

Peran Status Vitamin C terhadap Resolusi *Community-Acquired Pneumonia* pada Pasien Usia Lanjut di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Annisa Maloveny¹, Arya G Roosheroe², Cleopas M Rumende³, Esthika Dewiasty²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

²Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

³Divisi Respirologi dan Perawatan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

ABSTRACT

Background: *Community-acquired pneumonia (CAP)* remains a major cause of morbidity and mortality in elderly patients. Vitamin C as an antioxidant agent may prevent excessive pulmonary inflammation and assist the resolution of CAP. A systematic review mentioned vitamin C as potential adjunctive therapy for mild CAP in vitamin C-deficient elderly patients but evidences are still scarce.

Objective: To obtain the prevalence of vitamin C deficiency in elderly patients with CAP and to determine the role of vitamin C status in the resolution of CAP in elderly patients.

Methods: A prospective cohort was conducted on 65 patients above 60 years old who were diagnosed with CAP, received therapy according to guidelines and were not in immunosuppressive therapy in the emergency unit and wards of Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta during April to June 2012. Subjects were assigned into vitamin C-deficient group and non-deficient group. Resolution and median resolution rate of each group were calculated. The differences between groups were examined using log-rank test. Hazard ratio was determined using Cox regression models. Multivariate analysis of confounding variables was carried out with Cox regression test.

Results: The prevalence of vitamin C deficiency in elderly CAP patients was 76.92% (95%CI 66.68-87.16%). The rate of resolution on tenth day in vitamin C-deficient group was 56% and in non-deficient group was 53%, while the rate of resolution on fourth day in deficient group was 20% and in non-deficient group was 40%. Median resolution rate in deficient and non-deficient group was 9 days and 5 days, respectively. Log-rank test did not reveal statistically significant difference in resolution rate between both groups with crude HR 1.18 (95%CI 0.54-2.58; $p=0.69$).

Conclusion: The prevalence of vitamin C deficiency in elderly CAP patients in Cipto Mangunkusumo Hospital was 76.92% (95%CI 66.68-87.16%). There was no significant difference in the resolution of CAP between vitamin C-deficient and non-deficient elderly patients.

Key words: Vitamin C deficiency, community-acquired pneumonia, resolution, elderly.

ABSTRAK

Latar belakang: *Community-acquired pneumonia (CAP)* masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien usia lanjut. Vitamin C sebagai antioksidan diduga dapat mencegah inflamasi paru yang berlebihan sehingga mempengaruhi resolusi CAP. Terdapat telaah sistematis yang menyatakan bahwa vitamin C dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan untuk CAP derajat ringan pada pasien yang diduga memiliki defisiensi vitamin C, namun bukti-bukti yang ada sangat terbatas.

Tujuan: Mengetahui prevalensi defisiensi vitamin C pada pasien CAP usia lanjut serta peran status vitamin C terhadap kecepatan resolusi CAP pada pasien usia lanjut.

Metode: Studi kohort prospektif dilakukan pada 65 pasien berusia ≥ 60 tahun yang menderita CAP, mendapat terapi sesuai panduan, dan tidak dalam terapi imunosupresan di Unit Gawat Darurat serta ruang rawat Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta dalam kurun waktu April-Juni 2012. Subjek dibagi ke dalam kelompok defisiensi dan tidak defisiensi vitamin C. Dicari proporsi resolusi dan median laju resolusi masing-masing kelompok. Perbedaan laju resolusi antara kedua kelompok diuji dengan log-rank test. Nilai hazard ratio didapatkan

dari uji Cox regression model. Dilakukan juga analisis multivariat pada variabel perancu dengan menggunakan uji Cox regression.

Hasil: Prevalensi defisiensi vitamin C pada pasien CAP usia lanjut adalah sebesar 76,92% (IK95% 66,68-87,16%). Resolusi CAP pada hari kesepuluh terjadi pada 56% subjek defisiensi dan 53% subjek nondefisiensi vitamin C. Resolusi CAP pada hari keempat terjadi pada 20% subjek defisiensi dan 40% subjek nondefisiensi vitamin C.

Korespondensi:

Dr. Annisa Maloveny, Sp.PD
Email: dr_nisadwit@yahoo.co.id

Indonesian Journal of
CHEST

Critical and Emergency Medicine

Vol. 2, No. 2
Apr · Jun 2015

Median laju resolusi CAP pada kelompok nondefisiensi vitamin C adalah 5 hari, sedangkan pada kelompok defisiensi adalah 9 hari. Tidak ditemukan adanya perbedaan signifikan kedua kelompok terkait lama resolusi CAP dengan *crude* HR 1,18 (IK95% 0,54-2,58; p=0,69).

Kesimpulan: Prevalensi defisiensi vitamin C pada pasien CAP usia lanjut di RSCM adalah sebesar 76,92% (IK95% 66,68-87,16%). Tidak ditemukan perbedaan lama resolusi CAP yang signifikan antara pasien usia lanjut dengan dan tanpa defisiensi vitamin C.

Kata kunci: Defisiensi vitamin C, *community-acquired pneumonia*, resolusi, usia lanjut.

PENDAHULUAN

Community-acquired pneumonia (CAP) masih merupakan infeksi tersering yang menyebabkan kematian pada pasien usia lanjut.¹ Menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) Departemen Kesehatan tahun 2001, CAP menduduki peringkat kedua penyebab kesakitan dan kematian di Indonesia serta peringkat keempat penyebab kematian pasien rawat inap di rumah sakit pada tahun 2007 dan 2008.^{2,3}

Data di Unit Rekam Medis Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta menunjukkan, CAP menduduki peringkat kedua diagnosis tersering pada pasien usia lanjut yang dirawat inap pada tahun 2000, yaitu sebesar 42%.⁴ Data dari Divisi Geriatri Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSCM menunjukkan 54,8% pasien usia lanjut yang dirawat pada tahun 2000 mengalami CAP.⁵

Insidens tahunan CAP diperkirakan mencapai 25-44 kasus per 1000 orang dengan angka mortalitas berkisar pada 10-30%. Stupka dkk. menemukan angka kematian pasien rawat inap mencapai 12%.⁶ Niederman dkk. menghitung bahwa biaya tahunan yang dikeluarkan untuk pneumonia pada pasien usia lanjut mencapai 4,8 miliar USD dengan rata-rata lama perawatan di rumah sakit mencapai 7,8 hari.⁷

