pada individu yang sehat. Ekspresi dan sekresi PCT distimulasi pada kondisi inflamasi dan infeksi, tetapi tingkat sirkulasi secara khusus meningkat pada infeksi bakteri yang parah, sepsis, dan disfungsi beberapa organ. Berdasarkan laporan, Prokalsitonin (PCT) adalah uji laboratorium paling akurat untuk infeksi bakteri dengan sensitivitas 89% dan spesifisitas 94%. Meskipun pelepasan PCT tidak spesifik untuk organ tertentu, konsentrasinya telah terbukti dapat

digunakan untuk mendiagnosis dan memandu terapi antibiotik (inisiasi dan penghentian) pada infeksi saluran pernapasan bagian bawah, pneumonia, dan sepsis (Erixon dkk., 2020; Nikzad dkk., 2021; Sartori dkk., 2021).

Kadar PCT yang lebih tinggi juga dikaitkan dengan peningkatan keparahan. Sehingga, PCT mungkin berguna dalam membantu dokter mengevaluasi tingkat keparahan pneumonia. Prokalsitonin memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan CRP dalam mengidentifikasi adanya infeksi. Prokalsitonin memiliki sensitivitas (92% vs 86%) dan spesifisitas (73% vs 70%) lebih tinggi dibandingkan CRP untuk membedakan infeksi bakteri dengan infeksi virus (Erixon dkk., 2020; Nikzad dkk., 2021; Sartori dkk., 2021).

4.1.12.1 Biokimia dan Sintesis

PCT adalah prohormon kalsitonin. Segera, setelah infeksi bakteri, gen CALC-1 diregulasi yang merangsang makrofag dan monosit untuk menghasilkan PCT dalam jumlah besar. Prokalsitonin diketahui juga disekresikan dari sel hematopoietik, parenkim paru, atau hati oleh sitokin proinflamasi (IL-1, IL-8, dan TNF- α) pasca infeksi bakteri. Karena perilaku seperti sitokin, peningkatan PCT segera terjadi dan terdeteksi dalam 2-3 jam, dengan puncaknya pada 6 jam. Keterbatasannya adalah nilai diagnostik dan prediktif PCT menurun pada sepsis berat dan pada infeksi lokal, seperti empiema (Shah dkk., 2017; K. K. Yadav & Awasthi, 2023).

4.1.12.2 Cut-off Prokalsitonin

Cut-off point prokalsitonin 1 $\mu\text{g/L}$ didapatkan lebih sensitif dan spesifik dibandingkan CRP (cut-off point 20 mg/L), IL-6, ataupun jumlah leukosit dalam membedakan infeksi bakteri dengan virus. Prokalsitonin dengan cut-off point 0,25 $\mu\text{g/L}$ disebutkan mempunyai keakuratan diagnosis lebih tinggi dibandingkan CRP dan jumlah leukosit total dapat membedakan pneumonia komunitas dari penyebab noninfeksi. Penelitian berbeda menunjukkan PCT 0,25 ng/ml memiliki sensitivitas 90% dan

hanya 25% spesifisitas, sedangkan nilai 20 ng/ml memiliki spesifisitas 90% dan sensitivitas 30% untuk pneumonia piogenik dalam tinjauan sistematis (Sharma dkk., 2024; K. K. Yadav & Awasthi, 2023).

Jumlah Lekosit pada Community Acquired Pneumonia

Jumlah lekosit sering digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan pneumonia, namun merupakan prediktor yang lemah. Diketahui juga bahwa leukopenia berhubungan dengan mortalitas pada pneumonia (Dean & Florin, 2018). Pada penelitian (Setyoningrum, Lestari, Sari, & Visuddho, 2024) dikatakan bahwa jumlah lekosit yang lebih tinggi pada anak dengan CAP secara signifikan didapatkan pada pasien dengan komplikasi, seperti pneumothoraks dan sepsis.

Penelitian secara konsisten menunjukkan bahwa lekositosis saja merupakan prediktor yang buruk untuk etiologi dan tingkat keparahan CAP (Williams dkk., 2015, 2016). Namun, (Araya dkk., 2016) menemukan bahwa leukopenia (<4000) berhubungan dengan mortalitas (OR, 6,5; 95% CI, 2,7-15,6). Hitung lekosit pada CAP pada pedoman oleh *The Pediatric Infectious Diseases Society/Infectious Diseases Society of America* (PIDS/IDSA) hanya boleh digunakan pada CAP yang berat untuk mengevaluasi komplikasi yang parah seperti *hemolytic-uremic syndrome* (HUS) (Dean & Florin, 2018).

Parameter lekosit saja merupakan parameter yang buruk untuk menilai apakah infeksi yang dialami merupakan jenis CAP bakterial dan viral pada anak. Namun jika dikombinasikan dengan parameter lain, jumlah lekosit dapat membantu dalam menentukan jenis infeksi yang terjadi pada CAP. Selain itu lekosit yang tinggi juga diketahui berhubungan dengan luaran pasien yang mengalami CAP (Fiquidianto dkk., 2024).

Kadar C-Reactive Protein pada Community Acquired Pneumonia

Community Acquired Pneumonia menimbulkan respons inflamasi yang kuat, baik secara lokal maupun sistemik dengan pelepasan sitokin kemotaktik ke dalam sirkulasi perifer. CRP telah terbukti

membantu dalam membedakan pneumonia bakteri dan virus (Sproston & Ashworth, 2018).

