

JURNAL
RESPIROLOGI
INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Pengaruh Latihan Harmonika pada Kapasitas Inspirasi, Gejala Sesak Napas, Kapasitas Latihan dan Kualitas Hidup Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Perbandingan Pemeriksaan Kultur Sputum Kuman Aerob Antara BAL dengan Sputum Induksi pada Pasien HIV – AIDS dengan Ko Infeksi Pneumonia Bakteri

Efektivitas Hipnoterapi Saat Bronskoskopi terhadap Kontrol Kecemasan, Sesak Napas dan Batuk

Gambaran Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSKD) Tahun 2008-2012

Gambaran Kadar Kabon Monoksida Udara Ekspirasi pada Pengguna Shisha dan Faktor yang Mempengaruhi

Korelasi Kadar Copeptin dan Skor PSI dengan Waktu Terapi Sulih Antibiotik Intravena ke Oral dan Lama Rawat Pneumonia Komunitas

Survei Faal Paru dan Gejala Pernapasan pada Supir Ojek Online di Kota Bekasi

Patofisiologi Emfisema

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Irandi Putra Pratomo

Sekretariat

Yolanda Handayani

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : editor@jurnalrespirologi.org

Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respiriologi Indonesia

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 39, NOMOR 1, Januari 2019

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Pengaruh Latihan Harmonika pada Kapasitas Inspirasi, Gejala Sesak Napas, Kapasitas Latihan dan Kualitas Hidup Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik 1
Angga M. Raharjo, Suradi, Jatu Aphridasari
- Perbandingan Pemeriksaan Kultur Sputum Kuman Aerob Antara BAL dengan Sputum Induksi pada Pasien HIV–AIDS dengan KO Infeksi Pneumonia Bakteri 14
Isnin Anang Marhana, Amir Sholeh
- Efektivitas Hipnoterapi Saat Bronkoskopi terhadap Kontrol Kecemasan, Sesak Napas dan Batuk 21
Teguh Budi Santosa, Yusup Subagio Sutanto, Debee Septiawan
- Gambaran Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSKD) Tahun 2008-2012 31
Fariha Ramadhaniah, Desy Khairina, Dian Triana Sinulingga, Evlina Suzanna, A. Mulawarman
- Gambaran Kadar Kabon Monoksida Udara Ekspirasi pada Pengguna Shisha dan Faktor yang Mempengaruhi 37
Mirsyam Ratri Wiratmoko, Chandrika Karisa Adhalia
- Korelasi Kadar Copeptin dan Skor PSI dengan Waktu Terapi Sulih Antibiotik Intravena ke Oral dan Lama Rawat Pneumonia 44
Risky Irawan, Reviono, Harsini
- Survei Faal Paru dan Gejala Pernapasan pada Pengemudi Ojek Online di Kota Bekasi 54
Triya Damayanti, Jaka Pradipta, Ismulat Rahmawati, Annisa Dian Harlivasari, Erry Prasetyo, Bobby Anggara
- Tinjauan Pustaka**
- Patofisiologi Emfisema 60
Steven Jonathan, Triya Damayanti, Budhi Antariksa

Korelasi Kadar Copeptin dan Skor PSI dengan Waktu Terapi Sulih Antibiotik Intravena ke Oral dan Lama Rawat Pneumonia Komunitas

Risky Irawan, Reviono, Harsini

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret,
RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

Abstrak

Latar Belakang: Pneumonia merupakan masalah kesehatan di dunia. Pengukuran kadar Arginine Vasopressin (AVP) dalam sirkulasi sulit sehingga dipilih copeptin karena jumlahnya sebanding dan lebih stabil.

Metode: Studi prospektif observasional pada 25 pasien pneumonia komunitas yang dirawat di RSUD Dr. Moewardi bulan Juli-Agustus 2017.

Hasil: Karakteristik subjek tidak berbeda bermakna dengan lama terapi sulih dan lama rawat inap. Skor PSI (pneumonia severity index) terhadap terapi sulih dan lama rawat berkorelasi positif dan bermakna dengan kekuatan hubungan kategori kuat dan sedang. Copeptin terhadap terapi sulih dan lama rawat berkorelasi positif dan bermakna dengan kekuatan hubungan kategori sedang dan kuat. Pasien pneumonia dengan skor PSI ≥ 90 akan beresiko 36,67 kali lebih besar dengan lama terapi sulih >4 hari dan dapat dijadikan sebagai prediktor lama terapi sulih. Kadar copeptin $>17,23$ pada pasien pneumonia beresiko 24,75 kali lebih besar dengan lama terapi sulih >4 hari dan dapat dijadikan sebagai prediktor lama terapi sulih. Pasien pneumonia dengan skor PSI ≥ 100 akan beresiko 26,00 kali lebih besar dengan lama rawat >10 hari dan dapat dijadikan sebagai prediktor lama rawat. Kadar copeptin $>27,39$ pada pasien pneumonia akan beresiko 36,00 kali lebih besar dengan lama rawat >10 hari dan dapat dijadikan sebagai prediktor lama rawat.

Kesimpulan: Masing-masing skor PSI dan kadar copeptin berhubungan positif dan bermakna terhadap terapi sulih dan lama rawat. (*J Respir Indo 2019; 39(1): 44-53*)

Kata kunci: Pneumonia komunitas, Copeptin, skor PSI, terapi sulih, lama rawat inap

Correlation Between Copeptin and PSI with Intravenous to Oral Antibiotic Switch Therapy and Length of Stay in Community-Acquired Pneumonia

Abstract

Background: Pneumonia is a world's health problem. AVP level in the circulation is difficult to measure therefore copeptin is chosen since it is more comparable in number and more stable.

Method: Prospective observational study on 25 patients with community-acquired pneumonia in Dr. Moewardi Hospital from July-August 2017.

