

Perbandingan Pola Kuman dan Kadar Biomarker Inflamasi Penderita Severe Pneumonia dengan Penderita Non-severe Pneumonia

Daniel Maranatha^{1*}, Mawardi^{1,2}

¹Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

²RSUD H. Abdul Aziz, Barito Kuala, Kaimantan Selatan, Indonesia

ABSTRACT

Background: Severe pneumonia is still a serious problem with high mortality rate. The cause of severe pneumonia due to high inflammation or different microbial pattern compared to non-severe pneumonia is still unknown. **Methods:** An analytic observational study with cross-sectional design was performed in patients with severe pneumonia and non-severe pneumonia treated in intensive care unit (ICU), intensive observation room (ROI), and all inpatient wards of Dr. Soetomo General Hospital Surabaya for a period of 1 year from September 2017 to September 2018. Patients with pneumonia accompanied by active pulmonary tuberculosis (TB), lung tumors, and acute infections other than pulmonary organs were excluded from this study. All study subjects were taken for sputum samples for aerobic sputum culture and blood samples for biomarker examination of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT). **Results:** The total subjects were 64. Mean value of CRP and PCT levels severe pneumonia was 143.8 mg/L and PCT levels 23.1 ng/ml, respectively. Mean value of CRP and PCT levels non-severe pneumonia was 75.0 mg/L and PCT level 8.08 ng/ml, respectively. There was a significant difference in CRP and PCT levels of severe pneumonia and non-severe pneumonia patients ($p < 0.05$), whereas no meaningful difference in microbial patterns in both groups. **Conclusion:** Since inflammation responses of severe pneumonia were more massive than nonsevere patients, it will produce higher CRP and PCT levels.

Keywords: Severe pneumonia, Microbial pattern, CRP, Procalcitonin

Correspondence: Daniel Maranatha, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Jl. Mayjen. Prof Dr. Moestopo 6–8 Surabaya 60286. E-mail: dmaranatha@hotmail.com

PENDAHULUAN

Pneumonia adalah peradangan parenkim paru yang ditandai oleh asinus terisi dengan cairan radang, dengan atau tanpa disertai infiltrasi sel radang ke dalam interstitium.^{1,2} Di Indonesia, pneumonia termasuk 10 besar penyakit rawat inap rumah sakit dengan proporsi kasus 53,95% laki-laki dan 46,05% perempuan, serta *crude fatality rate* (CFR) 7,6%. Jumlah penderita rawat inap akibat pneumonia komunitas di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo pada tahun 2012 sebanyak 477 penderita (25,5% total penderita paru).³

Severe pneumonia terjadi sekitar 18-36% dari semua pneumonia. Tingkat kematian severe pneumonia sangat tinggi terutama pada hari pertama dan kedua perawatan. Tan, dkk dan Hirani, dkk melaporkan tingkat kematian pasien dengan severe pneumonia sebesar 67%

dan 58%.^{4,5} Tingkat kematian severe pneumonia tetap tinggi, meskipun tersedia pedoman pengobatan empiris severe pneumonia.^{6,7} Tingkat kematian yang tinggi mungkin karena respons inflamasi yang berlebihan pada severe pneumonia.⁸

Severe pneumonia biasanya disebabkan oleh kuman gram negatif yang virulensinya tinggi, sedangkan non-severe pneumonia kebanyakan disebabkan oleh kuman gram positif yang virulensinya lebih rendah. Namun, penelitian Khawaja, dkk tahun 2013 menemukan dua penyebab terbanyak severe community acquired pneumonia (CAP) adalah gram positif yaitu *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae*, sedangkan kuman gram negatif, *Pseudomonas aeruginosa* berada di urutan ketiga.⁹ Penelitian Rello J,

dkk tahun 2003 menemukan penyebab *severe* CAP adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, dan *Haemophilus influenzae*.¹⁰ Penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak semua *severe* pneumonia disebabkan oleh kuman gram negatif.