Peningkatan kadar CRP hampir tidak spesifik dan tidak berkorelasi langsung dengan tingkat keparahan penyakit. Pengukuran kadar CRP serum direkomendasikan sebagai penanda, yang mengindikasikan kegagalan pengobatan pada CAP. Kadar CRP kurang dari 10 mg/L pada pasien dengan CAP tidak lazim dan dapat digunakan untuk menyingkirkan diagnosis. $\text{CRP} \geq 100 \text{ mg/L}$ memastikan diagnosis CAP. Hal ini juga dikaitkan dengan mortalitas 30 hari dan dapat meningkatkan kebutuhan akan ventilasi mekanis atau dukungan vasopressor, yang semuanya terkait dengan CAP berat (Malek dkk., 2019).

Beberapa penelitian dikutip oleh (Marzony dkk., 2020) menunjukkan CRP sebagai marker respons inflamasi yang baik dalam memprediksi pneumonia karena virus atau bakteri. Diketahui bahwa kadar CRP tinggi membantu dalam diagnosis pneumonia bakteri, sekunder terhadap aspirasi. Disamping itu, pneumonia yang disebabkan oleh *S. pneumonia*, khususnya saat bakterimia, berhubungan dengan respons sistemik tubuh (kadar IL-6 dan CRP yang lebih tinggi) dibandingkan penyebab yang lain (*M. pneumonia* dan virus). Namun hasil ini tidak konsisten pada setiap penelitian, terkadang didapatkan pemeriksaan kadar CRP bukanlah metode yang adekuat untuk membedakan infeksi bakteri atau non bakteri, walaupun kadar yang rendah tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi bakteri pada anak. Oleh karena itu, kadar CRP akan lebih akurat untuk menilai prognosis dan luaran pasien dengan CAP (Malek dkk., 2019).

Kadar Prokalsitonin pada Community Acquired Pneumonia

Prokalsitonin, prekursor kalsitonin, merupakan biomarker potensial utama untuk stratifikasi risiko pada pneumonia (Sartori dkk., 2021). Penanda ini adalah prekursor kalsitonin dan diproduksi di sel neuroendokrin tiroid dan paru-paru di bawah homeostasis normal. Selama infeksi bakteri yang serius, transkripsi gen PCT diregulasi, menyebabkan

peningkatan beberapa ribu kali lipat dalam jumlah PCT yang diproduksi di dalam tubuh. Infeksi ringan, belum terbukti meningkatkan kadar serum PCT. Penelitian pada orang dewasa dengan pnemonia menunjukkan bahwa kalsitonin memberikan informasi prognostik yang berguna secara independen dan bersamaan dengan alat prognostik yang ada (Erixon dkk., 2020).

Pada penelitian (Ratageri dkk., 2022) ditemukan bahwa PCT ($> 0,5$ ng/mL) terkait dengan pnemonia berdasarkan kelainan serta konsolidasi pada radiografi dada (standar emas diagnosis pnemonia). Namun, PCT tidak secara signifikan terkait dengan kriteria WHO yang ada untuk pnemonia klinis. Selain itu PCT dapat berguna untuk menentukan tingkat keparahan pnemonia pada anak. PCT umumnya lebih tinggi pada anak-anak dengan pnemonia berat dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami pnemonia berat. PCT juga meningkat pada anak dengan pnemonia lobar dibandingkan dengan anak bronkopnemonia . Pada anak dengan pnemonia yang disertai efusi pleura, PCT juga akan lebih meningkat, dengan cutt off ≥ 1.0 ng/ml (Ratageri dkk., 2022).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membedakan infeksi bakteri dan virus dengan menggunakan biomarker PCT dengan berbagai nilai cut off (Pinto dkk., 2022; Ratageri dkk., 2022). Namun dari penelitian tersebut didapatkan bahwa PCT memiliki keterbatasan dalam membedakan pnemonia yang disebabkan oleh virus dan bakteri. Maka dari itu, penggunaan PCT untuk membedakan etiologi patogen pnemonia pada anak tidak dianjurkan.

Vitamin C

2.1.13 Definisi

Vitamin C merupakan salah satu jenis antioksidan. Antioksidan dapat mengurangi kerusakan oksidatif jaringan dan respons inflamasi cepat dengan memengaruhi gen aktivasinya. Vitamin C dikenal sebagai asam L-askorbat karena diamati sebagai faktor yang dibutuhkan untuk pengobatan penyakit kudis (dalam bahasa Latin scorbutus, oleh karena

itu, "a-scorbutus"). Karena istilah "vitamin A yang larut dalam lemak" dan "vitamin B yang larut dalam air" sudah digunakan, maka istilah vitamin C diciptakan. Secara umum, istilah ini juga mencakup bentuk teroksidasinya, asam L-dehidroaskorbat, yang dapat dengan mudah diubah menjadi asam L-askorbat dalam tubuh manusia (Doseděl dkk., 2021; Nikzad dkk., 2021).

2.1.14 Sumber Vitamin C

Kandungan vitamin C dalam berbagai makanan, secara umum, relatif tinggi (10-100 mg/100 g).. Hal ini mungkin terkait dengan fakta bahwa vitamin C terbentuk dari gula, yang merupakan senyawa umum dalam organisme yang berbeda. Sejauh ini, sintesis vitamin C didokumentasikan pada semua spesies tanaman, termasuk ganggang dan protista fotosintetik (Doseděl dkk., 2021).