Perjalanan alamiah dari resolusi infeksi CAP belum sepenuhnya diketahui. Proses ini merupakan interaksi yang kompleks antara pejamu, agen penyebab CAP, dan faktor lingkungan. Pada kondisi tertentu, konsentrasi vitamin C plasma di bawah normal dapat ditemukan pada pasien CAP.⁸⁻¹⁰ Vitamin C sebagai antioksidan berperan penting dalam pertahanan paru, khususnya untuk menjaga keseimbangan oksidan-antioksidan dalam *epithelial lining fluid* (ELF) agar tidak terjadi inflamasi paru yang berlebihan. Inflamasi yang berlebihan dapat mengakibatkan kerusakan endotel vaskular paru serta mengakibatkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) yang akan mempengaruhi resolusi.^{11,12}

Penelitian oleh Mishra dkk. yang memeriksa kadar vitamin C sebagai penanda status antioksidan

menunjukkan bahwa depleksi antioksidan dan peningkatan stres oksidatif berkaitan dengan skor klinis dan luaran yang buruk pada pasien penyakit kritis.¹³ Pada pasien usia lanjut, kapasitas pertahanan antioksidan ELF juga menurun sehingga sel lebih rentan terhadap spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*, ROS).^{12,14} Respons imun yang terjadi pada CAP berupa fagositosis oleh netrofil dan makrofag akan menghasilkan ROS. Deplesi antioksidan yang terjadi menyebabkan ketidakseimbangan aktivitas oksidan-antioksidan sehingga berdampak pada proses inflamasi berlebihan pada jaringan paru.¹⁵

Status vitamin C yang rendah dapat juga memengaruhi respons imun serta kemampuan penghancuran bakteri dengan mempengaruhi fungsi netrofil. Pada pasien usia lanjut, hal ini menjadi penting karena rentannya pasien terhadap penurunan konsentrasi vitamin C serta gangguan fungsi leukosit, khususnya netrofil (kemotaksis dan fagositosis).¹⁶ Vitamin C juga dapat bertindak sebagai inhibitor kompetitif terhadap hialuronat liase, yaitu enzim yang memfasilitasi penyebaran infeksi *Streptococcus pneumoniae*, sehingga dapat mempengaruhi perjalanan infeksi dan resolusi CAP yang kebanyakan disebabkan oleh *S. pneumoniae*.¹⁷

Pasien usia lanjut merupakan populasi yang rentan mengalami defisiensi vitamin C karena kurangnya asupan vitamin C.¹⁸ Penelitian oleh Salehi dkk. dan Lengyel dkk. menunjukkan bahwa pada pasien usia lanjut, asupan buah dan sayur-sayuran umumnya lebih rendah dari kebutuhan minimal yang dianjurkan.^{19,20} Ternyata, status gizi yang baik tidak selalu menggambarkan status vitamin C tubuh yang normal. Penelitian oleh Hamer dkk. pada populasi usia lanjut yang sebagian besar subjeknya memiliki indeks massa tubuh (IMT) normal atau lebih menunjukkan angka defisiensi vitamin C plasma yang cukup signifikan (59,8% pada laki-laki dan 32,6% pada perempuan).²¹

Pada keadaan infeksi dan stres akut, konsentrasi vitamin C plasma dapat lebih menurun. Penelitian oleh Schorah dkk. menunjukkan pasien usia lanjut di ruang rawat intensif cenderung memiliki konsentrasi vitamin C total yang lebih rendah daripada pasien



pada kelompok usia lainnya.²² Penelitian oleh Hunt dkk. juga menunjukkan lebih dari sepertiga pasien usia lanjut yang dirawat di rumah sakit Inggris karena infeksi saluran napas akut mengalami defisiensi konsentrasi vitamin C plasma.¹⁰

Terjadinya peningkatan oksidan ROS plasma yang dihasilkan oleh respons imun pada CAP telah diketahui, namun peran status vitamin C plasma dalam mempengaruhi lama resolusi CAP pada pasien usia lanjut belum sepenuhnya diketahui.²³ Penelitian oleh Hunt dkk. pada pasien CAP berusia 66-94 tahun di Inggris menunjukkan bahwa terjadi defisiensi vitamin C

pada 35% pasien dan peningkatan konsentrasi vitamin C plasma dengan suplementasi dapat memperbaiki gejala klinis dan radiologis.¹⁰ Penelitian oleh Mochalkin

di Rusia menunjukkan bahwa penyembuhan pneumonia

terjadi lebih cepat pada subjek yang menerima terapi antibiotik dan vitamin C daripada antibiotik saja.²⁴ Sebuah telaah sistematis menyatakan bahwa vitamin C dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan pada CAP derajat ringan pada pasien yang diduga memiliki konsentrasi vitamin C plasma yang rendah, namun bukti-bukti yang ada sangat terbatas.²⁵

Diperlukan penelitian untuk membuktikan bahwa

terjadi penurunan konsentrasi vitamin C plasma pada pasien CAP, khususnya pada populasi usia lanjut di negara berkembang seperti Indonesia.²⁶ Selain itu, dibutuhkan data prevalensi defisiensi vitamin C pada pasien CAP usia lanjut dan pengaruh status vitamin C plasma terhadap resolusi pneumonia pada pasien usia lanjut.^{27,28}

METODE PENELITIAN

Penelitian ini memiliki desain kohort prospektif dengan tujuan mencari perbedaan lama resolusi CAP berdasarkan status vitamin C plasma pasien usia lanjut dengan metode analisis kesintasan (*survival analysis*). Penelitian dilaksanakan di instalasi gawat darurat, ruang rawat intensif, serta ruang rawat biasa RSCM selama April-Juni 2012. Populasi target adalah pasien berusia 60 tahun atau lebih yang mengalami CAP. Populasi terjangkau adalah pasien berusia 60 tahun atau lebih yang dirawat di RSCM dalam kurun April-Juni 2012. Subjek penelitian direkrut secara konsekutif hingga jumlah sampel minimal terpenuhi, yaitu 65 subjek. Kriteria penerimaan meliputi pasien berusia 60 tahun atau lebih, memiliki kriteria diagnosis CAP, menerima terapi CAP sesuai panduan

Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (DSA/ATS) 2007, dan bersedia turut serta dalam penelitian, sedangkan kriteria eksklusi meliputi penggunaan terapi immunosupresan dalam satu minggu terakhir.

Subjek yang telah direkrut kemudian diikuti selama sepuluh hari. Indikator tercapainya resolusi CAP

diperiksa setiap hari dengan tambahan pemeriksaan CRP pada hari ketiga, foto polos toraks ulang pada hari kelima, enam, atau tujuh, serta, pencatatan kejadian mortalitas. Resolusi CAP ditandai dengan tercapainya empat dari lima parameter berikut: (1) frekuensi napas ≤ 24 kali per menit; (2) suhu $\leq 37,8^{\circ}$ C (dua kali pemeriksaan dengan selisih waktu delapan jam); (3) tekanan darah sistolik ≥ 90 mmHg; (4) saturasi oksigen arteri $\geq 90\%$ atau tekanan parsial oksigen (PaO₂) ≥ 60 mmHg pada udara ruang; dan (5) frekuensi nadi ≤ 100 kali per menit, ditambah dua dari tiga parameter berikut: (1) tidak adanya perburukan pada gambaran rontgen paru; (2) penurunan hitung leukosit/netrofil; dan (3) penurunan rasio CRP pada hari ketiga menjadi $< 0,5$ dari hari pertama. Subjek dibagi menjadi dua kelompok menurut status vitamin C plasma pada 24-48 jam pertama perawatan, yaitu kelompok defisiensi (kadar vitamin C plasma $< 0,2$ mg/dl) dan nondefisiensi (kadar vitamin C plasma $\geq 0,2$ mg/dl).

