

# Hubungan Kadar Antitrombin III dengan Kematian 30 Hari pada Pasien *Community-Acquired Pneumonia* di RS H. Adam Malik, Medan

Syafran Halim, EN Keliat, Alwinskyah Abidin

Divisi Pulmonologi dan Alergi Imunologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam,  
FK USU/RSUP H. Adam Malik, Medan

## ABSTRACT

**Background:** *Community-acquired pneumonia (CAP) severity assessment is crucial to determine disease severity and provide better management to decrease 30-day mortality rate. Antithrombin III (AT-III) as a biomarker of coagulation may play a role in determining the diagnosis and prognosis of patients with CAP.*

**Objective:** *To determine the association between the level of AT-III at hospital admission with 30-day mortality in patients with CAP.*

**Methods:** *This is a prospective cohort study. A total of 55 subjects who met CAP criteria in the emergency department of H. Adam Malik Hospital, Medan during February to May 2013 were examined using CURB-65 score. The level of AT-III was measured. Chi-square test was used to determine the association between AT-III level and 30-day mortality.*

**Results:** *Among 55 subjects, all 9 subjects with low levels of AT-III had severe CAP based on CURB-65 score. Of 20 (36,4%) subjects who died, 8 (88,9%) subjects had low level of AT-III. There is a significant relationship between low levels of AT-III and 30-day mortality ( $p=0,0001$ ).*

**Conclusion:** *Antithrombin-III levels at hospital admission in patients with CAP is associated with 30-day mortality. The lower AT-III level is, the higher 30-day mortality will be.*

**Keywords:** *Community-acquired pneumonia, CURB-65, antithrombin-III, 30-day mortality.*

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Penilaian derajat keparahan pneumonia komunitas (*community-acquired pneumonia, CAP*) sangat penting untuk menentukan beratnya penyakit dan tata laksana yang lebih baik sehingga angka kematian 30 hari dapat dikurangi. Antitrombin III (AT-III) sebagai biomarker koagulasi dapat berperan dalam menentukan diagnosis dan prognosis pasien CAP.

**Tujuan:** Mengetahui hubungan kadar AT-III saat awal masuk rumah sakit terhadap derajat berat penyakit CAP dan kematian 30 hari pada pasien CAP.

**Metode:** Penelitian dengan desain kohort prospektif dilakukan pada 55 subjek dengan CAP yang masuk dari instalasi gawat darurat RS H. Adam Malik, Medan dalam kurun Februari-Mei 2013 setelah memenuhi kriteria. Dilakukan penilaian skor CURB-65 dan pemeriksaan AT-III. Selanjutnya hubungan kadar AT-III dengan kematian 30 hari dianalisis dengan uji *chi-square*.

**Hasil:** Dari 55 subjek, sebanyak 9 subjek memiliki kadar AT-III rendah dan semuanya tergolong dalam CAP derajat berat berdasarkan skor CURB-65. Dari 20 subjek meninggal, terdapat 8 (88,9%) subjek dengan kadar AT-III rendah. Uji *chi-square* memperoleh hubungan signifikan antara penurunan kadar AT-III dengan kematian 30 hari ( $p=0,0001$ ).

**Kesimpulan:** Kadar AT-III saat awal masuk rumah sakit pada pasien CAP berkorelasi kuat dengan kematian dalam 30 hari. Semakin rendah kadar AT-III, semakin tinggi angka kematian 30 hari.

**Kata kunci:** Pneumonia komunitas, CURB-65, antitrombin-III, kematian 30 hari.

Korespondensi:

Dr. Syafran Halim, Sp.PD

Email:

www.syafran.doctor@gmail.com

Indonesian Journal of  
**CHEST**  
Critical and Emergency Medicine

Vol. 2, No. 1  
Jan - Mar 2015

---

## PENDAHULUAN

---

Pneumonia memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi di seluruh dunia. Di Indonesia, data studi mortalitas Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2001 mencatat kematian akibat pneumonia dan infeksi saluran napas sebanyak 34/100 000 penduduk pria dan 28/100 000 penduduk wanita.<sup>1</sup>