Salah satu cara mengetahui proses inflamasi yang berlebihan pada *severe* pneumonia adalah dengan mengukur kadar biomarker inflamasi. CRP dan prokalsitonin adalah biomarker yang mudah diperiksa dan banyak dipakai untuk menilai proses inflamasi. Semakin tinggi kadar CRP dan prokalsitonin, maka semakin tinggi tingkat keparahan pneumonia. Penelitian Self HW, dkk tahun 2016 menyebutkan bahwa peningkatan kadar prokalsitonin berbanding lurus dengan risiko penggunaan ventilator atau vasopressor penderita CAP. Setiap peningkatan 1 ng/ml kadar prokalsitonin meningkatkan risiko penggunaan ventilator atau vasopressor sebesar 1-2% dan relatif konstan pada kadar prokalsitonin di atas 10 ng/ml.¹¹ Kadar biomarker inflamasi pada penderita *severe* CAP yang di rawat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya masih belum diketahui pasti.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pola kuman dan respons inflamasi pada penderita *severe* pneumonia dan penderita *non-severe* pneumonia di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian ini diharapkan memberi manfaat dalam perawatan penderita pneumonia.

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan rancangan *cross sectional* yang dilakukan di ICU, ROI, dan semua ruang rawat inap RSUD Dr.

Soetomo Surabaya selama periode 1 tahun dari September 2017 sampai September 2018. Sampel penelitian adalah semua penderita *severe* pneumonia dan *non-severe* pneumonia yang di rawat ICU, ROI, dan semua ruang rawat inap RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dalam masa waktu penelitian. Kriteria inklusi penelitian adalah usia ≥ 18 tahun, memenuhi kriteria diagnosis CAP dan *hospital acquired pneumonia* (HAP), memenuhi kriteria diagnosis *severe* CAP menurut *Infectious Disease Society of America* (IDSA)/*American Thoracic Society* (ATS) 2007 dan *guideline severe* HAP 2016, penderita *severe* pneumonia dan *non-severe* pneumonia yang belum mendapatkan terapi antibiotik ataupun yang sudah mendapat terapi antibiotik. Kriteria eksklusi adalah penderita *severe* pneumonia dan *non-severe* pneumonia disertai TB paru aktif, hasil kultur dahak flora normal atau tidak ditemukan bentuk kuman pada pengecatan dahak gram, penderita dengan keganasan di organ paru, dan terdiagnosis infeksi akut organ lain.

HASIL

Pada periode September 2017 hingga September 2018, ada 142 penderita pneumonia tanpa diagnosis TB paru aktif, tanpa tumor paru, tanpa infeksi tempat lain. Dari 142 penderita pneumonia tersebut, 50 penderita tidak lengkap pemeriksaan CRP, PCT, dan kultur dahak, 1 penderita pulang paksa, dan 11 orang meninggal sebelum pengambilan sampel dahak. Dari 80 penderita memenuhi kriteria inklusi, 39 penderita *severe* pneumonia dan 41 penderita *non-severe* pneumonia. Pada kelompok *severe* pneumonia, 7 penderita hasil kultur dahak tidak terdapat pertumbuhan kuman,

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Variabel	Total N (N = 64)				Nilai p	
	<i>Severe</i> pneumonia		<i>Non severe</i> pneumonia			
	N	%	N	%		
Usia	≤ 20 tahun	0	0%	1	3,2%	0,184
	21-40 tahun	8	24,3%	12	38,7%	
	41-60 tahun	14	42,4%	9	29%	
	61-80 tahun	9	27,3%	9	29%	
	≥ 80 tahun	2	6,1%	0	0%	
Jenis kelamin	Laki - laki	19	57,6%	16	51,6%	0,802
	Perempuan	14	42,4%	15	48,4%	
Pneumonia	CAP	20	60,6%	18	58,1%	1,000
	HAP	13	39,4%	13	41,9%	
Ruang rawat inap	ICU	16	48,5%	3	9,7%	0,000
	ROI	10	30,3%	4	12,9%	
	Palem	5	15,2%	4	12,9%	
	ICU A	1	3 %	2	6,5%	
	Bedah	1	3 %	13	41,9%	
	Interna	0	0 %	3	9,7%	
	Saraf	0	0%	2	6,5%	
Komorbid	Diabetes mellitus	11	33,3%	7	22,6%	0,498
	Kardiovaskular	10	30,3%	4	12,9%	
	Asma	0	0%	1	3,2%	
	PPOK	3	9,1%	1	3,2%	
	Penyakit ginjal	3	9,1%	4	12,9%	
	Penyakit hati	0	0%	0	0%	
	Serebrovaskular	5	15,2%	13	41,9%	
	Kanker*	2	6,1%	0	0%	