Setelah pengambilan data, dilakukan analisis. Perhitungan nilai rata-rata dan simpang baku dilakukan

untuk data yang bersifat kuantitatif, sekaligus dihitung rentang nilainya menurut interval kepercayaan 95%. Data yang bersifat kualitatif disajikan dalam bentuk jumlah dan persentase. Dilakukan analisis terhadap resolusi lalu dibuat kurva Kaplan-Meier, kemudian dicari laju resolusi dan median resolusi masing-masing kelompok. Untuk mengetahui perbedaan resolusi antara kedua kelompok, dilakukan uji statistik *log-rank test* serta dicari nilai *hazard ratio* dengan menggunakan uji *Cox regression model*. Dilakukan juga analisis multivariat terhadap variabel perancu dengan menggunakan uji *Cox regression*. Seluruh analisis dan pengolahan data penelitian dilakukan secara elektronik menggunakan perangkat SPSS versi 16.0 *for windows*.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek penelitian terdiri atas 64,62% pria. Rerata usia pasien adalah 68,6 tahun. Sebanyak 59 pasien memiliki komorbiditas, terutama gizi kurang,

diabetes melitus, dan keganasan. Hampir separuh dari jumlah tersebut memiliki dua komorbiditas, bahkan enam di antaranya memiliki tiga komorbiditas atau lebih. Sebanyak 41 (63,08%) subjek memiliki indeks massa tubuh (IMT) kurang dari normal (<18 kg/m²). Lebih lanjut, sebanyak 47 (72,31%) subjek mengalami pneumonia derajat berat (skor CURB-65 ≥3).

Dari seluruh subjek didapatkan 50 orang mengalami defisiensi vitamin C (konsentrasi vitamin C plasma <0,2 mg/dl) sebagaimana ditampakkan dalam Tabel 1. Prevalensi defisiensi vitamin C adalah sebesar 76,92% (IK95% 66,68-87,16%). Didapatkan laju mortalitas sebesar 30,77% pada seluruh pasien.

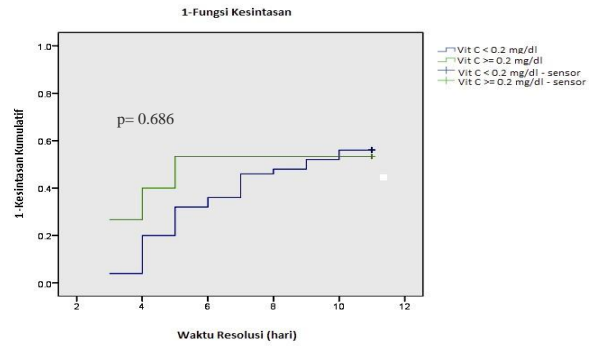
Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=65)

Karakteristik	Total (n=65)	Non-defisiensi Vitamin C (n=15)	Defisiensi Vitamin C (n=50)
Jenis kelamin, n (%)			
Laki-laki	42 (64,62)	7 (46,67)	35 (70)
Perempuan	23 (35,38)	8 (53,33)	15 (30)
Usia (tahun), rerata±SD	68,6 (8,26)	69,33 (8,62)	68,38 (8,23)
Kadar vitamin C (mg/dl), median (IQR)	0,09 (0,09)	0,24 (0,11)	0,07 (0,04)*
Kategori umur			
<60-69 tahun	41 (63,08)	9 (60)	32 (64)
≥70 tahun	24 (36,92)	6 (40)	18 (36)
Komorbiditas, n (%)			
Keganasan	10 (15,4)	1 (6,7)	9 (18)
Gagal jantung	9 (13,8)	4 (26,7)	5 (10)
Diabetes melitus	19 (29,2)	5 (33,3)	14 (28)
PPOK	7 (10,8)	2 (13,3)	5 (10)
TB	5 (7,7)	0 (0)	5 (10)
Stroke	4 (6,2)	1 (6,7)	3 (6)
Dialisis	6 (9,2)	3 (20)	3 (6)
HIV	-	-	-
Autoimun	1 (1,5)	1 (6,7)	0 (0)
Operasi lambung	-	-	-
Indeks massa tubuh, n (%)			
≥18 kg/m ²	24 (36,92)	6 (40)	18 (36)
<18 kg/m ²	41 (63,08)	9 (60)	32 (64)
Penurunan CRP>50%, n (%)	15 (23,08)	4 (26,67)	11 (22)
Keparahan penyakit, n (%)			
Tidak berat*	18 (27,69)	5 (33,33)	13 (26)
Berat	47 (72,30)	10 (66,67)	37 (74)
Kejadian resolusi CAP, n (%)			
Resolusi	36 (55,38)	8 (53,33)	28 (56)
Tidak resolusi			
Meninggal	20 (30,77)	3 (20)	17 (34)
Lain-lain**	9 (13,85)	4 (26,67)	5 (10)

Keterangan: IQR=interquartil range; *derajat CAP tidak berat=ringan-sedang (skor CURB 65=0-2), berat (skor CURB 65 ≥3); **lain-lain=tidak mengalami resolusi hingga waktu pengamatan selesai atau loss to follow up.

Analisis Bivariat Laju Resolusi CAP pada Kelompok Defisiensi dan Nondefisiensi Vitamin C

Dari log-rank test tidak didapatkan perbedaan resolusi CAP antara kelompok defisiensi dan kelompok nondefisiensi vitamin C dengan crude HR 1,18 (IK95% 0,54-2,58; p=0,69). Kurva Kaplan-Meier yang menggambarkan terjadinya resolusi berdasarkan status vitamin C dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Kurva Kaplan-Meier untuk Resolusi CAP Pasien Usia Lanjut pada Kelompok Defisiensi dan Nondefisiensi Vitamin C

Median waktu terjadinya resolusi CAP pada kelompok nondefisiensi vitamin C adalah 5 hari, sedangkan pada kelompok defisiensi adalah 9 hari. Proporsi pasien yang mengalami resolusi pada hari

keempat di kelompok defisiensi dan nondefisiensi vitamin C masing-masing adalah 20% dan 40%. Proporsi pasien yang mengalami resolusi pada hari kelima di kelompok defisiensi dan nondefisiensi vitamin C masing-masing adalah 32% dan 53%.