Result: There were no significant differences between switch therapy duration and length of stay to subject's characteristic. There was a positive and significant correlation of PSI score to switch therapy and length of stay with a medium to strong correlation strength. Copeptin to switch therapy and length of stay had a positive and significant correlation with a medium to strong correlation strength. Pneumonia patients with PSI Score ≥ 90 had a risk of 36.67 times higher with switch therapy duration >4 days and it could be used as a predictor of switch therapy duration. Copeptin >17.23 with switch therapy duration >4 days on pneumonia patient had a risk of 24.75 times higher and it could be used as a predictor of switch therapy duration. Pneumonia's patient with PSI Score ≥ 100 with length of stay >10 days had a risk of 26.00 times higher and it could be used as a predictor of length of stay. Copeptin >27.39 with length of stay >10 days on pneumonia's patient had a risk of 36.00 times higher and it could be used as a predictor of length of stay.

Conclusion: Both PSI Score and copeptin level had positive and significant correlation to switch therapy and length of stay. (*J Respir Indo 2019; 39(1): 44-53*)

Keywords: Community Acquired Pneumonia, Copeptin, PSI Score, Switch Therapy, Length of Stay

PENDAHULUAN

Pneumonia adalah peradangan paru oleh bakteri dengan gejala berupa panas tinggi disertai batuk berdahak, napas cepat (frekuensi napas >50 kali/menit), sesak, serta gejala lainnya (sakit kepala, gelisah dan nafsu makan berkurang). Pneumonia merupakan masalah kesehatan di dunia karena angka kematiannya tinggi, tidak hanya di negara berkembang, tetapi juga di negara maju seperti Amerika Serikat, Kanada, dan negara-negara Eropa lainnya. Pneumonia komunitas adalah peradangan akut parenkim paru yang didapat di masyarakat. Pneumonia komunitas merupakan penyakit yang sering terjadi, bersifat serius serta berhubungan dengan angka kesakitan dan kematian. Pneumonia komunitas merupakan penyebab kematian utama di antara penyakit infeksi.

Pneumonia sering dijumpai pada pasien rawat jalan. Angka mortalitasnya pada pasien rawat inap di rumah sakit berkisar antara 5 hingga 15% dan meningkat menjadi 20 hingga 50% untuk perawatan di *intensive care unit* (ICU). Beban biaya untuk merawat pneumonia bervariasi tergantung pada pemberian terapi dan lama rawat inap. Pneumonia komunitas yang tidak ditangani secara efisien menyebabkan beban biaya perawatan meningkat. Strategi untuk mengurangi biaya perawatan sudah dilakukan, salah satunya adalah mengganti terapi antibiotik intravena ke oral atau dikenal sebagai sulih terapi (*switch therapy*).^{1,2}

Laporan WHO menyebutkan bahwa penyebab kematian tertinggi akibat penyakit infeksi di dunia adalah infeksi saluran napas akut termasuk pneumonia dan influenza. Pneumonia di Amerika merupakan penyebab kematian ke-4 pada usia lanjut, dengan angka kematian 169,7 per 100.000 penduduk. Pneumonia merupakan penyebab kematian nomor sembilan di Brunei, nomor tujuh di Malaysia, nomor tiga di Singapura, nomor enam di Thailand, dan nomor tiga di Vietnam. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan bahwa prevalens pneumonia di Indonesia adalah 0,63%. Lima provinsi di Indonesia yang mempunyai insidens dan prevalens pneumonia tertinggi untuk

semua umur adalah Nusa Tenggara Timur, Papua, Sulawesi Tengah, Sulawesi Barat, dan Sulawesi Selatan.^{1,3}

Diagnosis klinis pneumonia ditegakkan berdasarkan anamnesis, gejala klinis, dan foto toraks. Diagnosis klinis pneumonia komunitas yang disertai penyakit penyerta sulit dilakukan. Penemuan kuman etiologi pneumonia merupakan hal yang sulit dan membutuhkan waktu lebih lama. Terapi empiris yang dimulai sejak awal kedatangan pasien merupakan hal yang utama. Penting juga dilakukan identifikasi kuman patogen kausatif pada pasien pneumonia. Identifikasi kuman patogen bertujuan memberikan konfirmasi ketepatan terapi dan mengurangi penggunaan antimikroba yang tidak perlu. Diagnosis dan tatalaksana pneumonia saat ini menjadi semakin rumit karena banyak pasien berusia lanjut, kondisi *immunocompromised*, kondisi komorbid penyerta, berbagai macam mikroorganisme, dan bertambahnya resistensi antimikroba.^{4,5,6}

Kriteria pneumonia komunitas yang didasarkan pada gejala, sistem penilaian skor klinis, dan indikator inflamasi umum (hitung leukosit, prokalsitonin, dan kultur darah) seringkali memiliki keterbatasan untuk pemberian terapi yang optimal. Penelitian penanda hayati pneumonia beberapa tahun terakhir telah banyak dilakukan sebagai salah satu alat penegakan diagnosis pneumonia. Penemuan penanda hayati diagnostik yang ideal bagi pneumoia tidak mudah. Penanda hayati bukan hanya mampu menegakkan diagnosis pneumonia sejak dini, melainkan juga bisa menyingkirkan diagnosis banding dari berbagai kondisi non-infeksi lain. Penelitian yang sedang berlangsung saat ini memberikan serangkaian kemungkinan penanda hayati yang dapat dipilih oleh klinisi untuk membantu penegakan diagnosis pneumonia pada pasien dengan keluhan nonspesifik.^{2,7,8}

