

Faktor-Faktor Prediktor Mortalitas *Community-Acquired Pneumonia* dalam Perawatan Inap di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Mohammad A Firmansyah¹, Zulkifli Amin², Tonny Loho³, Hamzah Shatri⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM, Jakarta

²Divisi Respirologi dan Perawatan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM, Jakarta

³Departemen Patologi Klinik FKUI/RSCM, Jakarta

⁴Divisi Psikosomatik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM, Jakarta

ABSTRACT

Background: *Community-acquired pneumonia (CAP) remains a major cause of death from infectious disease. Knowing its prognostic factors is important to tailor patient management. Previous studies overseas about predictors of mortality were mostly done on elderly. Only one previous study in Indonesia was found but it was limited on the elderly.*

Objectives: *To determine the mortality predictors in patients with CAP in Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta.*

Methods: *A retrospective cohort was conducted on hospitalized patients with CAP in Cipto Mangunkusumo Hospital between 2010-2014. Clinical data, laboratory results and outcome (all-cause mortality and survival) were collected from medical records. Bivariate analysis using chi-Square test was performed on age group, loss of consciousness, comorbidity (represented as Charlson Comorbidity Index/CCI >5), sepsis, respiratory failure, severe pneumonia, hemoglobin level <9 g/dl, leucocyte count <4000/μl or >20000/μl, albumin level <3 g/dl and blood glucose level >200 mg/dl. Missing data were handled with multiple imputation. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent predictors of mortality.*

Results: *A total of 434 patients were evaluated. In-hospital mortality rate was 23.9%. There were 237 (54.6%) female patients. Median age of population was 58 (18-89) years old and median length of stay was 8 (1-63) days. The most common pathogen was *Klebsiella pneumoniae* (28%). Multivariate analysis revealed severe pneumonia (OR 29.42; 95%CI 20.81-41.58), sepsis (OR 3.65; 95%CI 2.57-5.19), respiratory failure (OR 3.2; 95%CI 1.9-5.37), CCI score >5 (OR 2.25; 95%CI 1.6-3.15) and albumin level <3 g/dl (OR 1.42; 95%CI 1.04-1.95) as independent mortality predictors.*

Conclusion: *Severe pneumonia, respiratory failure, sepsis, CCI score >5 and albumin level <3 g/dl were independent predictors of in-hospital mortality among hospitalized patients with CAP in Cipto Mangunkusumo Hospital.*

Key words: *Community-acquired pneumonia, mortality predictors.*

ABSTRAK

Latar belakang: *Community-acquired pneumonia (CAP) merupakan salah satu penyebab kematian terbanyak untuk penyakit infeksi. Pengetahuan tentang prediktor mortalitas dapat membantu pengambilan keputusan tata laksana pasien. Penelitian terdahulu mengenai prediktor mortalitas di luar negeri sebagian besar dilakukan pada usia lanjut. Di Indonesia juga hanya ditemukan satu penelitian mengenai faktor-faktor prediktor mortalitas di Indonesia dan terbatas pada usia lanjut.*

Tujuan: *Mengetahui faktor-faktor prediktor mortalitas pasien CAP dewasa di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta.*

Metode: *Studi kohort retrospektif dilakukan pada pasien rawat inap dewasa RSCM yang didiagnosis CAP selama tahun 2010-2014. Data klinis dan laboratorium beserta status luaran (hidup atau meninggal) selama perawatan diperoleh dari rekam medis. Analisis bivariat menggunakan uji *chi-square* dilakukan pada sepuluh variabel prognostik, yaitu kelompok usia, penurunan kesadaran, komorbiditas (skor *Charlson Comorbidity Index/CCI* >5), sepsis, gagal napas, pneumonia berat, kadar hemoglobin <9 g/dl, hitung leukosit <4000/μl atau >20000/μl, kadar albumin <3 g/dl, dan kadar glukosa darah sewaktu >200 mg/dl. Data yang tidak lengkap diatasi dengan teknik imputasi multipel. Variabel yang memenuhi syarat akan disertakan pada analisis multivariat dengan regresi logistik.*