Hubungan Variabel Perancu dengan Resolusi CAP

Beberapa variabel yang potensial untuk menjadi perancu dalam penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, dan komorbiditas semisal keganasan, gagal jantung kongestif, DM, PPOK, TB, stroke akut, hemodialisis, infeksi HIV, penyakit autoimun, riwayat operasi lambung, dan status gizi kurang. Hubungan variabel-variabel perancu dengan resolusi CAP pada pasien usia lanjut dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Analisis Variabel Potensial Perancu

Variabel	p
Jenis kelamin	0,32
Perempuan	
Laki-laki	
Usia (tahun)	0,39
<60-70	
≥70 tahun	
Keganasan	0,35
Tidak	
Ya	
Gagal jantung kongestif functional class III-IV	0,15
Tidak	
Ya	
Diabetes melitus	0,61
Tidak	
Ya	
PPOK	0,61
Tidak	
Ya	
Tuberkulosis	0,17
Tidak	
Ya	
Stroke akut	0,39
Tidak	
Ya	

Tabel 2. (sambungan)

Variabel	p
Hemodialisis	
Tidak	0,619
Ya	
HIV	
Tidak	-
Ya	
Penyakit autoimun	
Tidak	0,389
Ya	
Operasi lambung	
Tidak	-
Ya	
Gizi kurang	
Tidak	0,014
Ya	

Analisis Multivariat Faktor Independen yang Mempengaruhi Resolusi CAP

Variabel-variabel yang memiliki $p < 0,25$ pada analisis bivariat diikutsertakan dalam analisis multivariat, antara lain status gizi kurang, gagal jantung, dan TB. Pada analisis multivariat dengan *Cox proportional hazard regression model* didapatkan *fully adjusted hazard ratio*. *Adjusted hazard ratio* untuk status vitamin C pada setiap penambahan variabel perancu dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. *Crude HR* dan *Adjusted HR* Status Vitamin C terhadap Resolusi CAP ada Penambahan Variabel Perancu Secara Bertahap

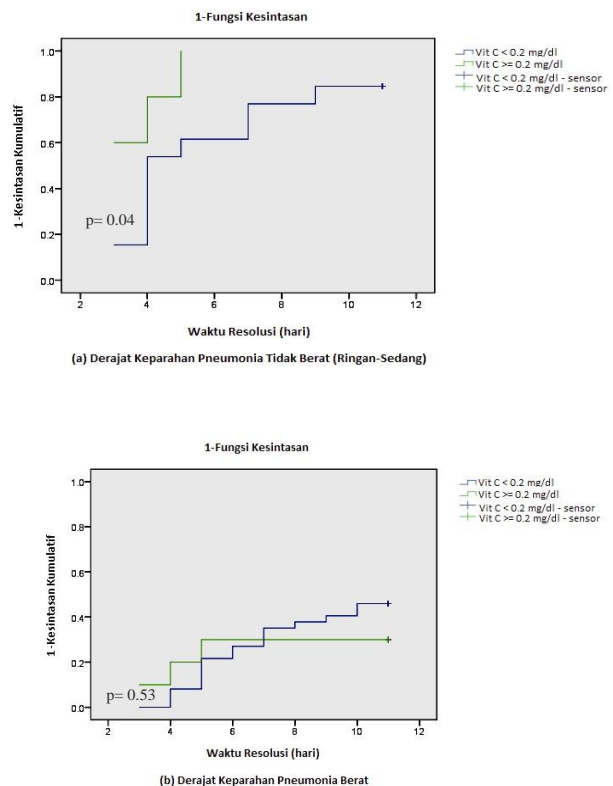
Status Vitamin C (Nondefisiensi)	Hazard Ratio (IK95%)
<i>Crude HR</i>	1,18 (0,54-2,58)
<i>Adjusted HR</i>	
+ Status gizi kurang	1,11 (0,5-2,43)
+ Gagal jantung	1,1 (0,5-2,4)
+ Tuberkulosis	1,02 (0,46-2,25)

Dari berbagai variabel potensial perancu di atas, tidak ada variabel yang dapat mengubah nilai *hazard ratio* status vitamin C hingga lebih dari 10%. Dengan demikian, ketiga variabel tersebut bukan merupakan perancu.

Perbandingan Lama Resolusi CAP Berdasarkan Derajat Berat Penyakit

Berdasarkan literatur, diketahui bahwa efek vitamin C untuk memperbaiki resolusi CAP dipengaruhi oleh derajat keparahan penyakit.^{10,25} Untuk melakukan stratifikasi, dilakukan analisis *stratified log rank* berdasarkan derajat keparahan CAP. Didapatkan perbedaan lama resolusi yang bermakna secara statistik antara kelompok defisiensi dan nondefisiensi vitamin C pada pneumonia ringan dan sedang ($p=0,04$), namun tidak bermakna pada derajat keparahan penyakit yang berat ($p=0,53$). Kurva Kaplan-Meier yang menggambarkan terjadinya

resolusi berdasarkan status vitamin C dengan stratifikasi berdasarkan derajat berat pneumonia ditampilkan dalam Gambar 2.



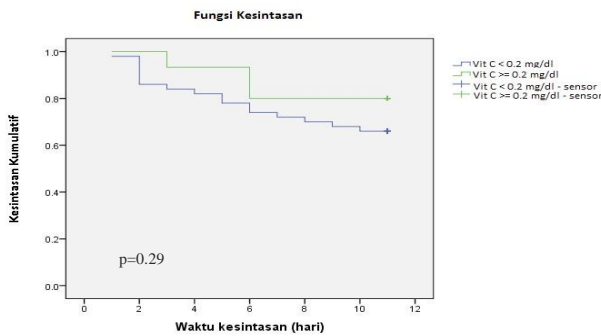
Gambar 2. Kurva Kaplan-Meier untuk Resolusi CAP Pasien Usia Lanjut pada Kelompok Defisiensi dan Nondefisiensi Vitamin C Berdasarkan Derajat Berat Penyakit: (a) Tidak Berat (Ringan-Sedang); (b) Berat

Didapatkan pasien populasi usia lanjut yang mengalami CAP derajat tidak berat memiliki median kesintasan untuk terjadinya resolusi CAP selama tiga hari pada kelompok nondefisiensi vitamin C dan empat hari pada kelompok defisiensi. Pada populasi usia lanjut yang mengalami CAP derajat tidak berat (ringan-sedang), didapatkan laju kesintasan terjadinya resolusi CAP hari keempat pada kelompok defisiensi vitamin C adalah 54% dan pada kelompok nondefisiensi vitamin C adalah 80%. Pada populasi usia lanjut yang mengalami CAP derajat berat, didapatkan laju kesintasan terjadinya resolusi CAP hari keempat pada kelompok defisiensi vitamin C adalah 8% dan pada kelompok nondefisiensi vitamin C adalah 20%.