Hardiyanto dkk. melaporkan bahwa dari 235 pasien pneumonia yang dirawat di RS Hasan Sadikin Bandung, sebanyak 75,3% menderita pneumonia komunitas (*community-acquired pneumonia*, CAP) dan 24,7% menderita pneumonia nosokomial (*hospital-acquired pneumonia*, HAP). Dari seluruh pasien, sebanyak 81,28% telah memiliki penyakit paru sebelumnya, sedangkan sisanya menderita penyakit lain yang tidak berhubungan dengan sistem respirasi.<sup>2</sup> Di negara maju seperti Amerika Serikat, CAP menyebabkan 1,3 juta orang dirawat per tahun. Penyakit ini juga tercatat sebagai penyebab terbesar sepsis berat dan kematian terbanyak akibat infeksi.<sup>3</sup>

Definisi pneumonia adalah peradangan yang mengenai parenkim paru serta bronkiolus terminalis yang mencakup bronkiolus respiratorius dan alveoli. Peradangan dapat menimbulkan konsolidasi jaringan paru dan gangguan pertukaran gas setempat.<sup>4</sup> Konsolidasi pada pneumonia ditandai oleh alveolus yang terisi oleh eksudat, sel radang, dan fibrin. Pneumonia yang berkembang di luar rumah sakit atau dalam 48 jam sejak masuk rumah sakit serta tidak memenuhi kriteria *healthcare-associated pneumonia* (HCAP) disebut dengan CAP.<sup>5</sup>

Berbagai sistem skoring untuk menilai derajat beratnya penyakit dan risiko kematian pada CAP telah dikembangkan dan dipakai secara luas, antara lain *Pneumonia Severity Index* (PSI), *Patients Outcomes Research Team Score* (PORT), dan CURB-65 (*Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, Age ≥65 years*). Berbagai biomarker koagulasi juga potensial untuk digunakan sebagai penunjang diagnosis, pertimbangan terapi, dan prediktor prognosis, seperti Protein C, D-Dimer, *thrombin-antithrombin complex*, *prothrombin fragment 1 dan 2*, serta *activated partial thromboplastin time*.<sup>6,7</sup>

Beberapa penelitian sebelumnya telah membuktikan hubungan antara biomarker koagulasi antitrombin III (AT-III) saat masuk rumah sakit dengan derajat keparahan CAP. Penelitian Agapakis

dkk. melaporkan bahwa AT-III sebagai biomarker koagulasi pada CAP memiliki sensitivitas 80% dan spesifisitas 75% dengan nilai *cut-off point* 85% untuk menentukan perlunya perawatan di rumah sakit.<sup>8</sup>

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui manfaat kadar AT-III sebagai prediktor mortalitas 30 hari pada CAP. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar AT-III dengan derajat beratnya CAP dengan menggunakan skor CURB-65

---

## METODE PENELITIAN

---

Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif. Populasi target penelitian adalah pasien CAP yang didiagnosis berdasarkan gambaran klinis, laboratorium, dan foto toraks. Sampel penelitian adalah penderita pneumonia komunitas yang sesuai dengan kriteria inklusi serta secara tertulis menandatangani *informed consent*. Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif pada pasien rawat inap RS H. Adam Malik, Medan yang telah terbukti secara klinis dan foto toraks menderita pneumonia komunitas dalam kurun Februari sampai dengan Mei 2013.

Kriteria inklusi yang digunakan adalah wanita maupun pria berusia ≥18 tahun yang didiagnosis dengan pneumonia komunitas secara klinis dan radiologis. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan faktor perancu, yakni pasien dengan dugaan emboli paru, kehamilan, dalam masa enam bulan postpartum, riwayat trauma, stroke iskemik, riwayat infark miokard dalam satu bulan terakhir, baru pulang dari rumah sakit sepuluh hari yang lalu, sistemik lupus eritematosus (SLE), penyakit ginjal kronik tahap akhir yang menjalani hemodialisis, penyakit hati kronik, mendapat terapi antibiotik selama 48 jam terakhir, mendapat terapi heparin dan AT-III, dan pasien dengan gangguan defisiensi AT-III.