Hasil: *Subjek penelitian terdiri atas 434 pasien. Mortalitas selama perawatan sebesar 23,9%. Sebanyak 237 (54,6%) pasien adalah perempuan. Median usia pasien adalah 58 (18-89) tahun dan median lama perawatan adalah 8 (1-63) hari. Patogen tersering dari hasil kultur sputum adalah *Klebsiella pneumoniae* (28%). Prediktor mortalitas independen yang bermakna pada analisis multivariat adalah pneumonia berat (OR 29,42; IK95% 20,81-41,58),*

Korespondensi:
Dr. Mohammad Adi
Firmansyah, Sp.PD
Email: madif12@gmail.com

Indonesian Journal of
CHEST
Critical and Emergency Medicine

Vol. 2, No. 2
Apr - Jun 2015

sepsis (OR 3,65; IK95% 2,57-5,19), gagal napas (OR 3,2; IK95% 1,9-5,37), skor CCI >5 (OR 2,25; IK95% 1,6-3,15), dan kadar albumin <3 g/dl (OR 1,42; IK95% 1,04-1,95).

Kesimpulan: Pneumonia berat, gagal napas, sepsis, skor CCI >5, dan kadar albumin <3 g/dL merupakan prediktor independen mortalitas pasien CAP dewasa saat rawat inap di RSCM.

Kata kunci: Pneumonia komunitas, prediktor mortalitas.

PENDAHULUAN

Pneumonia komunitas (*community-acquired pneumonia*, CAP) masih merupakan masalah yang serius di seluruh dunia.^{1,2} Angka kejadian CAP pada orang dewasa bervariasi antara 8-15 kasus per 1000 penduduk per tahun dan meningkat seiring dengan pertambahan usia.²⁻⁵ Angka kejadian CAP meningkat 2-4 kali pada kelompok usia di atas 60 tahun.⁶

Selain memiliki angka mortalitas yang tinggi, pneumonia juga memerlukan perawatan rumah di sakit yang cukup panjang, minimal empat hari.³ Di Amerika Serikat, pneumonia merupakan penyakit infeksi penyebab utama kematian dengan mortalitas sebanyak 20,9 setiap 100 000 penduduk.^{7,8} Arnold dkk. (2013) mendapatkan angka mortalitas pneumonia di Amerika Serikat dan Kanada sebesar 7,3%, Eropa 9,1%, dan Amerika Latin 13,3%.⁷ Hampir separuh dari total 17 miliar USD biaya perawatan rumah sakit di Amerika Serikat⁸ dan 6 miliar Euro di Eropa^{9,10} dihabiskan untuk perawatan pneumonia.

Laporan profil kesehatan Indonesia tahun 2011 menyebutkan, pneumonia termasuk sepuluh besar penyakit rawat inap di rumah sakit dengan angka *case fatality rate* tertinggi yakni 7,6%.¹¹ Beberapa penelitian telah dilakukan pada pasien usia lanjut dengan CAP yang dirawat di RSCM, Jakarta dengan rentang mortalitas 15,5-24,8%.^{5,12-15}

Berdasarkan penelusuran penulis, penelitian-penelitian mengenai prediktor mortalitas CAP pada publikasi internasional lebih banyak berasal dari luar negeri. Di Indonesia, penelitian mengenai prognosis CAP

lebih berfokus pada satu prediktor saja.^{5,12-15} Sejauh ini ditemukan satu penelitian di Indonesia yang mengkaji beberapa prediktor mortalitas CAP secara bersamaan, namun juga masih terbatas pada populasi usia lanjut.¹²

Sejumlah prediktor independen mortalitas telah diidentifikasi dalam beberapa penelitian terdahulu, misalnya usia ≥ 65 tahun, penurunan kesadaran, kadar albumin <3 g/dl, gagal napas, syok sepsis, pneumonia berat hitung leukosit <4000/ μ L atau hitung leukosit ≥ 20000 / μ L, kadar glukosa darah sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dl, kadar hemoglobin <9 g/dl, dan skor *Charlson*

Comorbidity Index (CCI) ≥ 4 .^{12,16-25}

Dengan mengetahui faktor yang memberikan risiko paling besar terhadap mortalitas pasien CAP, klinisi dapat menentukan agresivitas penatalaksanaan CAP. Pengetahuan ini juga dapat membantu klinisi dalam memberikan informasi (*informed consent*) kepada pasien dan keluarga mengenai prognosis pasien.