Perbandingan Mortalitas Kelompok Defisiensi dan Nondefisiensi Vitamin C

Pada penelitian ini sebanyak 20 (30,77%) pasien meninggal dunia dengan 18 di antaranya berasal

dari kelompok defisiensi vitamin C. *Log-rank test* tidak mendapatkan hubungan yang bermakna antara status defisiensi vitamin C dengan kesintasan pasien CAP usia lanjut ($p=0,29$). Kurva Kaplan-Meier yang menggambarkan kejadian mortalitas berdasarkan status vitamin C dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Analisis Kesintasan Mortalitas CAP Pasien Usia Lanjut pada Kelompok Defisiensi Vitamin C dan Nondefisiensi Vitamin C

DISKUSI

Karakteristik Demografis Subjek Penelitian

Sebagian besar (64,6%) subjek penelitian ini adalah laki-laki. Hal ini agak berbeda dengan penelitian Hunt dkk., yang hanya 13 dari 28 (46,4%) orang subjeknya adalah laki-laki.¹⁰ Kelompok usia terbanyak adalah 60-69 tahun baik pada kelompok defisiensi maupun nondefisiensi vitamin C. Rerata usia subjek adalah 68,6 (SD 8,26) tahun. Pada penelitian oleh Hunt dkk., didapatkan rerata usia 81,4 tahun (SD 7,1) pada laki-laki dan 82 tahun (SD 4) pada perempuan. Secara umum usia subjek pada penelitian ini lebih muda daripada penelitian di luar negeri.²¹

Pada kelompok defisiensi vitamin C, proporsi laki-laki lebih banyak daripada perempuan (70% vs. 30%). Hasil ini serupa dengan data dari *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) yang menunjukkan bahwa laki-laki cenderung memiliki status vitamin C yang lebih rendah daripada wanita. Kemungkinan penyebabnya antara lain kecenderungan merokok yang lebih dominan pada laki-laki. Merokok meningkatkan *turnover* metabolik vitamin C akibat oksidasi oleh radikal bebas. Dibutuhkan asupan vitamin C yang lebih tinggi untuk mencapai jumlah vitamin C plasma total yang sama dengan orang yang tidak merokok (140 vs. 100 mg/hari).²⁹ Perempuan memiliki status antioksidan yang lebih baik daripada laki-laki. Salah satu faktor yang mempengaruhinya

adalah hormon estradiol, estron, dan estriol. Estrogen pada kadar fisiologis dapat menurunkan produksi ROS dan meningkatkan status antioksidan.³⁰

Sebagian besar (63,1%) subjek penelitian memiliki IMT <18 kg/m². Pada kelompok defisiensi vitamin C, 64% subjek memiliki IMT <18 kg/m². Hasil ini berbeda dengan penelitian oleh Gan dkk. dan Hamer dkk. yang menemukan deplesi dan defisiensi vitamin C pada sebagian besar pasien dengan IMT normal dan lebih.^{21,31}

Karakteristik Klinis Subjek Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan prevalensi defisiensi vitamin C sebesar 76,92% (IK95% 66,68-87,16%). Penelitian oleh Hunt dkk. menunjukkan bahwa defisiensi vitamin C dialami oleh 35% pasien CAP populasi usia lanjut.¹⁰ Pada penelitian oleh Gan dkk. yang sebagian besar subjeknya berusia lanjut (rerata 51,8±19,3 tahun, rentang 14-89 tahun) dan memiliki lebih dari dua diagnosis, didapatkan proporsi deplesi vitamin C sebesar 41% dan defisiensi vitamin C sebesar 19%.³¹ Pada penelitian ini, pasien merupakan populasi usia lanjut yang sebagian besar menderita penyakit derajat berat. Hal ini dipikirkan berkaitan dengan prevalensi defisiensi vitamin C yang besar.

Median konsentrasi vitamin C plasma pada penelitian ini adalah 0,09 mg/dl. Pada penelitian Hunt dkk., rerata kadar vitamin C pasien CAP usia lanjut pada awal masuk rumah sakit adalah 0,41±0,4 mg/dl.¹⁰ Penelitian Gan dkk. menemukan rerata konsentrasi vitamin C plasma sebesar 0,49±0,34 mg/dl dengan 19% subjek memiliki nilai konsentrasi vitamin C plasma kurang dari 0,2 mg/dl (defisiensi vitamin C).³¹

Derajat penyakit yang lebih berat dapat mengakibatkan penurunan konsentrasi vitamin C jika cadangan vitamin C tubuh rendah.^{10,13} Penurunan konsentrasi vitamin C pada CAP tampaknya lebih disebabkan oleh peningkatan klirens metabolik daripada redistribusi jaringan. Respons fase akut dapat menurunkan konsentrasi vitamin C, namun defisiensi vitamin C tidak akan terjadi jika asupan vitamin C adekuat.^{22,32}

Hasil penelitian ini memberikan gambaran status vitamin C pasien CAP usia lanjut yang sebagian besar mengalami defisiensi vitamin C, bahkan sebagian mengalami defisiensi vitamin C yang berat. Penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kondisi sakit kritis berkaitan dengan konsentrasi vitamin C plasma yang rendah.⁸⁻¹⁰

Penyebab kondisi ini tampaknya berkaitan dengan produksi ROS oleh netrofil yang meningkatkan utilisasi vitamin C sebagai antioksidan. Pasien usia lanjut juga merupakan populasi yang rentan mengalami defisiensi vitamin C karena kurangnya asupan serta proses penuaan terkait stres oksidatif.^{14,18}

Kriteria defisiensi vitamin C yang digunakan pada penelitian ini sama dengan penelitian Hunt dkk.¹⁰ Metode analisis pemeriksaan kadar vitamin C plasma yang digunakan juga sama sehingga hasilnya dapat langsung dibandingkan. Akan tetapi, sebagian besar subjek penelitian ini memiliki IMT <18 kg/m², berbeda dengan subjek penelitian Gan dkk. yang didominasi IMT >25 kg/m².³¹ Hal ini dipikirkan berkaitan dengan angka prevalensi defisiensi vitamin C yang lebih tinggi pada penelitian ini.