Pada penyakit akut terjadi gangguan keseimbangan homeostasis sehingga mengakibatkan stres. *Stressor* dapat mengaktivasi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) dan meningkatkan konsentrasi hormon stres adrenal. Hormon stres HPA mayor yang dirangsang *stressor* adalah *arginine*

vasopressin (AVP).^{9,10} Pengukuran kadar AVP dalam sirkulasi darah merupakan hal yang sulit karena AVP dilepaskan dalam pola pulsatil, bersifat tidak stabil, dan dibersihkan di plasma dengan cepat. Sekresi AVP keluar bersamaan dengan *copeptin* berasal dari peptida prekursor (*pre-vasopressin*). *Copeptin* dilepaskan dalam suatu rasio jumlah yang sebanding dengan AVP dan bersifat lebih stabil di dalam sirkulasi serta mudah ditentukan konsentrasinya. Kadar *copeptin* ditemukan menyerupai jumlah produksi dari AVP. Penelitian mengenai *copeptin* telah dianalisis pada beberapa kasus seperti sepsis, pneumonia, stroke dan penyakit akut lainnya. *Copeptin* meningkatkan nilai informasi prognostik yang dihasilkan oleh berbagai penilaian klinis yang selama ini umum digunakan.^{11,12,13}

Pengelompokan risiko merupakan salah satu tugas inti di dalam kegawatdaruratan. Penanda hayati baru seperti *pro-calcitonin* dan *copeptin* dapat memandu para klinisi dalam mengambil keputusan medis di unit gawat darurat. Penanda hayati membantu klinisi memutuskan pemberian antibiotik dan menentukan prognosis infeksi saluran pernapasan.^{10,14} Pasien pneumonia komunitas yang dirawat inap dengan antimikroba intravena dapat dengan aman diganti ke pemberian oral saat perbaikan klinis. Morbiditas dan mortalitas pasien pneumonia komunitas dapat dikurangi dengan mengoptimalkan penggunaan antibiotik. Penelitian pada beberapa dekade terakhir memberikan rekomendasi pemilihan antibiotik, insisiasi terapi sejak dini, dan pertukaran terapi intravena ke terapi oral, namun durasi pemberian terapi antimikroba yang sesuai hingga saat ini masih menjadi kontroversi.^{1,15}

Durasi pemberian antibiotik yang lebih singkat bersifat lebih baik karena menurunkan jumlah kejadian merugikan, menurunkan resistensi anti-biotik, meningkatkan kepatuhan pasien, dan mengurangi jumlah biaya perawatan. Berbagai pertimbangan tersebut harus memenuhi kriteria efektivitas terapi dan keamanan pasien. Rekomendasi yang diusulkan memiliki tingkatan bukti yang rendah karena

mayoritas hanya dilandaskan pendapat para ahli dan bukan hasil penelitian observasional maupun intervensional. Para ahli telah sependapat menganjurkan durasi pemberian terapi antibiotik di sejumlah panduan.^{15,16}

METODE

Penelitian ini bersifat prospektif observasional dengan pendekatan korelatif. Pengambilan sampel dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Juli-Agustus 2017 hingga memenuhi jumlah sampel (25 sampel). Sampel penelitian adalah pasien pneumonia komunitas yang menjalani perawatan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien pneumonia komunitas yang berusia >18 tahun dan bersedia ikut dalam penelitian. Pasien dalam pengobatan tuberkulosis, mendapatkan kemoterapi, menjalani pengobatan HIV, menderita gagal jantung, dan menderita gagal ginjal tidak diikutsertakan dalam penelitian.

Pengukuran tingkat keparahan pneumonia komunitas menggunakan skor *pneumonia severity index* (PSI) berdasarkan *Pneumonia Patient Outcomes Research Team* (PORT). Pengukuran kadar *copeptin* menggunakan reagen *Human CPP* metode *enzymed like immunosorbent assay* (ELISA). Penilaian lama perbaikan klinis melalui kriteria klinis stabil menurut *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA) tahun 2007. Analisis data menggunakan program SPSS 21.0. *for windows*. Variabel kategorik disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan persentase sedangkan variabel numerik disajikan dalam rerata (mean) ± deviasi standar. Uji korelasi antara variabel numerik terhadap kategori waktu dimulai terapi sulih dilakukan menggunakan uji *pearson product moment* untuk variabel dengan distribusi normal serta uji *spearman rank* untuk distribusi tidak normal. Uji korelasi antara variabel kategorik terhadap waktu dimulai terapi sulih dilakukan

menggunakan uji *spearman rank* dan dinyatakan bermakna apabila nilai $P < 0,05$.

HASIL

Penelitian ini dilakukan pada 25 pasien pneumonia komunitas yang menjalani perawatan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Pasien terdiagnosis pneumonia komunitas sebagai subjek diberikan penjelasan tentang tujuan penelitian. Subjek yang bersedia ikut penelitian diminta untuk menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*). Subjek yang memenuhi kriteria inklusi diberikan edukasi, dicatat identitasnya, riwayat merokok, penyakit lain yang diderita, dan lain-lain pada formulir yang disediakan. Data awal subjek diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan laboratorium darah, foto toraks, biakan dahak, dan uji resistensi antibiotik. Pada subjek kemudian dinilai skor PSI berdasarkan PORT dan diambil darah vena untuk memeriksa kadar *copeptin*. Antibiotik diberikan sesuai terapi empiris. Pasien diobservasi sampai kondisi klinis stabil. Data yang terkumpul dilakukan analisis.

Karakteristik subjek dalam penelitian ini adalah umur, tingkat pendidikan, pekerjaan, derajat merokok, indeks massa tubuh (IMT), dan penyakit penyerta. Berdasarkan analisis didapatkan hasil tidak ada perbedaan karakteristik dasar subjek dengan lama terapi dan lama rawat inap (nilai $P > 0,05$). Karakteristik subjek dapat dilihat pada Tabel 1.