Saat ini, sebagian besar asupan vitamin C harian berasal dari buah-buahan dan sayuran, yang kebanyakan tersedia sepanjang tahun. Sebagian besar juga diperoleh dari kentang dan minuman ringan, termasuk jus. Meskipun sebagian besar vertebrata dapat mensintesis vitamin C, sumber hewani tidak berkontribusi banyak terhadap asupan karena kandungan vitamin C di dalamnya umumnya rendah, kecuali hati dari hewan ternak, yang biasanya dikonsumsi dalam jumlah sedikit, dan beberapa telur ikan. Selain tumbuhan dan hewan, jamur juga mampu melakukan biosintesis vitamin C. Namun, kandungannya pada jamur liar dan jamur yang dibudidayakan umumnya sangat rendah (Doseděl dkk., 2021).

Tabel 7. Kandungan vitamin C dalam buah-buahan, sayuran, dan tanaman obat pilihan (Doseděl dkk., 2021).

Nama Ilmiah	Nama Vernakular	Kandungan Vitamin C
Buah		
<i>Terminalia ferdinandiana</i>	Plum Kakadu	1360–22,490 ^b
<i>Myrciaria dubia</i>	Camu-camu	850–5000 ^a
<i>Malpigia emarginata</i>	Cherry Acerola	820–4023 ^a
<i>Averrhoa bilimbi</i>	Belimbing wuluh	2698 ^c
<i>Averrhoa carambola</i>	Belimbing	1626 ^c

Nama Ilmiah	Nama Vernakular	Kandungan Vitamin C
<i>Psidium guajava</i>	Jambu biji	89–980 ^a
<i>Anacardium occidentale</i>	Jambu mete	555 ^a
<i>Phyllanthus emblica</i>	Emblic/buah malaka	469 ^a
<i>Ribes nigrum</i>	Black currant/ kismis hitam	148–310 ^a 60–250 ^d
<i>Actinidia deliciosa</i>	Kiwi	60–78 ^a
<i>Fragaria virginiana</i>	Strawberi	65 ^a
<i>Citrus x sinensis</i>	Jeruk	41–58 ^a
<i>Citrus limon</i>	Lemon	30 d31 ^a
<i>Citrus reticulata</i>	Jeruk mandarin	27 ^a
<i>Malus domestica</i>	Apel	11–35 ^a
<i>Pyrus communis</i>	Pear	7–29 ^a
Sayur		
<i>Brassica oleracea</i>	Brokoli	25–130 ^a
<i>Brassica oleracea</i> var. <i>acephala</i>	Kale	51–120 ^a
<i>Capsicum annuum</i>	Cabai merah	107–154 ^a
<i>Solanum tuberosum</i>	Kentang	8–30 ^a
<i>Solanum lycopersicum</i>	Tomat	9–17 ^a
Sayur fermentasi		
<i>Brassica oleracea</i> var. <i>capitata</i>	Kubis	103–277 ^b
Tanaman medis dan herbal		
<i>Hippophaë rhamnoides</i>	Sea buckthorn	70–1320 ^d
<i>Rosa canina</i>	Rosehip	40–360 ^a
<i>Coriandrum sativum</i>	Ketumbar	48–98 ^a
<i>Allium schoenoprasum</i>	Daun bawang	93 ^a
<i>Petroselinum crispum</i>	Parsley	59 ^a

^a mg/100 g, ^b berat segar, ^c berat kering, ^d mg/100 mL jus.

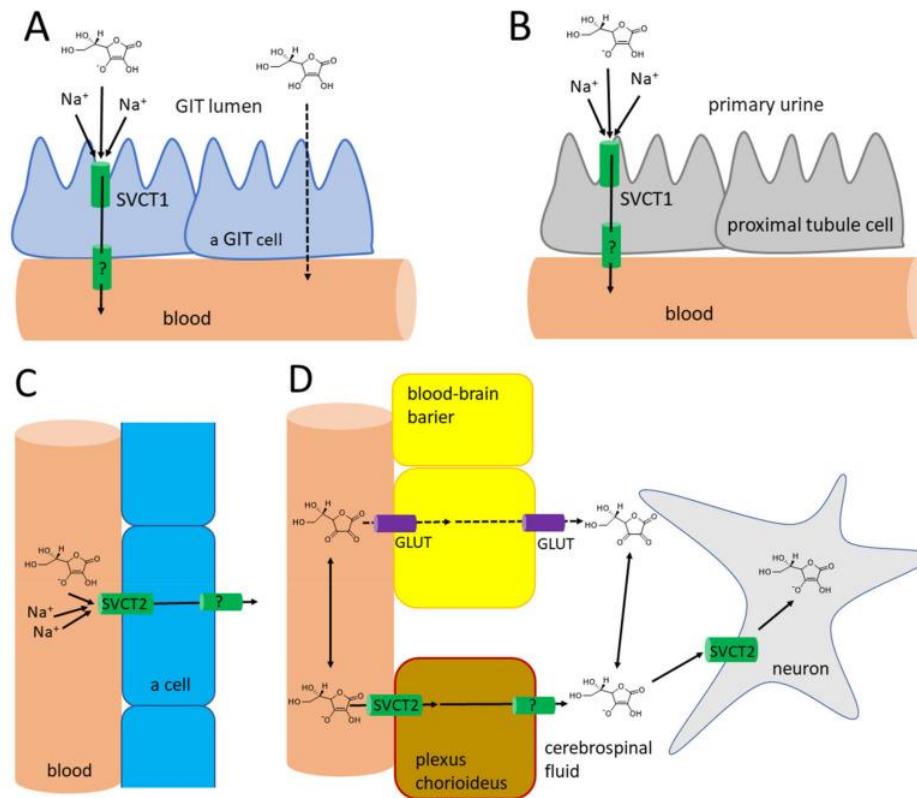
2.1.15 Penyerapan dan Metabolisme Vitamin C