*Kanker selain di rongga dada

1 kultur dahak flora normal sehingga terdapat 33 penderita yang dianalisis. Pada penderita *non-severe* pneumonia, 1 penderita hasil kultur dahak tidak terdapat pertumbuhan kuman, 7 dahak flora normal sehingga terdapat 31 penderita yang dianalisis. Total 64 penderita pneumonia memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dapat dianalisis. Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Komorbid terbanyak *severe* pneumonia adalah diabetes mellitus, sedangkan pada *non-severe* pneumonia adalah kelainan serebrovaskular. Terdapat perbedaan bermakna dalam perbandingan komorbid antar kedua kelompok penelitian. Namun, pada komorbid serebrovaskular, terdapat perbedaan bermakna antara penderita *severe* pneumonia dan *non-severe* pneumonia.

Kuman gram positif penderita *severe* pneumonia lebih banyak dibanding gram negatif dengan komposisi *Acinetobacter baumannii* (40,5%), *Klebsiella pneumoniae* (16,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (10,8%), dan *Enterobacter cloacae* (10,8%).

Urutan sensitivitas antibiotika untuk kuman *severe* pneumonia adalah Amikasin (25/80,7%), Cefoperazone sulbactam (8/56,2%), Kotrimoxazol (19/55,8%), dan Levofloxacin

(16/44,4%). Sebaliknya, data resistensi menunjukkan hasil bahwa Ampicilin (31/94,0%) merupakan yang antibiotika yang paling lemah, disusul Amoxicillin-clavulanic acid (28/90,3%), Cephazolin (27/90,0%) Cefotaxim (24/77,4%) dan Ceftriaxon (25/75,7%).

Data penelitian *non-severe* pneumonia menunjukkan bahwa gram negatif mendominasi peta kuman dengan gambaran *Klebsiella pneumoniae* (11/31,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (9/25,7%), *Acinetobacter baumannii* (5/14,3%) dan *Escherichia coli ESBL +* (3/8,6%). Tidak ada perbedaan penyebab pneumonia oleh kuman gram positif pada kedua kelompok.

Tes kepekaan menggambarkan Amikasin yang paling sensitif (28/90,3%), diikuti Levofloxacin (16/80%), Cefoperazone sulbactam (21/67,7%), Piperacillin – tazobactam (13/43,3%), dan Gentamycin (12/35,3%). Ampicilin (29/87,9%) tetap menjadi antibiotika dengan tingkat resistensi tertinggi dibanding Cefotaxim (26/86,7%), Amoxicillin-clavulanic acid (25/86,2%), Cephazolin (23/79,3%), dan Ampicilin-sulbactam 25(57,8%).

Hasil penelitian kadar CRP dan PCT kedua kelompok beragam. Kadar rerata CRP *severe* pneumonia sebesar 143,8 mg/L (4,7-316,7 mg/dl, terbanyak pada rentang >100 mg/L) dibanding 75,0 mg/L (2,8-398,47 mg/L 2,8 mg/L, terbanyak pada rentang 20 - 50 mg/L). Sementara itu, hasil masing-masing rerata konsentrasi PCT pada grup *severe* dan *non-severe* pneumonia adalah 23,1 ng/ml (terbanyak berada pada rentang di atas 10 ng/ml) dan 8,08 ng/ml (0.11-71,2 ng/ml, terbanyak berada pada rentang 0,5 - 2 ng/ml).

Tabel 2. Pola kuman pada penderita *severe* pneumonia dan *non-severe* pneumonia

Jenis kuman	Distribusi	
	N	(%)
Severe Pneumonia		
Gram positif	3	8,1
- <i>Streptococcus pyogenes</i>	1	2,7
- <i>Staphylococcus aureus</i>	2	5,4
Gram negatif	34	91,9
- <i>Acinetobacter baumannii</i>	15	40,5
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	16,2
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	10,8
- <i>Enterobacter cloacae</i>	4	10,8
- <i>Escherichia coli ESBL +</i>	1	2,7
- <i>Enterobacter aerogenes</i>	1	2,7
- <i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	2,7
- <i>Aeromonas caviae</i>	1	2,7
- <i>Proteus mirabilis</i>	1	2,7
Non-severe Pneumonia		
Gram positif	4	11,4
- <i>Staphylococcus hemolyticus</i>	1	2,8
- <i>Staphylococcus aureus</i>	2	5,7
- <i>Corynebacterium sp</i>	1	2,8
Gram negatif		
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	31	88,6
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
- <i>Acinetobacter baumannii</i>	11	31,4
- <i>Escherichia coli ESBL +</i>	9	25,7
- <i>Enterobacter cloacae</i>	5	14,3
- <i>Enterococcus faecalis</i>	3	8,6
- <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2,8
	1	2,8