Terhadap semua subjek penelitian yang memenuhi syarat dilakukan pencatatan nama, umur, jenis kelamin, berat badan, dan tinggi badan. Dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik untuk mengarahkan diagnosis pneumonia komunitas. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan adalah pemeriksaan darah lengkap, fungsi ginjal, fungsi hati, kultur sputum, kultur darah, dan antitrombin III. Pemeriksaan radiologi yang dilakukan adalah foto toraks. Dilakukan penilaian derajat keparahan pneumonia dengan skor CURB-65. Kadar AT-III diukur menggunakan metode ELISA dengan *reagen kit* (Te-

Chrom AT, Behring, Marburg, Germany). Pasien yang berobat jalan tetap dipantau sampai 30 hari setelah pemeriksaan AT-III.

Karakteristik subjek dan kadar AT-III disajikan dalam bentuk tabel. Untuk melihat hubungan kadar AT-III terhadap kematian 30 hari, digunakan uji *chi-square*. Data dianalisis menggunakan SPSS 20.0. Semua uji statistik dianggap bermakna jika nilai  $p < 0,05$ . *Ethical clearance* diperoleh dari Komite Penelitian Bidang Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

### HASIL PENELITIAN

Selama periode penelitian, diperoleh 55 subjek penelitian yang didiagnosis dengan CAP. Tabel 1 menunjukkan karakteristik demografis, tanda vital, dan nilai laboratorium subjek penelitian. Subjek penelitian terdiri atas 28 (50,9%) pria dan 27 (49,1%) wanita dengan rerata (SD) umur 52,8 (SD 16,2) tahun. Pemeriksaan kultur darah dilakukan terhadap 20

(36,4%) subjek. Sebanyak 3 (5,5%) subjek ditemukan dengan kultur darah positif. Terdapat tiga spesies bakteri yang terdeteksi dalam darah, yaitu *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas sp*, dan *Staphylococcus epidermidis*. Sementara itu, pemeriksaan kultur sputum dilakukan pada 9 (16,3%) subjek. Sebanyak 4 (7,2%) subjek dijumpai dengan kultur sputum positif. Spesies bakteri yang terdeteksi pada sputum antara lain *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia rettgeri*, dan *Dermacoccus Nishinomiyaensis*.

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=55)**

Variabel	Jumlah
Jenis kelamin, n (%)	-
Pria	28 (50,9)
Wanita	27 (49,1)
Umur (tahun), ± SD	52,8 (SD 16,2)
Tanda vital, ± SD	
Tekanan darah sistolik (mmHg)	108 (SD 10,8)
Tekanan darah diastolik (mmHg)	68,2 (SD 6,9)
Frekuensi denyut jantung (kali/menit)	96,1 (SD 8,6)
Frekuensi pernapasan (kali/menit)	29,5 (SD 1,7)
Suhu (°Celsius)	37,9 (SD 0,4)
Laboratorium, ± SD	
Hb (gr/dl)	10,5 (SD 2,5)
Leukosit (/mm <sup>3</sup> )	13634,7 (SD 5771)
Ureum (mg/dl)	48 (SD 47,6)
Kreatinin (mg/dl)	1,6 (SD 2,4)
Kultur sputum, n (%)	
Positif	4 (7,2)
Negatif	5 (9,1)
Total	9 (16,3)
Kultur darah, n (%)	
Positif	3 (5,5)
Negatif	17 (30,9)
Total	20 (36,4)

**Lanjutan tabel 1.**

Variabel	Jumlah
Anttrombin-III, n (%)	
<80%	9 (16,4)
≥80%	46 (83,6)
Skor CURB-65, n (%)	
Ringan (0-2)	28 (50,9)
Berat (3-5)	27 (49,1)
Diagnosis, n (%)	
Sepsis	32 (58,2)
Nonsepsis	23 (41,8)

Sebanyak 8 dari 9 subjek (88,9%) dengan kadar AT-III <80% mengalami kematian, sedangkan 12 dari 46 subjek (46,1%) dengan kadar AT-III ≥80% mengalami kematian (Tabel 2). Setelah dilakukan analisis dengan uji *chi-square*, diperoleh hubungan antara kadar AT-III terhadap kematian 30 hari ( $p=0,0001$ ) dengan sensitivitas 40% (IK95% 19,2-63,9) dan spesifisitas 97% (IK95% 85-99,5), *likelihood ratio* 13, *positive predictive value* (PPV) 88,9%, dan *negative predictive value* (NPV) 73,9%.