Korelasi skor PSI dan *copeptin* berdasarkan uji *spearman rank* mendapatkan hasil bahwa skor PSI berkorelasi positif dan bermakna terhadap waktu terapi sulih dengan kekuatan hubungan kategori kuat ($r=0,694$; $P=0,000$). *Copeptin* juga ditemukan berhubungan positif dan bermakna terhadap waktu terapi sulih dengan kekuatan hubungan kategori sedang ($r=0,579$; $P=0,000$). Korelasi antara skor PSI dan *copeptin* dengan terapi sulih dapat dilihat di tabel dua. Korelasi skor PSI dan *copeptin* berdasarkan uji *spearman rank* mendapatkan hasil bahwa skor PSI berhubungan positif dan bermakna terhadap lama rawat inap

dengan kekuatan hubungan kategori sedang ($r=0,551$; $P=0,004$). *Copeptin* juga ditemukan berhubungan positif dan bermakna terhadap waktu terapi sulih dengan kekuatan hubungan kategori kuat ($r=0,604$; $P=0,001$). Korelasi antara skor PSI dan *copeptin* terhadap lama rawat dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Korelasi skor PSI dan *copeptin* dengan terapi sulih dan lama rawat

Variabel X	Variabel Y	r	P	Keterangan
PSI	Terapi sulih	0,694	0,000	Kuat
<i>Copeptin</i>	Terapi sulih	0,579	0,002	Sedang
PSI	Lama rawat	0,551	0,004	Sedang
<i>Copeptin</i>	Lama rawat	0,604	0,001	Kuat

Ket: uji *spearman rank*, PSI = *pneumonia severity index*

Hasil penelitian menunjukkan skor PSI pada pasien dengan terapi sulih ≤ 4 hari rata-rata $81,96 \pm 17,17$, sedangkan skor PSI pada pasien dengan terapi sulih > 4 hari rata-rata $119,08 \pm 17,17$. Hasil uji *T independent* didapatkan nilai $P = 0,000$ ($P < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna pada skor PSI antara pasien dengan terapi sulih ≤ 4 hari dan terapi sulih > 4 hari. Kadar *copeptin* pada pasien dengan terapi sulih ≤ 4 hari rata-rata $18,65 \pm 9,24$ sedangkan kadar *copeptin* pada pasien dengan terapi sulih > 4 hari rata-rata $28,13 \pm 7,69$. Hasil uji *mann whitney* mendapatkan nilai $P=0,026$ ($P < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar *copeptin* antara pasien dengan terapi sulih ≤ 4 hari dan terapi sulih > 4 hari. Perbedaan skor PSI dan *copeptin* berdasarkan terapi sulih dapat dilihat di Tabel 3.

Skor PSI pada pasien dengan lama rawat ≤ 10 hari menunjukkan rata-rata $85,73 \pm 18,14$, sedangkan skor PSI pada pasien dengan lama rawat > 10 hari rata-rata $120,50 \pm 26,37$. Dari hasil uji *T independent* didapatkan nilai $P=0,001$ ($P < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan bermakna pada skor PSI antara pasien dengan lama rawat ≤ 10 hari dan lama rawat > 10 hari. Kadar *copeptin* pada pasien dengan lama rawat ≤ 10 hari rata-rata $18,10 \pm 7,68$ sedangkan kadar *copeptin* pada pasien dengan lama rawat > 10 hari rata-rata $30,86 \pm 6,95$. Dari hasil uji *mann whitney* didapatkan nilai $P=0,001$ ($P < 0,05$) yang menunjukkan perbedaan bermakna pada kadar *copeptin* antara pasien dengan lama rawat ≤ 10 hari dan lama rawat > 10 hari. Perbedaan skor PSI dan *copeptin* berdasarkan lama rawat dapat dilihat di Tabel 3.