Tabel 3. Perbandingan pola kuman dan biomarker *severe* pneumonia dan *non-severe* pneumonia

Jenis kuman	Severe pneumonia	Non-severe pneumonia	Nilai p
	N(%)	N(%)	
Jenis kuman			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15(51,7%)	6(20,7%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6(20,7%)	11(37,9%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4(13,8%)	9(31%)	0,337
<i>Escherichia coli</i>	0(0%)	3(10,3%)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	4(13,8%)	0(0%)	
Biomarker	Rerata	Rerata	
<i>Kadar CRP</i>	143,8 mg/l	75,0 mg/l	0,006
<i>Kadar PCT</i>	23,1 ng/ml	8,08 ng/ml	0,002

Tidak terdapat perbedaan pola kuman antara *severe* pneumonia dan *non-severe* pneumonia ($p > 0,05$). Namun, terdapat perbedaan bermakna dalam perbandingan kadar CRP dan PCT kedua kelompok ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Karakteristik subjek penelitian

Penderita usia tua mendominasi kelompok *severe* pneumonia dengan komposisi laki-laki:perempuan (52,6%:42,4%). Sebaliknya distribusi usia lebih merata di *non-severe* pneumonia, laki-laki (54,7%) lebih banyak dibanding perempuan (45,3%).

Diabetes mellitus pada *severe* pneumonia dan kelainan serebrovaskular yang menyertai *non-severe* pneumonia merupakan komorbid terbanyak. Dibandingkan dengan komorbid lainnya, kelainan serebrovaskular menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Tidak adanya perbedaan komorbid disebabkan karena subyek penelitian merupakan pasien rumah sakit rujukan tertinggi di Jawa Timur yang datang dengan berbagai komplikasi dan komorbid. Selain itu, subyek penelitian dirawat di ICU, ROI, dan ruang perawatan intensif (RPI) menjalani perawatan bersama dengan departemen lain akibat penyakit dasarnya yang menjadi komorbid dari diagnosis pneumonia.

Pola Kuman dan Kepekaan Antibiotik *Severe* Pneumonia

Kuman gram negatif mendominasi sebesar 91,9% dengan distribusi *Acinetobacter baumannii* (40,5%), *Klebsiella pneumonia* (16,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (10,8%), *Enterobacter cloacae* (10,8%). Hal ini sesuai dengan penelitian Widyaningsih tahun 2016 yang menunjukkan peta kuman yang persis sama.¹²

Kadar Biomarker Inflamasi (CRP dan Prokalsitonin) *Severe* Pneumonia

Hasil rerata CRP 143,8 yang tinggi sesuai dengan studi Almirall J, dkk¹² bahwa kadar CRP > 100 mg / L menunjukkan infeksi bakteri yang parah.¹³

Keparahan pneumonia juga berbanding lurus dengan kadar PCT. Pada penelitian ini, rerata PCT adalah 23,1 ng/ml (0,13-200 ng/ml, terbanyak berada pada rentang >10 ng/mL). Hal ini sesuai dengan studi Self WH, dkk pada pneumonia yang berisiko menggunakan ventilator atau vasopressor.¹¹ Penelitian Suprin, dkk dan Buchori dan Prihatini menyatakan bahwa nilai PCT pada penderita pneumonia dengan sepsis dan syok sepsis yang disertai kegagalan beberapa organ masing-masing adalah 16.8 ng/ml dan 10-100 ng/ml.¹¹

Pola Kuman dan Kepekaan Antibiotik *Non-severe* Pneumonia

Hasil peta kuman kelompok *non-severe* pneumonia berbeda dengan penelitian menunjukkan dominasi kuman gram positif dengan komposisi