Penurunan CRP >50% pada hari ketiga hanya terjadi pada 15 (23,08%) subjek. Subjek kelompok nondefisiensi vitamin C lebih banyak mengalami penurunan CRP >50% pada hari ketiga daripada kelompok defisiensi (26,67% vs. 22%). CRP merupakan

protein penanda fase akut dan derajat berat penyakit. Konsentrasi vitamin C berbanding terbalik dengan CRP.²²

Karena sebagian besar subjek penelitian ini menderita CAP derajat berat, respons penurunan CRP yang kurang memadai dipikirkan sejalan dengan beratnya derajat penyakit serta respons imun yang kurang baik.^{33,34}

Tingkat mortalitas CAP pada pasien usia lanjut lebih rendah 22,7% pada kelompok nondefisiensi vitamin C. Pada penelitian oleh Hunt dkk., didapatkan mortalitas CAP pada pasien usia lanjut yang lebih rendah 85% pada kelompok yang mendapat suplementasi vitamin C. Karena dalam penelitian ini tidak diberikan suplementasi, selisih angka mortalitas antara kedua kelompok yang lebih besar pada penelitian Hunt dkk. dapat disebabkan oleh perbedaan konsentrasi vitamin C yang juga lebih besar.¹⁰

Pengaruh Status Vitamin C terhadap Lama Resolusi CAP

Analisis Kaplan-Meier pada penelitian ini menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok nondefisiensi vitamin C dengan kelompok defisiensi vitamin C terhadap lama resolusi CAP ($p=0,69$). Hasil ini tampaknya dipengaruhi oleh tidak dilakukannya pembagian (stratifikasi) berdasarkan derajat keparahan penyakit pada pertanyaan penelitian awal. *Power* penelitian ini sudah baik ($Z\beta$ 2,35) sehingga besar sampel telah mencukupi.

Didapatkan *crude* HR 1,18 (IK95% 0,54-2,58) untuk variabel status vitamin C terhadap lama resolusi pasien CAP usia lanjut. Analisis multivariat dilakukan pada variabel status vitamin C dan variabel yang potensial sebagai perancu dengan nilai $p<0,25$ pada analisis bivariat sehingga didapatkan *adjusted* HR untuk status vitamin C terhadap lama resolusi CAP. Dari berbagai variabel potensial perancu, tidak ada variabel yang mengubah nilai HR status vitamin C sebesar lebih dari 10% sehingga tidak dikategorikan sebagai variabel perancu.

Median waktu resolusi CAP (*estimated median time*) pada kelompok nondefisiensi adalah lima hari, sedangkan pada kelompok pasien defisiensi adalah sembilan hari. Penelitian oleh Daifuku dkk. mendapatkan

median waktu resolusi CAP tiga (1-24 hari) hari, namun

konsentrasi vitamin C plasma subjek tidak diketahui.³⁵ Pada telaah sistematis oleh Fung dkk., didapatkan bahwa pasien CAP berusia lanjut harus diobati selama minimal lima hari dengan rentang secara umum selama 7-14 hari.³⁶ Penelitian Halm dkk. mendapatkan median lama resolusi CAP 3-7 hari, sedangkan Menendez dkk. mendapatkan angka 4 hari dengan keparahan derajat CAP yang dinilai dengan skor *Pneumonia Severity Index* (PSI).^{37,38} Pada penelitian Menendez, derajat berat CAP merupakan faktor independen yang mempengaruhi lama resolusi CAP dengan skor PSI \geq III menurunkan kecepatan resolusi CAP (HR 0,73; IK95% 0,63-0,84).³⁸ Sementara itu, dalam penelitian ini derajat keparahan CAP dinilai dengan skor CURB-65. Derajat ringan penyakit mempercepat resolusi CAP (HR 4,01; IK95% 2,04-7,87).

Hasil-hasil studi di atas masih sejalan dengan hasil penelitian ini, yaitu kecepatan resolusi dalam rentang 7-14 hari. Definisi resolusi yang digunakan dalam penelitian ini juga mendekati definisi yang dipakai dalam penelitian-penelitian di atas.

Perbandingan Lama Resolusi CAP Berdasarkan Derajat Berat Penyakit

Setelah dibagi berdasarkan derajat berat CAP, didapatkan perbedaan resolusi CAP yang signifikan (*stratified log rank* $p=0,04$) antara kelompok defisiensi dan nondefisiensi vitamin C. Derajat beratnya pneumonia berhubungan dengan besarnya respons inflamasi yang terjadi sehingga perlu dilakukan strategi untuk memodulasi respons inflamasi.⁴⁰

Vitamin C diketahui dapat memproteksi sel-sel pejamu dari stres oksidatif yang dilepaskan oleh netrofil

dan makrofag.¹⁴ Selain CAP yang disebabkan oleh *S. pneumoniae*, peran keseimbangan oksidan-antioksidan juga diperlukan pada pneumonia yang diakibatkan oleh *Pseudomonas aeruginosa*. Hal ini perlu dipikirkan mengingat pneumonia pada populasi usia lanjut banyak juga disebabkan oleh *P. aeruginosa*.^{40,41}

Peran vitamin C sebagai terapi tambahan untuk memperbaiki resolusi pada pneumonia ringan didukung oleh penelitian Mochalkin dan Hunt dkk. Pada

penelitian Hunt dkk., peningkatan konsentrasi vitamin C plasma melalui suplementasi dapat memperbaiki gejala CAP secara lebih bermakna pada pasien dengan konsentrasi vitamin C plasma awal yang rendah dan derajat penyakit yang berat, namun kurang bermakna pada pasien dengan derajat penyakit yang ringan. Penelitian oleh Mochalkin di Rusia menunjukkan bahwa resolusi pneumonia lebih cepat terjadi pada subjek yang menerima terapi antibiotik dan vitamin C daripada yang hanya mendapat antibiotik, namun derajat berat penyakit tidak dinilai pada penelitian ini, melainkan hanya dikatakan bahwa sebagian besar subjeknya mengalami pneumonia derajat ringan.^{10,24}

Pada penelitian ini, sebagian besar subjek menderita CAP derajat berat, namun perbedaan resolusi yang signifikan antara kedua kelompok justru didapatkan pada penyakit yang tidak berat. Namun, perlu dicatat bahwa derajat penyakit dalam penelitian ini yang hanya dibagi menjadi berat (skor CURB-65 ≥ 3) dan tidak berat sehingga CAP derajat sedang masuk dalam kelompok “tidak berat”, walaupun mungkin derajat “sedang” dalam penelitian ini setara dengan derajat “berat” pada penelitian Hunt dkk.