Penyerapan vitamin C sebagian besar terjadi di ileum distal. Pengangkutan ke enterosit dimediasi oleh SVCT1 (*sodium-dependent vitamin C transporter 1*, pembawa zat terlarut dari family *ascorbate transporters*, SLC23A1, Gambar 2A). Pada ileum distal, penyerapan askorbat dimediasi melalui SVCT1, sementara di bagian atas GIT, di mana pH lebih rendah, difusi pasif asam askorbat yang tidak terionisasi juga dapat terjadi, karena vitamin C hadir dalam bentuk tidak terionisasi pada pH rendah. Sebagai alternatif, beberapa askorbat dapat dioksidasi

di usus, diangkut sebagai DHA oleh GLUT2, dan kemudian segera direduksi (Doseděl dkk., 2021; Padayatty & Levine, 2016).

Bioavailabilitas menurun dengan meningkatnya dosis menjadi 100% pada dosis rendah 200 mg dan turun menjadi rata-rata 73% pada dosis 500 mg dan sekitar 50% pada dosis 1,25 g. Dosis yang lebih tinggi bahkan memiliki bioavailabilitas yang lebih rendah. Bentuk teroksidasi dari vitamin C, asam dehidroaskorbat, diserap sebagian besar melalui transporter glukosa, dan glukosa mengurangi penyerapan asam dehidroaskorbat. Pengeluaran asam askorbat dari sel GIT ke sirkulasi kemungkinan diperantarai oleh transporter, tetapi saat ini belum diketahui. Asam dehidroaskorbat dapat diangkut lagi melalui membran basolateral sel-sel ini oleh transporter glukosa. Secara umum, penyerapan vitamin C relatif lambat, karena kadar plasma maksimal tercapai setelah 2-4 jam (Doseděl dkk., 2021).

Kadar vitamin C berfluktuasi seiring bertambahnya usia. Kadar tertinggi terdapat pada kategori usia 6 hingga 11 tahun dan kemudian secara bertahap menurun. Namun, ada peningkatan pada populasi di atas 60 tahun pada pria dan wanita. Secara umum, wanita memiliki kadar plasma yang lebih tinggi daripada pria. Kadar plasma vitamin C jangka panjang dalam *steady-state* maksimal yang dapat dicapai dengan pemberian oral adalah 70-85 μM . Kadar plasma meningkat hingga menjadi *plateau* dengan dosis sekitar 200-400 mg setiap hari. Dosis yang lebih tinggi hanya meningkatkan kadar plasma secara minimal (Doseděl dkk., 2021).



Gambar 5. Kinetika vitamin C dalam tubuh manusia. (A): Absorpsi dalam saluran pencernaan (B): reabsorpsi vitamin C melalui tubulus proksimal ke dalam darah. (C): Distribusi vitamin C ke sebagian besar sel. (D): Distribusi vitamin C ke neuron (Doseděl dkk., 2021).

Setelah penyerapan, karena vitamin C larut dalam air, vitamin C didistribusikan dari darah ke seluruh ruang ekstraseluler. Jaringan mengakumulasi vitamin C dengan melawan gradien konsentrasi, kemungkinan besar melalui SVCT2. Konsentrasi jaringan bergantung pada konsentrasi vitamin C plasma dan cairan ekstraseluler, yang pada gilirannya bergantung pada asupan makanan vitamin C. Konsentrasi jaringan vitamin C, jauh lebih banyak daripada yang dibutuhkan untuk bertindak sebagai koenzim. Konsentrasi milimolar vitamin C intraseluler mungkin hanya berfungsi sebagai cadangan vitamin, atau mungkin memiliki fungsi lain yang tidak diketahui (Padayatty & Levine, 2016).

2.1.16 Peran Vitamin C

Vitamin C merupakan antioksidan yang secara signifikan mengurangi gejala pernapasan pada sebagian besar pasien dengan infeksi pernapasan. Bukti menunjukkan bahwa asam askorbat mungkin memiliki aktivitas anti-virus *in vivo*. Saat ini diyakini bahwa orang dengan kadar vitamin C rendah rentan terhadap infeksi dan stres oksidatif (Nikzad dkk., 2021).