Penelitian ini mencari tahu proporsi pasien CAP dewasa yang meninggal saat rawat inap di RSCM dalam kurun 1 Januari 2010 sampai dengan 30 September 2014. Tujuan penelitian ini ialah mengetahui apakah sepuluh variabel prediktor, yakni usia ≥ 65 tahun, penurunan kesadaran, komorbiditas (dinyatakan dalam skor CCI ≥ 5), sepsis, gagal napas, pneumonia berat, kadar hemoglobin <9 g/dl, hitung leukosit <4000/ μ L atau ≥ 20000 / μ L, kadar albumin <3 g/dl, dan kadar GDS ≥ 200 mg/dl merupakan faktor-faktor prediktor mortalitas CAP pada pasien dewasa yang dirawat di RSCM.

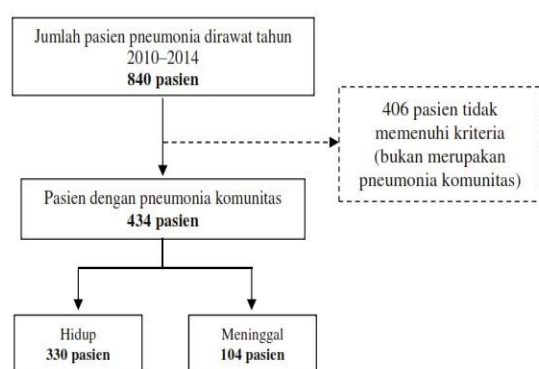
METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif pada pasien rawat inap dewasa RSCM yang didiagnosis CAP selama tahun 2010-2014. Data klinis dan laboratorium beserta status luaran (hidup atau meninggal) selama perawatan diperoleh dari rekam medis.

Pasien dengan diagnosis CAP yang dirawat inap selama kurun 1 Januari 2010 hingga 30 September 2014 dan berusia ≥ 18 tahun memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini. Pasien yang tidak tercatat luarannya pada rekam medis atau sedang dalam pengobatan antituberkulosis atau secara nyata menderita tuberkulosis paru tidak diikuti dalam penelitian ini. Piranti lunak yang digunakan adalah IBM-SPSS versi 22. Analisis bivariat terhadap variabel prognostik menggunakan uji *chi-square*. Imputasi dengan teknik *multiple imputation* dilakukan pada data yang tidak lengkap. Variabel yang memenuhi syarat ($p < 0,25$) akan disertakan pada analisis multivariat dengan regresi logistik.

HASIL PENELITIAN

Jumlah subjek yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini adalah 434 pasien (Gambar 1). Dari seluruh subjek, sebanyak 237 (54,6%) pasien adalah perempuan. Kelompok usia terbanyak adalah <65 tahun (64,1%) dengan median usia 58 tahun. Usia pasien termuda adalah 18 tahun dan paling tua 89 tahun. Median lama perawatan di rumah sakit adalah 8 hari dengan durasi perawatan terlama 63 hari. Keluhan utama terbanyak pasien saat masuk rumah sakit adalah sesak (41,5%).



Gambar 1. Alur Penelitian

Sistem penjamin kesehatan terbanyak adalah Jaminan Kesehatan Nasional (20,5%) dan sebanyak 35,5% subjek penelitian tidak memiliki jaminan pembiayaan kesehatan (membayar umum). Karakteristik demografis dan klinis subjek penelitian selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Demografis dan Klinis Subjek (n=434)

Karakteristik	Hasil
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	197 (45,4)
Perempuan	237 (54,6)
Usia (tahun), median (min-maks)	58 (18-89)
Kelompok usia, n (%)	
≥65 tahun	156 (35,9)
<65 tahun	278 (64,1)
Lama perawatan (hari), median (min-maks)	8 (1-63)
Charlson Comorbidity Index, median (min-maks)	4 (0-12)
Hari dilakukannya kultur sputum, median (min-maks)	3 (2-26)
Jaminan pembiayaan, n (%)	
Jaminan Kesehatan Nasional (JKN)	89 (20,5)
ASKES	59 (13,6)
Jamkesmas/Jamkesda	50 (11,5)
Gakin	35 (8,1)
Surat Keterangan Tidak Mampu (SKTM)	21 (4,8)
Kartu Jakarta Sehat (KJS)	21 (4,8)
Program Jaminan Kesehatan Masyarakat Umum (PJKMU)	5 (1,3)
Umum	154 (35,5)