Tabel 1. Karakteristik Subyek penelitian berdasarkan terapi sulih

Karakteristik	Terapi sulih		P	Lama rawat		P	
	≤ 4 Hari	> 4 hari		≤ 10 Hari	> 10 hari		
Jenis Kelamin	Perempuan	8 (61.5%)	6 (50.0%)	0,561	8 (53.3%)	6 (60.0%)	1.000
	Laki-laki	5 (38.5%)	6 (50.0%)		7 (46.7%)	4 (40.0%)	
Umur		55.38±18.10	63.25±15.43	0.256	58.27±19.36	60.50±13.58	0.755
Pendidikan	SD	5 (38.5%)	6 (50.0%)	0.483	6 (40.0%)	5 (50.0%)	0.743
	SMP	2 (15.4%)	1 (8.3%)		2 (13.3%)	1 (10.0%)	
	SMA	4 (30.8%)	5 (41.7%)		6 (40.0%)	3 (30.0%)	
	PT	2 (15.4%)	0 (0.0%)		1 (6.7%)	1 (10.0%)	
	Buruh	3 (23.1%)	3 (25.0%)		4 (26.7%)	2 (20.0%)	
Pekerjaan	IRT	2 (15.4%)	4 (33.3%)	0.813	3 (20.0%)	3 (30.0%)	0.793
	Pensiun	1 (7.7%)	0 (0.0%)		1 (6.7%)	0 (0.0%)	
	Petani	2 (15.4%)	2 (16.7%)		2 (13.3%)	2 (20.0%)	
	PNS	1 (7.7%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	1 (10.0%)	
	Swasta	2 (15.4%)	1 (8.3%)		2 (13.3%)	1 (10.0%)	
Derajat Merokok	Wiraswasta	2 (15.4%)	2 (16.7%)	0.313	3 (20.0%)	1 (10.0%)	0.694
	Tidak Merokok	8 (61.5%)	5 (41.7%)		8 (53.3%)	5 (50.0%)	
	Ringan	0 (0.0%)	1 (8.3%)		1 (6.7%)	0 (0.0%)	
	Sedang	3 (23.1%)	2 (16.7%)		3 (20.0%)	2 (20.0%)	
	Berat	2 (15.4%)	4 (33.3%)		3 (20.0%)	3 (30.0%)	
IMT	Kurang	5 (38.5%)	2 (16.7%)	0.060	4 (26.7%)	3 (30.0%)	0.741
	Normal	7 (53.8%)	5 (41.7%)		7 (46.7%)	5 (50.0%)	
	Lebih	1 (7.7%)	5 (41.7%)		4 (26.7%)	2 (20.0%)	
	Asma	1 (7.7%)	0 (0.0%)		1 (6.7%)	0 (0.0%)	
	Ca Ovarii	1 (7.7%)	1 (8.3%)		1 (6.7%)	1 (0.0%)	
Komorbid	Efusi	0 (0.0%)	4 (33.3%)	0.277	1 (6.7%)	3 (30.0%)	0.547
	Hipertensi	1 (7.7%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	1 (10.0%)	
	PPOK	2 (15.4%)	1 (8.3%)		3 (20.0%)	0 (0.0%)	
	Tumor	2 (15.4%)	3 (25.0%)		2 (13.3%)	3 (30.0%)	
	Tidak Ada	6 (46.2%)	3 (25.0%)		7 (46.7%)	2 (10.0%)	
Kultur	<i>Acinebacter b.</i>	3 (23.1%)	0 (0.0%)	0.386	2 (13.3%)	1 (10.0%)	0.067
	<i>Klebsiella</i>	4 (30.8%)	4 (33.3%)		6 (40.0%)	2 (20.0%)	
	<i>Mesenteroides</i>	1 (7.7%)	0 (0.0%)		1 (6.7%)	0 (0.0%)	
	<i>Pseudomonas</i>	2 (15.4%)	5 (41.7%)		1 (6.7%)	6 (60.0%)	
	<i>Streptococcus M. no growth</i>	1 (7.7%)	1 (8.3%)		1 (6.7%)	1 (10.0%)	
Leukosit		14.98±2.61	15.37±2.20	0.697	14.31±2.18	16.45±2.15	0,024

Ket: SD = sekolah dasar, SMP = sekolah menengah pertama, SMA = sekolah menengah atas, PT = perguruan tinggi, IRT = ibu rumah tangga, PNS = pegawai negeri sipil, IMT = indeks massa tubuh, PPOK = penyakit paru obstruktif kronik

Nilai titik potong terapi sulih sebagai prediktor skor PSI adalah 90,00 yaitu pada $sensitivity=0,917$ dan $1-specificity=0,231$. Nilai titik potong untuk *copeptin* adalah 17,23 yaitu pada $sensitivity=0,917$ dan $1-specificity=0,308$. Nilai titik potong lama rawat sebagai prediktor skor PSI adalah 100,00 yaitu pada $sensitivity=0,800$ dan $1-specificity=0,113$, sedangkan nilai titik potong untuk *copeptin* adalah 27,39 pada $sensitivity=0,900$ dan $1-specificity=0,200$. Hasil penentuan titik potong PSI dan *copetin* berdasarkan terapi sulih dan lama rawat dapat dilihat di Tabel 4. Untuk variabel skor PSI didapatkan nilai $OR=36,67$ (3,26-412,26) yang berarti bahwa pasien pneumonia dengan skor PSI ≥ 90 memiliki risiko 36,67 (3,26-412,26) kali lebih besar dengan lama terapi sulih >4 hari dibandingkan dengan skor PSI <90. Hasil uji *chi*

square mendapatkan nilai $P=0,001$ ($P<0,05$) yang menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara skor PSI dengan lama terapi sulih, dengan demikian skor PSI dapat menjadi prediktor lama terapi sulih.

Pada variabel *copeptin* didapatkan nilai $OR=24,75$ (2,33-262,59) yang berarti bahwa pasien pneumonia dengan kadar *copeptin* >17,23 berisiko 24,75 (2,33-262,59) kali lebih besar dengan lama terapi sulih >4 hari dibandingkan dengan kadar *copeptin* $\leq 17,23$. Dari hasil uji *fisher exact* didapatkan nilai $P=0,004$ ($P<0,05$) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan bermakna antara *copeptin* dengan lama terapi sulih, dengan demikian *copeptin* dapat menjadi prediktor lama terapi sulih. Pengaruh skor PSI dan *copeptin* dengan terapi sulih dapat dilihat di Tabel 5.

Tabel 3. Perbedaan skor PSI dan *copeptin* berdasarkan terapi sulih dan lama rawat

Variabel	Terapi sulih		P	Lama Rawat		P
	≤ 4 Hari	> 4 hari		≤ 10 Hari	> 10 hari	
PSI	81.96 ± 17.17	119.08 ± 17.17	0,000	85.73 ± 18.14	120.50 ± 26.37	0,001
<i>Copeptin</i>	18,65 ± 9,24	28,13 ± 7,69	0,026	18.10 ± 7.68	30.86 ± 6.95	0,001

Ket: PSI = *pneumonia severity index*

Tabel 4. Hasil penentuan titik potong PSI dan *copeptin* berdasarkan terapi sulih dan lama rawat

Variabel		AUC	Sensitivity	1-Specificity	Titik potong	P
PSI	Terapi sulih	0,913	0,917	0,231	90,00	0,000
<i>Copeptin</i>	Terapi sulih	0,763	0,917	0,308	17,23	0,026
PSI	Lama rawat	0,860	0,800	0,113	100,00	0,003
<i>Copeptin</i>	Lama rawat	0,907	0,900	0,200	27,39	0,001