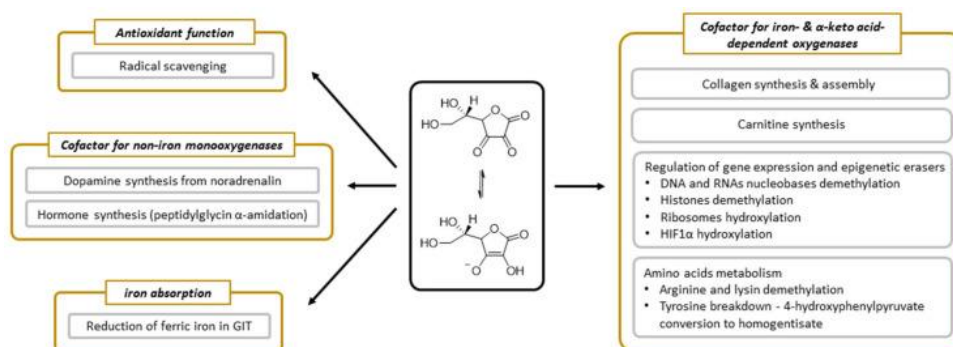
Vitamin C memiliki sejumlah aktivitas yang dapat berkontribusi pada efek modulasi kekebalan tubuh (Tabel 5). Vitamin C merupakan antioksidan yang sangat efektif, karena kemampuannya untuk menyumbangkan elektron dengan mudah, sehingga melindungi biomolekul penting (protein, lipid, karbohidrat, dan asam nukleat) dari kerusakan akibat oksidan yang dihasilkan selama metabolisme sel normal dan melalui paparan racun dan polutan (misalnya asap rokok). Vitamin C juga merupakan kofaktor untuk biosintesis dan gene regulator pada enzim monooksigenase dan dioksigenase. Vitamin ini telah lama dikenal sebagai kofaktor untuk lisil dan proil hidroksilase yang diperlukan untuk stabilisasi struktur tersier kolagen, dan merupakan kofaktor untuk dua hidroksilase yang terlibat dalam biosintesis karnitin, molekul yang diperlukan untuk pengangkutan asam lemak ke dalam mitokondria untuk menghasilkan energi metabolisme (Gambar 6) (Carr & Maggini, 2017).

Tabel 8. Peran vitamin C dalam pertahanan kekebalan tubuh (Carr & Maggini, 2017).

Sistem Kekebalan	Fungsi Vitamin C
Barrier epitel	Meningkatkan sintesis dan stabilisasi kolagen Melindungi dari kerusakan yang disebabkan oleh ROS Meningkatkan diferensiasi keratinosit dan sintesis lipid

Sistem Kekebalan	Fungsi Vitamin C
	Meningkatkan proliferasi dan migrasi fibroblas Mempercepat waktu penyembuhan luka pada pasien
Fagosit (neutrofil, makrofag)	Berperan sebagai antioksidan/donor elektron Meningkatkan motilitas/kemotaksis Meningkatkan fagositosis dan pembentukan ROS Meningkatkan pembunuhan mikroba Memfasilitasi apoptosis dan <i>clearance</i> Mengurangi nekrosis / NETosis
Limfosit B dan T	Meningkatkan diferensiasi dan proliferasi Meningkatkan kadar antibodi
Mediator inflamasi	Memodulasi produksi sitokin Mengurangi kadar histamin

Vitamin C juga berpartisipasi dalam beberapa proses yang terkait dengan sintesis hormon (hormon noradrenalin / adrenalin dan peptida), sintesis karnitin, transkripsi gen, dan regulasi translasi melalui mekanisme yang berbeda (hidroksilasi faktor transkripsi, tRNA dan protein ribosom, demetilasi DNA, dan histon), eliminasi tirosin, perlindungan terhadap *reactive oxygen species* (ROS), dan reduksi zat besi di saluran cerna (Doseděl dkk., 2021).



Gambar 6. Ringkasan fungsi fisiologis vitamin C (Doseděl dkk., 2021).

2.1.17 Defisiensi Vitamin C

Vitamin C adalah nutrisi penting yang tidak dapat disintesis oleh manusia. Kekurangan vitamin C yang parah menyebabkan penyakit

scurvy yang berpotensi fatal. Penyakit *scurvy* ditandai dengan melemahnya struktur kolagen, mengakibatkan penyembuhan luka yang buruk, dan gangguan kekebalan tubuh. Individu dengan penyakit *scurvy* sangat rentan terhadap infeksi yang berpotensi fatal seperti pneumonia . Pada gilirannya, infeksi dapat berdampak secara signifikan pada kadar vitamin C karena peningkatan peradangan dan kebutuhan metabolisme. Pada awalnya, tercatat bahwa penyakit *scurvy* sering kali mengikuti epidemi infeksi pada suatu populasi, dan kasus penyakit *scurvy* telah dilaporkan terjadi setelah infeksi saluran pernapasan. Hal ini terutama terlihat pada individu yang sudah mengalami kekurangan gizi. Pemberian dan Suplementasi Vitamin C (Carr & Maggini, 2017; Doseděl dkk., 2021).

2.1.18 Toksisitas Vitamin C

Pada sebuah tinjauan sistematis, pemberian vitamin C dosis tinggi berkisar antara 100 hingga 1.500 mg/kg/hari (median 260,5 mg/kg/hari) pada usia 0 hingga 8 tahun pada pasien dengan penyakit kritis, tidak ditemukan adanya efek samping atau sinyal bahaya yang dilaporkan (Yanase dkk., 2021).