**Tabel 2. Hubungan Kadar AT-III dengan Kematian 30 Hari**

AT-III	Kematian 30 hari		Total
	Mat	Hidup	
<80%, n (%)	8 (88,9)	1 (11,1)	9 (100)
≥80%, n (%)	12 (26,1)	34 (73,9)	46 (100)
Total, n (%)	20 (36,4)	35 (63,6)	55 (100)

Sebanyak 28 (50,9%) subjek tergolong dalam kelompok CAP ringan menurut skor CURB-65. Semuanya memiliki kadar AT-III 80% ke atas. Sementara itu, sebanyak 27 (49,1%) subjek menderita CAP berat menurut skor CURB-65, dengan 9 subjek memiliki kadar AT-III <80% dan 18 subjek memiliki kadar AT-III ≥80% (Tabel 3).

**Tabel 3. Hubungan AT-III dengan Skor CURB-65**

AT-III	Skor CURB-65		Total
	Ringan (0-2)	Berat (3-5)	
<80%, n (%)	0 (0)	9 (100)	9 (100)
≥80%, n (%)	28 (60,9)	18 (39,1)	46 (100)
Total	28 (50,9)	27 (49,1)	55 (100)

\* AT-III=antthrombin III; CURB-65=Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, Age ≥ 65 years

Terdapat 32 (58,2%) subjek yang juga mengalami sepsis, dengan perincian 9 (28,1%) subjek memiliki kadar AT-III <80% dan 23 (71,9%) subjek memiliki kadar AT-III ≥80%. Rerata kadar AT-III pada kelompok sepsis adalah 86,4 (SD 15,1)%, sedangkan pada kelompok nonsepsis sebesar 98,1 (SD 8,2)%. Perbedaan ini signifikan secara statistik berdasarkan uji *t-independent* ( $p=0,001$ ).

## DISKUSI

Sistem koagulasi diatur oleh sejumlah inhibitor seperti AT-III, protein C, dan protein S. Inhibitor tersebut berfungsi membatasi reaksi koagulasi yang berlebihan agar pembentukan fibrin terbatas di sekitar daerah yang mengalami cedera saja. Pembatasan tersebut bertujuan mencegah terjadinya kondisi patologis.<sup>9</sup>

Endotel pembuluh darah paru memainkan peranan penting dalam katabolisme AT-III.<sup>10</sup> Pada pneumonia, terjadi gangguan pembentukan fibrin yang menyebabkan gangguan alveolus. Benang-benang fibrin yang memuat kuman penyebab infeksi dapat mempengaruhi kekebalan pejamu, selain mempengaruhi pemeliharaan dan perbaikan endotel-epitel *barrier*. Hasil akhir koagulasi seperti trombin dan fibrin merupakan proinflamator signifikan yang dapat mengganggu fungsi paru.<sup>11</sup>

Pneumonia yang awalnya merupakan infeksi lokal dapat mengaktifkan sistem koagulasi sistemik. Deposisi fibrin dalam kompartemen alveolus yang terinfeksi dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, merangsang sitokin proinflamasi, dan meningkatkan akumulasi netrofil.<sup>12</sup> Aktivasi koagulasi lokal terutama dipicu oleh *tissue factor*.<sup>13</sup> Makrofag, netrofil, dan endotel alveolus mengeluarkan *tissue factor* pada permukaan yang dapat membentuk *thrombogenic tissue factor*.<sup>14</sup>

Penilaian derajat keparahan penyakit merupakan langkah awal dalam manajemen CAP. Kunci manajemen CAP yang aman dan efisien adalah kemampuan untuk memprediksi apakah kondisi pasien akan membaik atau justru akan mengalami perburukan. Dalam hal ini, telah banyak sistem skoring klinis yang diuji manfaatnya, antara lain skor CURB-65 yang cukup sederhana untuk diterapkan dan telah tervalidasi untuk memprediksi kematian dalam 30 hari (AUC 0,73-0,83).<sup>9,15-18</sup> Sementara itu, hubungan antara biomarker dengan derajat keparahan penyakit dalam beberapa studi masih kontroversial.<sup>6,9</sup>