Ket: PSI = *pneumonia severity index*

Tabel 5. Pengaruh skor PSI dan *copeptin* dengan terapi sulih

Variabel	Terapi Sulih		OR (95%CI)	P
	≤ 4	> 4		
Skor PSI				
< 90	10	1	26,67 (3,26-412,26)	0,001
≥ 90	3	11		
<i>Copeptin</i>				
< 17,23	9	1	24,75 (2,33-262,59)	0,004
≥ 17,23	4	11		

Ket: PSI = *pneumonia severity index*

Tabel 6. Pengaruh skor PSI dan *copeptin* dengan lama rawat

Variabel	Lama rawat		OR (95%CI)	P
	≤ 10 hari	> 10 hari		
Skor PSI				
< 100	13	2	26,00 (3,03-222,93)	0,002
≥ 100	2	8		
<i>Copeptin</i>				
< 27,39	12	1	36,00 (3,19-405,90)	0,001
≥ 27,39	3	9		

Ket: PSI = *pneumonia severity index*

Dari variabel skor PSI didapatkan nilai OR=26,00 (3,03-222,93) yang menunjukkan pasien pneumonia dengan skor PSI ≥100 berisiko 26,00 (3,03-222,93) kali lebih besar dengan lama rawat >10 hari dibandingkan dengan skor PSI <100. Untuk uji *chi square* didapatkan nilai $P=0,002$ ($P<0,05$) dengan arti terdapat hubungan yang bermakna antara skor PSI dengan lama rawat sehingga skor PSI dapat dijadikan prediktor lama rawat.

Untuk variabel *copeptin* didapatkan nilai OR=36,00 (3,19-405,90) yang menyatakan bahwa pasien pneumonia dengan kadar *copeptin* >27,39 memiliki risiko 36,00 (3,19-405,90) kali lebih besar dengan lama rawat >10 hari dibandingkan kadar *copeptin* <27,39. Hasil uji *fisher exact* menunjukkan nilai $P=0,001$ ($P<0,05$) yang menunjukkan hubungan

bermakna antara *copeptin* dengan lama rawat, dengan demikian *copeptin* dapat dijadikan prediktor lama rawat. Pengaruh skor PSI dan *copeptin* terhadap lama rawat dapat dilihat di Tabel 6.

PEMBAHASAN

Pneumonia didefinisikan sebagai peradangan paru yang disebabkan oleh mikroorganisme (bakteri, virus, jamur, parasit) kecuali *Mycobacterium tuberculosis*. Peradangan paru yang disebabkan selain mikroorganisme (bahan kimia, radiasi, aspirasi bahan toksik, obat-obatan dan lain-lain) disebut pneumonitis. Dalam penelitian ini ditemukan biakan bakteri terbanyak adalah *Klebsiella pneumoniae* (8 pasien) dan *Pseudomonas aeruginosa* (7 pasien). Hasil ini sama dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di RSUD Dr. Moewardi tahun 2012 yang mendapatkan *Klebsiella pneumoniae* (39,78%) sebagai bakteri terbanyak penyebab pneumonia komunitas. Penelitian lain oleh Agung Dewantara dkk tahun 2015 di tempat yang sama juga menemukan bakteri terbanyak *Klebsiella pneumoniae*.^{17,18}

Tingkat keparahan pneumonia komunitas dipengaruhi oleh usia pasien, penyakit penyerta, dan jenis kuman patogen. Karakteristik subjek penelitian ini tidak berpengaruh terhadap lama rawat inap dan terapi sulih. Penelitian oleh Menendez tahun 2003 di Spanyol menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara karakteristik pasien dengan lama rawat inap, namun penyakit penyerta efusi pleura mempengaruhi lama rawat

pasien pneumonia.^{19,20}

Penelitian ini menunjukkan skor PSI dan *copeptin* yang tinggi dapat berpengaruh terhadap lama terapi sulih dan lama rawat. Kadar *copeptin* mencerminkan respons sitokin inflamasi, keparahan penyakit, gangguan hemodinamik, dan tingkat stres. Muller dkk tahun 2007 membandingkan nilai *copeptin* pada kasus pneumonia dengan berbagai etiologi infeksi saluran pernapasan. Penelitian tersebut melaporkan peningkatan kadar *copeptin* secara bermakna pada kelompok pasien *lower respiratory tract infection* (LRTI) bila dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat. Penelitian tersebut juga menemukan kadar tertinggi ditemukan pada kelompok pasien pneumonia komunitas. Kadar *copeptin* ditemukan semakin meningkat seiring bertambahnya tingkat keparahan pneumonia komunitas sesuai baku emas menggunakan skor PSI.²¹

Penelitian ini menunjukkan skor PSI dan kadar *copeptin* dapat dipertimbangkan sebagai penanda hayati prognostik baru dalam menentukan sulih terapi dan lama rawat inap pasien pneumonia komunitas. Kadar *copeptin* dan skor PSI juga dapat digunakan sebagai prediktor penggunaan antimikroba di awal kedatangan pasien. Pemberian antimikroba di saat awal pada pasien pneumonia merupakan hal yang membantu proses penyembuhan.^{6,22} Pertukaran terapi intravena ke oral belum diimplementasikan di dalam praktik klinis rutin untuk pasien pneumonia komunitas yang dirawat inap di rumah sakit walaupun memiliki sejumlah manfaat yang terbukti. Durasi pemberian terapi antibiotik yang sesuai bagi pasien pneumonia komunitas masih menjadi topik kontroversial hingga saat ini.