Penelitian lain, menyebutkan dosis tunggal vitamin C oral sebanyak 5-10 g dapat menyebabkan diare osmotik sementara dan/atau perut kembung yang disertai rasa sakit, tetapi jika tidak, dosis setinggi itu pun dianggap aman. Namun, hal ini tidak dianjurkan. Asupan dengan makanan dapat mengurangi reaksi yang merugikan ini. Dosis yang tinggi, khususnya dosis i.v., dijelaskan menghasilkan poliuria dengan mekanisme yang sama. Menariknya, bahkan dosis vitamin C i.v. yang sangat tinggi (mulai dari 1 hingga 200 g dan diberikan berulang kali) tampaknya dapat ditoleransi dengan baik pada sebagian besar pasien. Vitamin C dimetabolisme sebagian menjadi oksalat dalam organisme manusia. Vitamin C meningkatkan kadar oksalat dalam urin yang bergantung pada dosis dan ada kekhawatiran tentang kemungkinan pembentukan batu kemih (Doseděl dkk., 2021).

Menariknya, sediaan parenteral vitamin C mungkin juga mengandung oksalat, kemungkinan karena oksalat mudah dibentuk secara *in vitro* dari vitamin C pada pH yang lebih tinggi. Bagaimanapun, meskipun oksalat urin adalah pemain penting dalam pembentukan batu kalsium, risiko pembentukan batu urin tampaknya sangat rendah setelah asupan, bahkan dengan dosis vitamin C yang tinggi. Alasan utamanya adalah, secara umum, konsentrasi oksalat yang tinggi dalam jangka panjang dalam urin diperlukan untuk mengembangkan batu. Namun demikian, hal ini tidak dapat diabaikan karena beberapa orang mungkin memiliki risiko yang lebih tinggi. Selain itu, pemberian vitamin C dapat menginduksi kadar oksalat dalam urin yang lebih tinggi pada pasien-pasien beresiko tersebut (Dosedël dkk., 2021).

Vitamin C dosis tinggi juga dijelaskan dapat meningkatkan ekskresi urat secara sementara. Hal tersebut dapat meningkatkan resiko terbentuknya batu. Vitamin dosis tinggi yang dimaksud adalah pemberian vitamin C lebih dari 1gram dalam sehari (Dosedël dkk., 2021).

Vitamin C intravena atau dosis vitamin C oral yang sangat tinggi dapat mengakibatkan hemolisis pada pasien defisiensi glukosa-6-fosfat. Asam askorbat oral dapat memperburuk hemolisis pada pasien yang menderita hemoglobinuria nokturnal paroksismal. Secara *in vitro*, efek vitamin C pada lisis sel darah merah dari pasien-pasien ini bergantung pada konsentrasi dengan perburukan pada konsentrasi rendah sementara penghambatan terjadi pada konsentrasi tinggi (Dosedël dkk., 2021).

Efek Vitamin C Terhadap Jumlah Lekosit pada Pasien *Community-Acquired Pneumonia*

Pasien dengan infeksi berat, termasuk pnemonia , menunjukkan aktivitas kemotaktik neutrofil yang terganggu yang dapat mengganggu kemampuan sel untuk bermigrasi ke lokasi infeksi. "Kelumpuhan" neutrofil ini diyakini sebagian disebabkan oleh peningkatan kadar

mediator penekan kekebalan yang dilepaskan selama respons anti-inflamasi kompensasi yang diamati setelah hiperstimulasi awal sistem kekebalan tubuh. Selain, ada kemungkinan bahwa penurunan kadar vitamin C pada lekosit selama infeksi dapat memicu hal tersebut. Secara fisiologis, disfungsi neutrofil akibat kadar vitamin C yang rendah akan memicu pelepasan lebih banyak neutrofil, yang kemudian terlihat pada peningkatan jumlah lekosit (Carr, 2020; Lee dkk., 2021).

Efek anti-inflamasi dari vitamin C pada peradangan paru-paru dapat ditandai dengan penurunan jumlah lekosit. Efek pengobatan vitamin C pada peradangan paru-paru dan stres oksidatif dibuktikan pada model tikus asma alergi. Hasilnya menunjukkan bahwa pemberian vitamin C selama 24 hari secara signifikan mengurangi jumlah lekosit, persentase neutrofil dan eosinofil, infiltrasi sel radang peribronkial, ekspresi faktor nuklir-terfosforilasi-kappa B (NF-kB) dan tingkat malondialdehid (MDA) (Ghalibaf dkk., 2023).

Sedangkan pada pasien dengan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), jumlah lekosit menurun setelah pemberian vitamin C (250 mg/hari) selama 12 hari. Mekanisme yang mendasari proses tersebut adalah adanya peningkatan signifikan ketahanan DNA lekosit terhadap stres oksidatif yang diinduksi oleh H₂O₂ pada penyakit infeksi atau peradangan paru. Selain itu kerusakan DNA yang telah terjadi juga dapat berkurang setelah diberikan vitamin C, yang kemudian terlihat pada penurunan jumlah lekosit pada pemeriksaan darah (Ghalibaf dkk., 2023).

Pada penelitian (Nikzad dkk., 2021), pemberian vitamin C (1000 mg/hari) pada pasien dengan CAP dapat menurunkan jumlah lekosit secara signifikan. Jumlah lekosit dapat turun karena adanya penurunan aktivasi makrofag dan penurunan inflamasi lokal. Proses tersebut dipicu oleh penghambatan NF-kB yang kemudian mencegah pelepasan sitokin pro-inflamasi (Dwikuntari, 2016; Ghalibaf dkk., 2023).