Acinetobacter baumannii (21,8%), *Streptococcus viridans* (20,0%) dan *Klebsiella pneumoniae* (12%,7).¹²

Tes kepekaan kuman menunjukkan bahwa Amikasin masih menjadi pilihan terbaik karena antibiotik ini masih jarang digunakan masyarakat umum. Penggunaannya di RSUD Dr. Soetomo pun masih dibatasi, sehingga menurunkan risiko resistensi obat. Penelitian Ihsan, dkk tentang penggunaan antibiotik di masyarakat kota Kendari menemukan bahwa antibiotik yang paling banyak digunakan adalah Amoksisilin 54,34%, Ampisilin 21,64%, dan Ciprofloksasin 8,36%. Jenis antibiotik lain yang juga cukup banyak dicari adalah Tetrasiklin 4,5% dan Cefadroksil 4,87%.¹⁴

Hal serupa ditemukan pada penelitian Kurniawan, dkk yang meneliti pola kepekaan antibiotik terhadap kuman pneumonia. Penelitian tersebut menyebutkan antibiotik Meropenem dan Cefoperazone sulbactam yang masih jarang penggunaannya mempunyai tingkat sensitivitas paling tinggi.¹⁵

Ampicilin dan Amoxicillin-asam clavulanat merupakan antibiotik yang mempunyai tingkat resistensi paling tinggi pada penelitian ini. Hal ini karena antibiotik tersebut merupakan antibiotik yang sering digunakan sebagai lini pertama pengobatan infeksi. Penelitian Kurniawan, dkk tahun 2015 menemukan bahwa antibiotik yang sering digunakan di masyarakat mempunyai tingkat resistensi paling tinggi. Antibiotik tersebut adalah Eritromycin, Ampicillin, Sulfamethoxazole + trimethoprim, Tetracyclin, dan Choramphenicol.¹⁵

Kadar Biomarker Inflamasi (CRP dan Prokalsitonin) *Non-severe* Pneumonia

Penanda Inflamasi CRP dan PCT dalam penelitian ini menunjukkan hasil yang bersesuaian dengan penelitian tentang kadar PCT penderita *non-severe* CAP di ruang rawat inap paru RSUD Dr. Soetomo tahun 2016, yaitu berkisar 0,5 – 2 ng/ml.¹⁴ (15)

Perbandingan Pola Kuman *Severe* Pneumonia dan *Non-severe* Pneumonia

Peta kuman dalam penelitian ini menggambarkan bahwa kuman gram negatif merupakan penyebab terbanyak *severe* dan *non-severe* pneumonia. Analisa statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pola kuman di antara kedua kelompok penelitian. Hal ini kemungkinan dipengaruhi pola kuman secara umum di RSUD Dr. Soetomo pada pasien pneumonia memang didominasi gram negatif dan juga kemungkinan dipengaruhi oleh komorbid yang hampir sama pada kedua kelompok penelitian, sehingga pola kuman juga tidak berbeda. Terdapat komorbid penyakit serebrovaskular yang lebih banyak dan berbeda bermakna secara statistik pada penderita *non-severe* pneumonia. Data penelitian ini menunjukkan sebagian besar penderita *non-severe* pneumonia dengan komorbid serebrovaskular menderita HAP dan hasil kultur dahaknya adalah gram negatif, hal ini memberi kontribusi mengapa pada penderita *non-severe* pneumonia didominasi oleh kuman gram negatif.

Penelitian ini serupa dengan penelitian Ruiz, dkk yang membandingkan pola kuman pasien *severe pneumonia* yang dirawat di ICU dan pasien *non-severe pneumonia* yang dirawat di ruang *non-ICU*. Kedua kelompok subyek penelitian tersebut memiliki komorbid yang hampir sama, kecuali berbeda bermakna pada komorbid penyakit saraf. Hasil penelitian tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan pola kuman pada kedua kelompok penelitian. Kuman yang mendominasi kedua kelompok penelitian tersebut adalah *Streptococcus pneumoniae*.¹⁶

Perbandingan Kadar Biomarker Inflamasi (CRP dan PCT) *Severe Pneumonia* dan *Non-severe Pneumonia*