Studi ini mencari hubungan antara kadar AT-III saat awal masuk rumah sakit dengan kematian 30 hari pada pasien CAP. Ditemukan bahwa kadar AT-III yang rendah sejalan dengan bertambahnya skor CURB-65. Hal ini mengarahkan pada dugaan adanya hubungan antara kadar AT-III pada saat awal masuk rumah sakit dengan kematian 30 hari pada pasien CAP. Dugaan ini dikonfirmasi oleh hasil penelitian yang

menyatakan adanya hubungan yang signifikan antara kadar AT-III terhadap kematian 30 hari ( $p=0,0001$ ). Angka kematian 30 hari pasien CAP lebih tinggi pada pasien dengan kadar AT-III yang rendah. Dengan kata lain, semakin rendah kadar AT-III di awal perawatan, semakin buruk prognosis penderita CAP. Keadaan ini sudah dapat diperkirakan sejak awal pasien dirawat sehingga membantu menentukan terapi dan memberi gambaran untuk edukasi keluarga pasien.

Penelitian oleh Agapakis dkk. yang melibatkan 77 pasien CAP dengan 52% di antaranya menderita CAP berat menemukan, dari 31 (78%) subjek dengan kadar AT-III <85%, sebanyak 2 (6,5%) subjek meninggal dalam masa perawatan 9,1±5,42 hari, sedangkan pasien dengan kadar AT-III ≥85% tidak ada yang mengalami kematian dalam masa perawatan. Penyakit CAP ringan dan CAP berat dibedakan pada titik *cut-off* kadar AT-III 85% dengan sensitivitas 80% dan spesifisitas 75% (IK95% 0,11-0,34, AUC 0,22), PPV 78%, dan NPV 75% dengan rerata kadar AT-III pada CAP ringan sebesar 98,2 (SD 23,2) dan pada CAP berat sebesar 76,8 (SD 16,9)% ( $p=0,001$ ).<sup>8</sup>

Pada penelitian ini, ditemukan rerata kadar AT-III pada CAP ringan sebesar 99,7 (SD 6,1)% dan pada CAP berat sebesar 82,7 (SD 14,5)%. Hasil ini menunjukkan bahwa kadar AT-III menurun sejalan dengan bertambahnya skor CURB-65. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Agapakis dkk. yang menunjukkan penurunan kadar AT-III seiring memberatnya derajat CAP ( $p<0,001$ ).<sup>8</sup>

Pada penelitian ini, ditemukan kadar AT-III yang rendah pada pasien sepsis, baik yang meninggal (88,9%) maupun yang hidup (11,1%) dengan nilai  $p=0,0001$ . Hasil ini senada dengan penelitian Fourrier dkk.<sup>19</sup> yang mendapatkan kadar AT-III yang rendah pada pasien sepsis ( $p<0,0001$ ). Penelitian Pettila dkk.<sup>20</sup> dan Arash dkk.<sup>21</sup> juga menunjukkan rendahnya konsentrasi nilai AT-III pada keadaan sepsis yang sejalan dengan derajat beratnya penyakit.

Penelitian ini juga menelusuri kultur sputum dan kultur darah untuk mendapatkan kuman penyebab walaupun tidak pada semua subjek. Dari pemeriksaan kultur sputum dan kultur darah tidak ditemukan bakteri gram positif *Streptococcus pneumoniae* yang merupakan kuman patogen penyebab CAP secara umum sesuai dengan IDSA dan ATS (2007) serta BTS (2009).<sup>22-25</sup>

Studi ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu jumlah subjek penelitian relatif kecil sehingga



permasalahan observasi tidak dapat diperluas terhadap subkelompok karena minimnya jumlah pasien dengan risiko tinggi. Jumlah sampel untuk kultur sputum juga kurang akibat sulitnya mendapat sampel dahak pasien, demikian juga untuk kultur darah akibat tidak adanya beberapa hasil dari laboratorium. Kendala tersebut memungkinkan penemuan kuman patogen yang berbeda dengan kuman-kuman patogen penyebab CAP pada umumnya.