Efek Vitamin C Terhadap Kadar C-Reactive Protein pada Pasien *Community-Acquired Pneumonia*

Konsentrasi vitamin C awal yang rendah dikaitkan dengan peningkatan peradangan seperti pada penelitian yang ditunjukkan korelasi negatif antara vitamin C plasma dan CRP terutama pada pasien dengan CAP berat. Peradangan yang meningkat pada CAP berat dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif. Stres oksidatif dapat menjadi kontributor dan konsekuensi dari konsentrasi vitamin C yang menipis. Kemudian, vitamin C yang rendah akan mempengaruhi kadar CRP (Carr dkk., 2023).

Penelitian sebelumnya telah menemukan hubungan terbalik antara status vitamin C dan CRP. Pada penelitian, didapatkan pemberian vitamin C 1000 mg/hari dapat menurunkan kadar CRP 25% dibandingkan dengan plasebo (Carr dkk., 2023).

Efek vitamin C yang dapat menurunkan F2-isoprostanes, memiliki efek langsung dalam menurunkan inflamasi sistemik terutama IL-8. Hal ini dapat memicu penurunan stimulasi sel hepar, sel imunitas dan sel hepar, sehingga akan terukur kadar CRP yang lebih rendah (Dwikuntari, 2016).

Efek Vitamin C Terhadap Kadar Prokalsitonin pada Pasien *Community-Acquired Pneumonia*

Gejala utama dari penyakit akibat defisiensi vitamin C adalah kerentanan yang nyata terhadap infeksi, terutama pada saluran pernapasan, dengan pnemonia menjadi salah satu komplikasi penyakit *scurvy* yang paling sering terjadi dan merupakan penyebab utama kematian. Pasien dengan infeksi saluran pernapasan akut, seperti tuberkulosis paru dan pnemonia, mengalami penurunan konsentrasi vitamin C plasma relatif. Pemberian vitamin C pada pasien dengan infeksi saluran pernapasan akut dapat mengembalikan kadar vitamin C plasma mereka menjadi normal dan memperbaiki tingkat keparahan gejala pernapasan (Carr, 2020; Carr & Maggini, 2017).

Pada kasus-kasus infeksi paru-paru akut, pemberian vitamin C intravena menunjukkan perbaikan yang cepat jika dilihat pada rontgen dada. Pembersihan neutrofil pada paru dengan pneumonia dimediasi vitamin C ini dipicu oleh peningkatan apoptosis dan fagositosis serta *clearance* neutrofil oleh makrofag. Studi pra-klinis pada hewan dengan cedera paru yang diinduksi sepsis telah mengindikasikan bahwa pemberian vitamin C dapat meningkatkan pembersihan cairan alveolar, meningkatkan fungsi sawar epitel bronkoalveolar, dan melemahkan penyerapan neutrofil, yang merupakan faktor esensial untuk fungsi paru normal (Carr, 2020; Carr & Maggini, 2017).

Vitamin C memiliki aktivitas antivirus tidak langsung dan telah terbukti efektif untuk infeksi virus pernapasan (Coskun, 2022). Vitamin C merupakan antioksidan dan efeknya mungkin paling menonjol dalam kondisi ketika stres oksidatif meningkat. Infeksi virus dan bakteri menyebabkan aktivasi lekosit, yang menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) dan *nitrogen species* yang mengoksidasi vitamin C ekstraseluler. Mekanisme ini menjelaskan penurunan kadar vitamin C pada pasien pneumonia dan pada pasien lain yang mengalami infeksi. Bentuk vitamin C yang teroksidasi diimpor ke lekosit di mana ia direduksi kembali menjadi vitamin C dan konsentrasinya dapat menjadi sangat tinggi (Coskun, 2022).

Dalam sistem imun, peran utama vitamin C tampaknya adalah sebagai antioksidan fisiologis, yang melindungi sel inang dari stres oksidatif yang disebabkan oleh infeksi. Vitamin C juga memengaruhi migrasi acak dan kemotaksis fagosit, transformasi limfosit yang terinfeksi virus influenza, produksi interferon, replikasi virus, dan ekspresi gen molekul adhesi monosit (Coskun, 2022).

Meta-analisis dari tiga studi intervensional yang menunjukkan bahwa pemberian profilaksis vitamin C minimal 200 mg/hari menurunkan insiden pneumonia pada populasi studi. Lebih jauh, analisis status vitamin C pada pasien dengan pneumonia dan sindrom gangguan pernapasan akut menunjukkan konsentrasi vitamin C yang jauh lebih

rendah pada pasien jika dibandingkan dengan kontrol sehat, dan kadarnya tampak berkorelasi terbalik dengan tingkat keparahan kondisi. Hingga 40% pasien dengan pnemonia menunjukkan defisiensi vitamin C langsung (yaitu, kadar vitamin C plasma $<11 \mu\text{mol/L}$), dan kadarnya tetap rendah setidaknya selama 4 minggu. Studi-studi ini menunjukkan penggunaan yang lebih tinggi, dan mungkin juga kebutuhan yang lebih tinggi, vitamin C selama infeksi saluran pernapasan bawah (Carr, 2020; Carr dkk., 2023; Carr & Maggini, 2017).