Perbandingan Mortalitas Kelompok Defisiensi dan Nondefisiensi Vitamin C

Dari *log-rank test* tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara status defisiensi vitamin C dengan kesintasan pasien CAP usia lanjut. Hal ini dapat dijelaskan dengan banyaknya faktor yang dapat mempengaruhi mortalitas pada pasien CAP usia lanjut selain status defisiensi vitamin C, seperti penurunan cadangan fisiologis serta komorbiditas multipel.⁶

Hubungan Sebab-Akibat antara Status Vitamin C dengan Lama Resolusi CAP pada Pasien Usia Lanjut

Hubungan sebab-akibat antara konsentrasi vitamin C plasma dengan lama resolusi CAP pada pasien usia lanjut dalam penelitian ini menurut kriteria Hill dijabarkan sebagai berikut:

1. Hubungan waktu (*temporal relationship*)
Konsentrasi vitamin C plasma (variabel independen) pada penelitian ini diperiksa saat awal perawatan, kemudian dilihat terjadinya resolusi CAP (*event*), sehingga dapat diyakini bahwa sebab (variabel independen) mendahului akibat (variabel dependen). Hal ini sesuai dengan konsep dasar penelitian kohort, yakni *event* hanya terjadi dalam masa pengamatan.
2. Kekuatan asosiasi
Pada penelitian ini, setelah dilakukan analisis dengan *Cox's proportional hazard*, didapatkan HR 1,18 (IK95% 0,54-2,58; $p=0,69$). Nilai $p>0,05$ dengan interval kepercayaan yang lebar menunjukkan hubungan-sebab akibat yang lemah antara defisiensi vitamin C dengan resolusi CAP.
3. Hubungan tergantung dosis (*dose-dependent*)
Bila besarnya asosiasi berubah dengan berubahnya dosis atau faktor risiko, asosiasi kausal menjadi lebih mungkin. Pada penelitian ini HR memiliki nilai p yang besar dan interval kepercayaan yang lebar serta tidak ditemukan hubungan yang bergantung pada dosis.
4. Konsistensi
Adanya hasil yang konsisten antara satu penelitian dengan penelitian lain menguatkan adanya hubungan sebab-akibat. Dua penelitian terdahulu mengenai hubungan konsentrasi vitamin C dengan resolusi CAP menunjukkan hasil resolusi yang lebih baik pada kelompok dengan peningkatan konsentrasi vitamin C plasma, terutama untuk derajat penyakit yang tidak berat. Penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan resolusi CAP yang signifikan secara statistik antara kedua kelompok, namun setelah dilakukan stratifikasi berdasarkan derajat penyakit, didapatkan perbedaan resolusi yang signifikan antara kelompok defisiensi dan nondefisiensi dengan derajat penyakit tidak berat ($p=0,04$). Hasil ini konsisten dengan penelitian sebelumnya.
5. *Biological plausibility*
Terdapat beberapa teori yang menjelaskan mekanisme bagaimana status vitamin C mempengaruhi lama resolusi CAP pasien usia lanjut, antara lain:
 - menjaga keseimbangan oksidan-antioksidan untuk mencegah inflamasi paru yang berlebihan, kerusakan endotel vaskular paru, dan ARDS,^{11,12}

- menangkap ROS dan agen stres oksidatif dalam jumlah besar,¹⁵
- meningkatkan fungsi netrofil dan monosit serta meningkatkan proliferasi limfosit, produksi interferon, dan antibodi,¹⁶
- menjadi inhibitor kompetitif terhadap hialuronat liase.¹⁷

6. Koherensi

Pada penelitian ini ditemukan penurunan konsentrasi vitamin C plasma pada sebagian besar pasien CAP usia lanjut. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Hunt dkk. yang menunjukkan lebih dari sepertiga pasien usia lanjut yang dirawat di rumah sakit karena pneumonia mengalami defisiensi konsentrasi vitamin C plasma.¹⁰

Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki kelebihan sebagai penelitian pertama yang melakukan analisis kesintasan untuk mendapatkan hubungan antara status vitamin C dengan resolusi CAP pada pasien usia lanjut selama perawatan di rumah sakit dengan desain kohort prospektif. Desain kohort merupakan desain terbaik untuk menerangkan dinamika hubungan antara faktor risiko dengan efek secara temporal. Desain ini juga memungkinkan analisis kovariat yang dapat mempengaruhi hubungan antara kedua variabel utama. Kelebihan lainnya adalah dilakukannya analisis kesintasan sehingga tidak hanya proporsi terjadinya *event* (resolusi CAP) yang dapat diketahui, tetapi juga kecepatan terjadinya *event* tersebut. Penelitian ini juga mempertimbangkan berbagai variabel perancu sehingga hubungan antara status vitamin C dengan resolusi CAP yang didapat merupakan hubungan yang independen dan analisis multivariatnya lebih representatif dalam menilai risiko. Seperti penelitian dengan desain kohort lainnya, pada penelitian ini dipastikan bahwa defisiensi vitamin C terjadi sebelum resolusi CAP (sebagai luaran) sehingga memenuhi syarat utama hubungan sebab-akibat pada suatu penelitian epidemiologis (kriteria Hill).

Penelitian ini merupakan satu dari sedikit penelitian yang meneliti peran defisiensi vitamin C dalam resolusi CAP pada pasien usia lanjut. Dari penelitian ini dapat diketahui prevalensi defisiensi vitamin C pada pasien CAP usia lanjut yang dirawat di RSCM.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak diperiksanya kadar vitamin C netrofil yang dapat memberikan informasi lebih akurat mengenai fungsi

vitamin C terhadap respons imun CAP. Keterbatasan lain adalah tidak diperiksanya penanda antioksidan lain seperti vitamin E dan GSH yang dapat memberikan gambaran yang lebih utuh tentang status antioksidan tubuh.

Generalisasi Hasil Penelitian

Penilaian terhadap validitas interna dilakukan dengan memperhatikan apakah subjek yang menyelesaikan penelitian (*actual study subjects*) dapat mewakili sampel yang memenuhi kriteria pemilihan subjek (*intended sample*). Pada penelitian ini, subjek yang berhasil direkrut adalah sebanyak 65 orang atau 100% dari jumlah sampel minimal yang dibutuhkan. Atas dasar ini, validitas interna penelitian ini diperkirakan baik.

Validitas eksterna I dinilai dari bagaimana subjek yang direkrut sesuai dengan kriteria pemilihan (*intended sample*) dapat merepresentasikan populasi terjangkau (*accessible population*). Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien CAP usia lanjut yang dirawat di RSCM. Teknik perekrutan subjek dari populasi terjangkau diambil secara konsekutif. Teknik rekrutmen ini merupakan jenis *nonprobability sampling* yang paling baik untuk merepresentasikan populasi terjangkau. Berdasarkan alasan itu, validitas eksterna I penelitian ini dianggap cukup baik.

Penilaian validitas eksterna II dilakukan secara *common sense* berdasarkan pengetahuan umum yang ada. Dalam hal ini, perlu dinilai apakah populasi terjangkau penelitian ini merupakan representasi dari populasi target (pasien CAP populasi usia lanjut yang dirawat di rumah sakit di Indonesia). Dengan pertimbangan RSCM sebagai rumah sakit pusat rujukan nasional, serta resolusi CAP dan defisiensi vitamin C yang dapat terjadi pada pasien CAP populasi usia lanjut yang dirawat di semua rumah sakit di Indonesia, diasumsikan bahwa generalisasi hasil penelitian ini dapat dilakukan pada semua rumah sakit di Indonesia. Dengan demikian, validitas eksterna II dari penelitian cukup baik.