Penelitian oleh Madellon dkk tahun 2013 menunjukkan bahwa pengalaman para praktisi menjadi penghalang untuk dilakukannya terapi sulih pada kasus infeksi saluran pernapasan. Rekomendasi yang kurang mengenai panduan yang jelas juga menjadi penyebab praktisi tidak segera melakukan terapi sulih. Rata-rata tingkat kepatuhan

terapi sulih pada kasus pneumonia komunitas adalah 58%, akan tetapi nilai ini sangat bervariasi antar-rumah sakit. Aliberti dkk tahun 2015 mengungkapkan bahwa durasi pemberian antibiotik dengan dilandaskan pada satu penanda hayati tunggal merupakan suatu metode pendekatan yang menjanjikan. Metode melalui pendekatan kondisi klinis yang stabil tetap menjadi hal utama saat mempertimbangkan terapi sulih pada pasien pneumonia komunitas.^{22,23} Penelitian ini menyatakan bahwa skor PSI dan kadar *copeptin* dapat digunakan sebagai prediktor terapi sulih sehingga dapat membantu mempertimbangkan terapi sulih.

Terapi sulih secara dini semakin sering dimasukkan sebagai salah satu manajemen antimikroba rumah sakit yang bertujuan untuk mengoptimalkan pemberian terapi dan mengurangi resistensi. Pemilihan terapi sulih secara dini merupakan manajemen antimikroba yang paling mudah dilakukan untuk mencegah resistensi. Pemberian antibiotik oral dengan bio-availabilitas yang tinggi dipertimbangkan untuk semua pasien dengan penyakit yang tidak berat dan direkomendasikan sebagai strategi yang efektif dan aman selama lebih dari dua dekade terakhir. Strategi ini harus dikombinasikan dengan lama rawat inap yang pendek agar manfaat dari terapi sulih dapat terlihat.

Manfaat dari gabungan metode ini meliputi perbaikan kenyamanan dan mobilitas pasien, penurunan insidens berbagai efek samping dari pemasangan jalur intravena, berkurangnya lama rawat inap, penurunan biaya administrasi, serta waktu pemulihan yang lebih singkat. Nathwani dkk tahun 2015 menunjukkan hasil sejumlah penelitian yang telah dipublikasikan bahwa terdapat penurunan lama rawat inap dan biaya yang dikeluarkan pada rumah sakit yang menerapkan kombinasi metode ini. Hambatan program ini meliputi kesalahan konsep para klinisi dan kurangnya kesadaran akan panduan untuk terapi sulih. Program tersebut harus dikembangkan dan keberhasilan yang tercapai harus didokumentasikan.^{24,25} Hasil penelitian ini

diharapkan dapat digunakan untuk mencari peran penanda hayati dalam memprediksi lama rawat inap.

Selain digunakan di beberapa indikasi klinis yang telah disebutkan, *copeptin* juga dapat dipakai sebagai penanda hayati prognostik untuk penyakit paru seperti eksaserbasi akut penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), pneumonia, sepsis, dan syok sepsis. *Copeptin* pada pneumonia komunitas merupakan penanda hayati dengan prediktor bebas dan dapat memberikan informasi tambahan mengenai tingkat keparahan penyakit. Penelitian Fenske, dkk tahun 2009 menunjukkan angka *negative predictive value* (NPV) yang tinggi pada pneumonia komunitas sehingga dapat membantu mengidentifikasi kelompok pasien dengan risiko kematian. *Copeptin* juga dapat menjadi faktor prognostik pada populasi pasien muda dengan pneumonia komunitas karena *copeptin* tidak bergantung pada usia pasien.^{25,26}

Penanda hayati yang memprediksikan luaran penyakit seharusnya memenuhi kriteria sebagai berikut: meningkat pada kondisi penyakit tertentu bila dibandingkan dengan individu sehat, mencerminkan derajat disfungsi organ, dan dapat digunakan untuk mengetahui kondisi kesehatan secara keseluruhan. Boeck dkk tahun 2012 melaporkan bahwa *copeptin* pada pasien *ventilator associated pneumonia* (VAP) telah memenuhi dua kriteria pertama namun tidak memiliki kriteria ketiga sehingga kekuatan prediksinya pada VAP menjadi hilang dan sangat heterogen.^{27,28}

Penelitian ini menunjukkan kadar *copeptin* meningkat bersamaan dengan terapi sulih yang >4 hari dan lama rawat inap >10 hari. *Copeptin* dapat menjadi alat prognostik yang baik untuk berbagai macam penyakit. Vasopressin bersama dengan hormon pelepas kortikotropin merupakan agen *secretagogue* utama dari aksis HPA untuk menghasilkan hormon adrenokortikotropik dan kortisol. Kadar kortisol serum dilaporkan sebanding dengan derajat stres yang terjadi. Pengukuran kadar *copeptin* dapat memprediksi luaran pada kasus sepsis dan pneumonia. *Copeptin* merepresentasikan suatu penanda hayati

prognostik untuk penyakit akut dan memiliki korelasi dengan luaran klinis di beragam penyakit.^{25,29} Penelitian ini menunjukkan kadar *copeptin* dapat direkomendasikan menjadi prediktor terapi sulih dan lama rawat inap karena ada hubungan antara kadar *copeptin* terhadap terapi sulih dan lama rawat inap pada pasien pneumonia komunitas.

Penanda hayati dapat dianggap bermanfaat di dalam praktik klinis bila memenuhi kriteria: mampu mengidentifikasi individu yang berisiko besar mengalami luaran klinis yang tak diinginkan, bersifat sederhana (mudah diukur, biaya yang rasional), ada relevansi informasi, serta perlu diuji dalam sebuah penelitian klinis acak yang sesuai dengan kebijakan klinis dan populasi pasien.^{25,30} *Copeptin* sebagai penanda hayati pada penelitian ini dapat dikatakan bermanfaat karena memenuhi ketiga syarat tersebut di atas.

Penelitian ini menunjukkan bahwa semakin rendah skor PSI dan kadar *copeptin* maka waktu terapi sulih dan lama rawat akan semakin cepat, sedangkan skor PSI dan kadar *copeptin* yang tinggi dapat memperlama terapi sulih dan lama rawat. Kedua kondisi ini menunjukkan bahwa skor PSI dan kadar *copeptin* berpengaruh positif terhadap terapi sulih serta lama rawat.