---

### KESIMPULAN

---

Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa kadar AT-III pada saat masuk rumah sakit pada penderita CAP berhubungan secara signifikan dengan kematian 30 hari. Semakin rendah kadar AT-III maka semakin tinggi kemungkinan kematian dalam 30 hari. Selain itu, kadar AT-III juga berhubungan dengan derajat beratnya CAP. Semakin rendah kadar AT-III maka semakin berat derajat keparahan CAP yang dinilai dengan skor CURB-65.

---

### DAFTAR PUSTAKA

---

- Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan RI. Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT): Pola Penyakit Penyebab Kematian di Indonesia. Jakarta: Kemenkes RI; 2001. h.2.
- Hardiyanto UM. Tinjauan beberapa aspek penderita pneumonia yang dirawat di SMF/Bagian IP Dalam RSUP Hasan Sadikin, Bandung tahun 1995-1996. Bandung: FK Unpad; 1998.
- Dahlan Z. Pneumonia. Dalam: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Ed 3. Jakarta: Interna Publishing; 2009. h.2196-205.
- Abidin A. Management of Community-Acquired Pneumonia. Dalam: Naskah Lengkap 11<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting Internal Medicine 2010. Semarang: USU Press; 2010. h.132-42.
- Mira JP, Max A, Burgel PR. The role of biomarker in community acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy. *Crit Care* 2008; 12(Suppl 6):1-7.
- De Frances CJ, Lucas CA, Buie VC, Golosinskiy A. 2006 National Hospital Discharge Survey. In: National Health Statistic Reports. 2008. p.1-20.
- Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community acquired pneumonia. *Crit Care* 2010; 14:1-11.
- Agapakis DI, Tsantilas D, Psarris P, Massa EV, Kotsaftis P, Konstantinos TK, et al. Coagulation and inflammation biomarkers may help predict the severity of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2010; 15:796-803.-1300.
- Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Severity assesment in community acquired pneumonia: a review. *QJ Med* 2009; 102:379-88.
- Proietta M, Pulignano I, Porto F, et al. Antithrombin III metabolism in the pulmonary vessel endothelium. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18:237-40.
- Idell S. Coagulation, fibrinolysis and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31:S213-20.
- Milbrandt EB, Reade MC, Lee MJ, Shook SL, Angus DC, Kong L, et al. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia. *Molecular Medicine* 2009; 15(11-12):438-45.
- Rijneveld AW. Local activation of the tissue factor—factor VIIa pathway in patients with pneumonia and the effect of inhibition of this pathway in murine pneumococcal pneumonia. *Crit Care Med* 2006; 34:1725-30.
- Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22:401-4.
- Huang HH, Zhang YY, Xiu QY, et al. Community-acquired pneumonia in Shanghai, China: microbial etiology and implications for empirical therapy in a prospective study of 389 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:369-74.
- Lim WS, Boudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Jeune IL, et al. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64(Suppl II): 1-55.
- Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, Arcitio I, Gorondo I, Egurolla M, et al. Validation of predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27:151-7.
- Ewig S. Severity assessment in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 16:1193-201.
- Fourreir F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation compared pattern of antithrombin III, protein C and protein S deficiencies. *Chest* 1992; 101(3):816-23.
- Pettilä V, Pentti J, Pettilä M, Takkunen O, Jousela I, et al. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30:271-5.
- Arash A. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2007: 1-9.
- Mandell LA, Wunderik RG, Arzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious diseases society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *CID* 2007; 44:27-72.
- Wattanathum A, Chaoprasong C, Nunthapisud P. Community-acquired pneumonia in Southeast Asia: the microbial differences between ambulatory and hospitalized patients. *Chest* 2003; 123:1512-9.
- Saito A, Kohno S, Matsushima T. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother* 2006; 12:63-9.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pneumonia Komunitas, Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: PDPI; 2003. h.1-38.