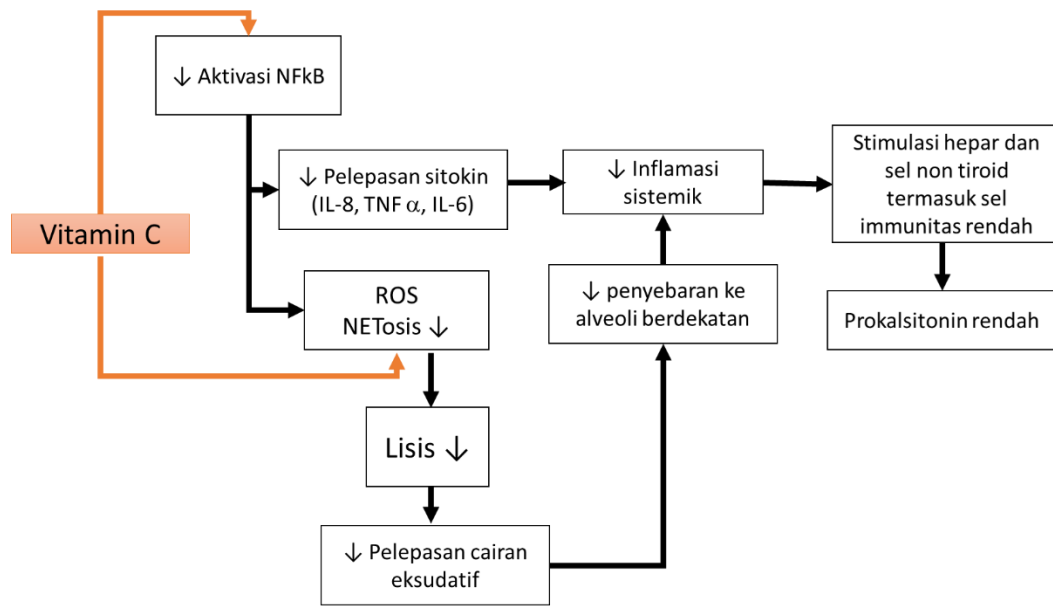
Efek menguntungkan dari vitamin C pada pemulihan telah dilaporkan pada pnemonia . Pada orang lanjut usia yang dirawat di rumah sakit karena pnemonia , yang ditentukan memiliki kadar vitamin C yang sangat rendah, pemberian vitamin C mengurangi skor gejala pernapasan pada pasien yang lebih parah. Pada pasien pnemonia lainnya, vitamin C dosis rendah (0,25-0,8 g/hari) mengurangi lama rawat inap sebesar 19% dibandingkan dengan tanpa suplementasi vitamin C, sedangkan kelompok dosis yang lebih tinggi (0,5-1,6 g/hari) mengurangi durasi rawat inap sebesar 36%. Ada juga efek positif pada normalisasi rontgen dada, suhu, dan laju endap darah. Karena pemberian vitamin C profilaksis juga tampaknya mengurangi risiko terkena infeksi pernapasan yang lebih serius, seperti pnemonia , ada kemungkinan bahwa rendahnya kadar vitamin C yang diamati selama infeksi pernapasan merupakan penyebab dan konsekuensi dari penyakit ini (Carr & Maggini, 2017). Pada anak < 5 tahun dengan pnemonia , pemberian vitamin C 200 mg sehari sekali secara oral selama 4-5 hari, menunjukkan lama rawat yang lebih pendek dibandingkan dengan plasebo (Riaz, 2015).

Pada penelitian pemberian vitamin C dosis tinggi berkisar antara 100 hingga 1.500 mg/kg/hari pada usia 0 hingga 8 tahun pada pasien dengan penyakit kritis tidak menunjukkan adanya efek samping (Yanase dkk., 2021). Selain itu, kadar plasma vitamin C akan meningkat hingga menjadi *plateau* dengan dosis sekitar 200-400 mg

setiap hari. Dosis yang lebih tinggi hanya meningkatkan kadar plasma secara minimal (Doseděl dkk., 2021). Maka dosis 200 mg - 400 mg/hari dianggap aman dan efektif diberikan pada anak dengan pneumonia berat.

Vitamin C tidak hanya mereduksi koenzim niasin NADP menjadi NADPH, yang diperlukan untuk berbagai reaksi oksidasi, tetapi juga menstimulasi diferensiasi glukosa-6-P dari glikolisis ke dalam HMP *shunt* yang sangat penting bagi sistem kekebalan. Dengan menggunakan NADPH, fagosit menghasilkan ROS yang dapat membunuh patogen yang menginvasi. Dalam fungsinya sebagai antioksidan, vitamin C menekan produksi ROS yang berlebihan (Dwikuntari, 2016).

Efek anti inflamasi vitamin C terjadi melalui penurunan regulasi ekspresi gen proinflamasi IL yang terikat ROS melalui inhibisi faktor transkripsi NFκB. Inhibisi ini terjadi melalui dua jalur berbeda, yaitu dengan menekan aktivasi terinduksi ROS dan menghambat IKKα dan IKKβ. Asam dehidroaskorbat juga dapat berfungsi sebagai penghambat kinase dan secara langsung menghambat IKKα, IKKβ, dan p38MAPK. Penurunan aktivasi NFκB pada kondisi sepsis akan menghambat NETosis sehingga tidak terjadi apoptosis neutrofil berlebihan dan terjadi resolusi inflamasi yang aman efisien. Penambahan vitamin C ke dalam terapi pneumonia diharapkan dapat mengurangi stres oksidatif dan respons inflamasi bakterial, yang ditunjukkan dengan penurunan kadar serum PCT, yang berarti perbaikan klinis lebih cepat dan rawat inap yang lebih lama (Gambar 7) (Dwikuntari, 2016).



Gambar 7. Mekanisme vitamin C menurunkan prokalsitonin.

Kerangka Teori