KESIMPULAN

Baik skor PSI dan kadar *copeptin* berkorelasi positif dan bermakna terhadap waktu terapi sulih dan lama rawat. Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan dalam rancangan penelitian, metode pengambilan sampel, dan metodologi penelitian. Rancangan penelitian prospektif observasional yang dipilih mempertimbangkan tenaga, dana, dan waktu sehingga menyebabkan faktor komorbid dinilai bersamaan dengan pneumonia komunitas.

Pada penelitian ini dapat terjadi bias instrumen yakni pemeriksaan kadar *copeptin* yang dilakukan secara bersamaan setelah semua sampel terkumpul. Sampel berupa serum disimpan

dalam lemari pendingin terlebih dahulu. Pengambilan sampel juga terdapat keterbatasan karena beberapa sampel diambil setelah pemberian antimikroba. Kondisi ini dapat mempengaruhi kadar *copeptin*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Engel MF, Postma DF, Hulscher ME, Teding van berkhou F, Emmelot-Vonk MH, Sankatsing S, et al. Barriers to an early switch from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalised patients with CAP. *Eur Respir J*. 2013;41(1):123-30.
2. Tores A, Menendez R, Wunderink RG. Bacterial pneumonia and lung abscess. In: Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazrus S, Murray JF, Nadel JA, et al, editors. *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.557-82.
3. Rofiq A, Karyana M, Azhar K, Syarif AK, Indah RM. Penyakit menular. In: Riset kesehatan dasar 2013. p.65-71.
4. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2008;358(7):716-27.
5. Stoeckel DA, Matuschak GM. Management of pneumonias. In: Lechner AJ, Matuschak GM, Brink DS, editors. *Respiratory an integrated approach to disease*. 1st ed. New York: Mc Graw Hill; 2011. p.345-53.
6. Mattila JT, Fine MJ, Limper AH, Murray PR, Chen BB, Lin PL. Pneumonia: treatment and diagnosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:S189-92.
7. Marrie TJ. Community acquired pneumonia: clinical features and outcomes. In: Marrie TJ, editor. *Community-acquired pneumonia*. 1st ed. Canada: Kluwer's; 2002. p.29-33.
8. Qu JM, Summah H. Biomarkers: a definite plus in pneumonia. *Mediators Inflamm*. 2009;2009:675753.
9. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2010;14:203.
10. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of *copeptin* as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med*. 2012;10:7.
11. Itoi K, Jiang YQ, Iwasaki Y, Watson SJ. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol*. 2004;16(4):348-55.
12. Ratnayake U, Quinn T, Walker DW, Dickinson H. Cytokines and the neurodevelopmental basis of mental illness. *Front Neurosci*. 2013;7:1-9.
13. Dobsa L, Edozien KC. *Copeptin* and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(2):172-90.
14. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of *copeptin*, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006;52(1):112-9.
15. Aliberti S, Giuliani F, Ramirez J, Blasi F. How to choose the duration of antibiotic therapy in patients with pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(2):177-84.
16. Ramirez JA. Switch therapy in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1995;22(1-2):219-23.
17. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Pneumonia komunitas. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia*. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. 2014.
18. Dewantara A, Suradi, Reviono, Rima A, Harsini, Aphridasari J. Pengaruh pemberian zink selama 5 hari terhadap kadar endothelin-1, *tumor necrosis factor- α* dan perbaikan klinis penderita pneumonia. *J Respir Indo*. 2017;37:8-14.
19. Menendez R, Zalacain R, Torres A, Cellis R, Esteban L, Blanguer R, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicenter study. *Eur Respir J*.

- 2003;21(2):294-302.
20. Engel MF, Postma D, Hulscher ME, Teding van Berkhout F, Emmelet-Vonk MH, Sankatsing S, et al. Barriers to an early switch from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalised patients with CAP. *Eur Respir J*. 2013;41(1):123-130.
21. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of *copeptin*, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(2):145-52.
22. Woodhead M. Treatment of community-acquired pneumonia. In: Marrie TJ, editor. *Community-acquired pneumonia*. 1st ed. Canada: Kluwer's; 2002. p.163-75.
23. Castro-Guardiola A, Vieljo-Rodriguez AL, Soler-Simon S, Armengou-Arxé A, Bisne-Company V, Peñarroja-Matutano G, et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2001;111(5):367-74.
24. Nathwani D, Lawson W, Dryden M, Stephens J, Corman S, Solem C, et al. Implementing criteria- based early switch/early discharge programmes: a European perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:S47-55.
25. Katan M, Müller B, Christ-Crain M. *Copeptin*: a new and promising diagnostic and prognostic marker. *Crit Care*. 2008;12(2):111-7.
26. Elshafei A, Abdalla G, El-Motaal OA, Salman T. *Copeptin*: a neuroendocrine biomarker in acute myocardial infarction. *Annu Res Rev Biol*. 2013;3(4):1040-54.
27. Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira Vdo A, Sanvicente C, Pacheco EF, Dalla Rosa K. Biomarkers in community-acquired pneumonia: a state-of-the-art review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(11):1321-5.
28. Abdel-Fattah M, Meligy B, El-Sayed R, El-Naga YA. Serum *copeptin* level as a predictor of outcome in pneumonia. *Indian Pediatr*. 2015;52(9):807-8.
29. Bolignano D, Cabassi A, Fiaccadori E, Ghigo E, Pasquali R, Peracino A, et al. *Copeptin* (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(10):1447-56.
30. Marrie TJ. Acute bronchitis and community-acquired pneumonia. In: Fishman AP, Jack AE, Jay AF, Michael AG, Robert MS, Allan IP, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. p.1966-81.