KESIMPULAN

Prevalensi defisiensi vitamin C pada pasien CAP berusia lanjut yang dirawat di RSCM dalam kurun April-Juni 2012 adalah sebesar 76,92%. Tidak ditemukan perbedaan lama resolusi CAP antara kelompok nondefisiensi vitamin C dengan kelompok defisiensi vitamin C.



Sebagai tindak lanjut penelitian ini, diperlukan penelitian yang menilai pengaruh intervensi pemberian vitamin C terhadap resolusi CAP pada pasien usia lanjut. Penelitian tersebut diharapkan juga memberi gambaran mengenai pentingnya memperhatikan asupan vitamin C pada pasien CAP usia lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med* 2009; 103:309-16.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2004 [internet]. 2005 [disitasi 4 Jan 2012]. Diunduh dari <http://www.depkes.go.id/downloads/publikasi/publikasi/profil%20kesehatan%20Indonesia%202008.pdf>.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2008 [internet]. 2009 [disitasi 4 Jan 2012]. Diunduh dari <http://www.depkes.go.id/downloads/publikasi/publikasi/profil%20kesehatan%20Indonesia%202008.pdf>.
- Pusat Rekam Medis Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Data rekam medis. Jakarta: Pusat Rekam Medis RSCM; 2000.
- Divisi Geriatri. Data rekam medis. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSCM; 2000.
- Stupka JE, Mortensen EM, Anzueto A, Restrepo MI. Community-acquired pneumonia in elderly patients. *Aging health* 2009; 5:763-74.
- Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Therapeut* 1998; 20:820-37.
- Bhoite GM, Pawar SM, Bankar MP, Momin AA. Level of antioxidant vitamins in children suffering from pneumonia. *Curr Pediatr Res* 2011; 15:11-3.
- Wahed M, Islam M, Khondakar P, Haque M. Effect of micronutrients on morbidity and duration of hospital stay in childhood pneumonia. *Mymensingh Med J* 2008; 17:S77-83.
- Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, Habibzadeh N, Schorah CJ. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vit Nutr Res* 1994; 64:212-9.
- Schmidt R, Luboinski T, Markart P, Ruppert C, Daum C, Grimminger F, et al. Alveolar antioxidant status in patient with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2004; 24:994-9.
- Ciencewicki J, Trivedi S, Kleeberger S. Oxidants and pathogenesis of lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:456-70.
- Mishra V, Baines M, Wenstone R, Shenkin A. Markers of oxidative damage, antioxidant status and clinical outcome in critically ill patients. *Ann Clin Biochem* 2005; 42:269-76.
- Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging* 2006; 1:253-60.
- Marriott HM, Jackson LE, Wilkinson TS, Simpson AJ, Mitchell TJ, Buttle DJ, et al. Reactive oxygen species regulate neutrophil recruitment and survival in pneumococcal pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:887-95.
- Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and Zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab* 2006; 50:85-94.
- Li S, Taylor KB, Kelly SJ, Jedrzejewski MJ. Vitamin C inhibits the enzymatic activity of *Streptococcus pneumoniae* hyaluronate lyase. *J Biol Chem* 2001; 276:15125-30.
- Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:1086-107.
- Salehi L, Eftekhari H, Mohammad K, Tavafian SS, Jazayeri A, Montazeri A. Consumption of fruit and vegetables among elderly people: a cross sectional study from Iran. *Nutrition J* 2010; 9:1-9.
- Lengyel CO, Whiting SJ, Zello GA. Nutrient inadequacies among elderly residents of long-term care facilities. *Can J Diet Pract Res* 2008; 69:82-8.
- Hamer DH, Sempertegui F, Estrella B, Tucker KL, Rodriguez A, Egas J, et al. Micronutrient deficiencies are associated with impaired immune response and higher burden of respiratory infections in elderly ecuadorians. *J Nutr* 2009; 139:113-9.
- Schorah CJ, Downing C, Piripitsi A, Gallivan L, Al-Hazaa AH, Sanderson MJ, et al. Total vitamin C, ascorbic acid and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:760-5.
- Katsoulis K, Kontakiotis T, Baltopoulos G, Kotsoyili A, Legakis IN. Total antioxidant status and severity of community-acquired pneumonia: are they correlated? *Respiration* 2005; 72:381-7.
- Mochalkin N. Ascorbic acid in the complex therapy of acute pneumonia. *Voen Med Zh* 1970; 9:17-21.
- Siempos II, Vardakas KZ, Kopterides P, Falagas ME. Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:661-8.
- Hemila H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1.
- Hemila H, Louhiala P. Vitamin C may affect lung infection. *J R Soc Med* 2007; 100:495-8.
- Hemila H, Douglas RM. Vitamin C and acute respiratory infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:756-61.
- Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of DRIs, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington DC: National Academies Press; 2007.
- Halliwel B, Gutteridge JMC. Antioxidant defences: endogenous and diet-derived. In: Halliwel B, Gutteridge JMC, editors. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th ed. United States: Oxford University Press Inc.; 2007. p. 159-60.
- Gan R, Eintracht S, Hoffer LJ. Vitamin C deficiency in a university teaching hospital. *J Am Coll Nutr* 2008; 27:428-33.
- Evans-Olders R, Eintracht S, Hoffer LJ. Metabolic origin of hypovitaminosis C in acutely hospitalized patients. *Nutrition* 2010; 26(11-12):1070-4.
- Niederman MS. Understanding the natural history of community-acquired pneumonia resolution: vital information for optimizing duration of therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1791-3.
- Coelho L, Póvoa P, Almeida E. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007; 11(4):R92.
- Daifuku R, Movahhed H, Fotheringham N, Bear MB, Nelson S. Time to resolution of morbidity: an endpoint for assessing the clinical cure of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1996; 90:587-92.
- Fung HB, Monteagudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8:47-62.
- Halm EA, Teirstein AS. Management of community-acquired pneumonia. *N Eng J Med* 2002; 347:2039-45.
- Menendez R, Torres A, Rodriguez de Castro F, Zalacain R, Aspa J, Villalbaras JJM, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1783-90.
- Meijvis SCA, Grutters JC, Thijsen SF, Rijkers GT, Biesma DH, Endeman H. Therapy in pneumonia: what is beyond antibiotics? *Neth J Med* 2011; 69:21-4.
- Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1066-78.
- Suntres ZE, Omri A, Shek PN. *Pseudomonas aeruginosa*-induced lung injury: role of oxidative stress. *Microb Pathog* 2002; 32:27-34.