Tabel 1. (sambungan)

Karakteristik	Hasil
Penyulit	
Sepsis	153 (35,3)
Gagal napas	32 (7,4)
Pneumonia berat	98 (22,6)
Komorbiditas, n (%)	
Hipertensi	184 (42,4)
Diabetes melitus	128 (29,5)
Chronic heart failure (CHF)	121 (27,9)
Chronic kidney disease (CKD)	113 (26)
Keganasan	59 (13,6)
Cerebrovascular disease (CVD)	54 (12,4)
Sirosis hati	16 (3,7)
Sindrom imunodefisiensi akuisita (SIDA)	11 (2,5)
Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK)	4 (0,9)
Hasil laboratorium	
Hemoglobin (g/dl), median (min-maks)	12,1 (2,7-19,4)
Leukosit (/μl), median (min-maks)	12 900 (900-130 000)
Trombosit (/μl), rerata (SB)	243 587,6 (126 396)
Ureum (mg/dl), median (min-maks)	43,6 (7-505)
Kreatinin (mg/dl), median (min-maks)	1,1 (0,1-28,9)
Albumin (g/dl), rerata (SB)	3,11 (0,69)
Gula darah sewaktu (mg/dl), median (min-maks)	128 (18-824)
Natrium (mEq/l), median (min-maks)	137 (98-158)
Gram-positif	
Staphylococcus epidermidis	13 (8,7)
Streptococcus viridans	11 (7,3)
Staphylococcus aureus	4 (2,7)
Streptococcus pneumoniae	4 (2,7)
Staphylococcus saprophyticus	4 (2,7)
Gram-negatif	
Klebsiella pneumoniae	42 (28)
Acinetobacter spp.	15 (10)
Acinetobacter baumannii	6 (4,0)
Pseudomonas spp.	15 (10)
Pseudomonas aeruginosa	2 (1,4)
Enterobacter spp.	4 (2,7)
Enterobacter aerogenes	2 (1,3)
Penyebab kematian, n (%)	
Syok sepsis ireversibel	63 (60,6)
Gagal napas	17 (16,3)
Syok kardiogenik	8 (7,7)
Emboli paru	7 (6,7)
Cardiac arrest	7 (6,7)
Acute respiratory distress syndrome	1 (1)
Perdarahan intrakranial	1 (1)
Luaran, n (%)	
Hidup	330 (76,1)
Meninggal	104 (23,9)

Dari 434 subjek, kultur sputum hanya didapatkan pada 150 pasien (34,6%). Dari jumlah tersebut, isolat kuman tumbuh pada 142 subjek (94,7%). Median hari pengambilan spesimen kultur sputum adalah hari ketiga dengan rentang 2 hingga 26 hari. Semua kultur dilakukan setelah pemberian antibiotik empiris. Terdapat 62,7% subjek dengan pengambilan spesimen sputum pada tiga hari pertama perawatan (lihat Tabel 2).

Tabel 2. Pola Hari Pengambilan Kultur

Hari Pengambilan Spesimen Kultur	n (%)
Sebelum pemberian antibiotik empiris	0 (0)
Sesudah pemberian antibiotik empiris	150 (100)
2-3 hari	92 (61,3)
4-7 hari	39 (26)
8-14 hari	13 (8,7)
15-21 hari	4 (2,7)
22-26 hari	2 (1,3)

Pada penelitian ini, semua subjek diberi antibiotik empiris tanpa pengambilan spesimen kultur sputum terlebih dahulu. Azitromisin merupakan antibiotik yang paling sering digunakan, yakni sebanyak 258 subjek (59,5%). Pemberian antibiotik empiris dievaluasi secara kualitatif dengan menggunakan alur Gyssens. Penggunaan antibiotik yang tepat (kategori I alur Gyssens) didapatkan pada 65,2% pasien yang dirawat. Hasil penilaian antibiotik empiris secara kualitatif berdasarkan alur Gyssens tertera pada Tabel 3.