Penelitian ini menunjukkan perbedaan bermakna kadar CRP dan PCT antara subyek penelitian *severe pneumonia* dan *non-severe pneumonia*. Proses inflamasi yang terjadi pada penderita *severe pneumonia* lebih tinggi dibandingkan penderita *non-severe pneumonia*. Proses inflamasi yang tinggi pada *severe pneumonia* ini dapat terjadi karena berbagai hal, salah satunya adalah respon *host* yang berlebihan terhadap agen infeksi. Faktor lain yang dapat mempengaruhi keparahan *pneumonia* adalah komorbid.^{15 (16)} Tetapi pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan bermakna komorbid penderita *severe pneumonia* dan *non-severe pneumonia*.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Ramirez, dkk yang membandingkan biomarker inflamasi antara pasien *pneumonia* yang di rawat di ruang ICU *non-ICU*. Terdapat perbedaan bermakna antara rerata kadar CRP dan prokalsitonin antara penderita *pneumonia* yang dirawat di ICU dan penderita *pneumonia* yang dirawat di ruang *non-ICU*. Rerata kadar CRP dan prokalsitonin penderita *pneumonia* yang dirawat di ICU lebih tinggi dibandingkan penderita *pneumonia* yang dirawat di ruang *non-ICU*.¹⁷

KESIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan bermakna pola kuman penderita *severe pneumonia* dan penderita *non-severe pneumonia*. Terdapat perbedaan bermakna kadar CRP dan PCT penderita *severe pneumonia* dan *non-severe pneumonia*. Kadar CRP dan PCT penderita *severe pneumonia* lebih tinggi dibanding penderita *non-severe pneumonia*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Welte T. Diagnosis and Treatment of Community Acquired Pneumonia - The German Perspective. In: *Community-Acquired Pneumonia*. Basel: Birkhäuser Basel, pp. 1–14.
2. Soedarsono. *Pneumonia*. In: *Buku Ajar Paru*. Surabaya: Departemen Ilmu Penyakit Paru Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo, 2010, pp. 149–179.
3. Indonesia PDP. *Pneumonia Komunitas: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. 2nd ed. Jakarta, 2014.
4. Tan YK, Khoo KL, Chin SP, et al. Aetiology and Outcome of Severe Community-Acquired Pneumonia in Singapore. *Eur Respir J* 1998; 12: 113–115.
5. Hirani NA, Macfarlane JT. Impact of Management Guidelines on the Outcome of Severe Community Acquired Pneumonia. *Thorax* 1997; 52: 17–21.
6. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730–1754.
7. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007; 44 Suppl 2: S27–72.
8. Torres A. Corticosteroides na PAC Grave: Pontos a Favor. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2015; 27: 202–204.
9. Khawaja A, Zubairi ABS, Durrani FK, et al. Etiology and Outcome of Severe Community Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 94.
10. Rello J, Bodi M, Mariscal D, et al. Microbiological Testing and Outcome of Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2003; 123: 174–180.
11. Self WH, Grijalva CG, Williams DJ, et al. Procalcitonin as an Early Marker of the Need for Invasive Respiratory or Vasopressor Support in Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2016; 150: 819–828.
12. Retno Widyaningsih, Latre Buntaran. Pola Kuman Penyebab Ventilator Associated Pneumonia (VAP) dan Sensitivitas Terhadap Antibiotik di RSAB Harapan Kita. *Sari Pediatri*, Vol. 13, No. 6, April 2012. 384-390
13. Almirall J, Bolibar I, Toran P, et al. Contribution of C-reactive Protein to the Diagnosis and Assessment of Severity of Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1335–1342.
14. Ihsan S, Kartina, Akib NI. Studi Penggunaan Antibiotik Non Resep di Apotek Komunitas Kota Kendari. *Media Farmasi* 2016;13(2): 272-284
15. Kurniawan J, Erly E, Semiarty R. Pola Kepekaan Bakteri Penyebab Pneumonia terhadap Antibiotika di Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode Januari sampai Desember 2011. *J Kesehatan Andalas* 2015; 4: 562–566.
16. Ruiz M, Ewig S, Torres A, et al. Severe Community-Acquired Pneumonia. Risk Factors and Follow-Up Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 923–929.
17. Ramirez P, Ferrer M, Martí V, et al. Inflammatory Biomarkers and Prediction for Intensive Care Unit Admission in Severe Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Med* 2011; 39: 2211–2217.