Tabel 3. Sebaran Antibiotik Empiris berdasarkan Alur Gyssens

Karakteristik	n (%)
I Tepat	283 (65,2)
II Tidak tepat dosis	4 (0,9)
IIB Tidak tepat interval	0 (0)
IIC Tidak tepat cara pemberian	0 (0)
IIIA Pemberian yang terlalu lama	51 (11,8)
IIIB Pemberian yang terlalu singkat	3 (0,7)
IVA Ada antibiotik lain yang lebih efektif	70 (16,1)
IVB Ada antibiotik lain yang kurang toksik	0 (0)
IVC Ada antibiotik lain yang lebih murah	0 (0)
IVD Ada antibiotik lain dengan spektrum lebih sempit	21 (4,8)
V Penggunaan antibiotik tanpa ada indikasi	2 (0,5)
VI Rekam medik tidak lengkap untuk dievaluasi	0 (0)

Dilakukan analisis bivariat pada sepuluh variabel, yakni kelompok usia, penurunan kesadaran, komorbiditas (skor *Charlson Comorbidity Index/CCI* >5), sepsis, gagal napas, pneumonia berat, kadar hemoglobin <9 g/dl, hitung leukosit <4000/μl atau ≥20000/μl, kadar albumin <3 g/dl, dan kadar GDS >200 mg/dl. Diperoleh bahwa penurunan kesadaran, sepsis, gagal napas, kadar leukosit <4000/μl pneumonia berat, hipoalbuminemia, hiperglikemia, dan skor *Charlson Comorbidity Index* ≥5 merupakan variabel-variabel prediktor yang menunjukkan nilai p<0,25 (Tabel 4).

Tabel 4. Analisis Bivariat Variabel Prediktor Mortalitas

Variabel	Frekuensi		p
	Meninggal n (%)	Hidup n (%)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	49 (24,9)	148 (75,1)	0,69
Perempuan	55 (23,2)	182 (76,8)	
Kelompok usia			
≥65 tahun	41 (26,3)	115 (73,7)	0,40
<65 tahun	63 (22,7)	215 (77,3)	

Tabel 4. (sambungan)

Variabel	Frekuensi		p
	Meninggal n (%)	Hidup n (%)	
Status kesadaran			
Penurunan kesadaran	40 (47,6)	44 (52,5)	<0,001
Kompos mentes	64 (18,3)	286 (81,7)	0,29
Komorbiditas			
Dengan komorbiditas	92 (24,9)	278 (75,1)	
Tanpa komorbiditas	12 (18,8)	52 (81,2)	<0,001
Sepsis			
Dengan sepsis	86 (56,2)	67 (43,8)	
Tanpa sepsis	18 (6,4)	263 (93,6)	<0,001
Gagal napas			
Dengan gagal napas	25 (77,1)	7 (21,9)	
Tanpa gagal napas	79 (19,7)	323 (80,3)	<0,001
Pneumonia berat			
Dengan pneumonia berat	82 (83,7)	16 (16,3)	
Tanpa pneumonia berat	22 (6,5)	314 (93,5)	0,79
Kadar hemoglobin			
<9,0 g/dl	23 (25)	69 (75)	
≥9,0 g/dl	81 (23,7)	261 (76,3)	0,13
Hitung leukosit <4 000/μl			
Ya	7 (38,9)	11 (61,1)	
Tidak	97 (23,3)	319 (76,7)	0,28
Hitung leukosit ≥20 000/μl			
Ya	26 (28,3)	66 (71,7)	
Tidak	78 (22,8)	264 (77,2)	<0,001
Kadar albumin (n=403)*			
<3,0 g/dl	58 (34,7)	109 (65,3)	
≥3,0 g/dl	38 (16,1)	198 (83,9)	0,03
Kadar gula darah sewaktu			
≥200 mg/dl	30 (32,6)	62 (67,4)	
<200 mg/dl	74 (21,6)	268 (78,4)	0,001
Skor <i>Charlson Comorbidity Index</i>			
≥5	39 (35,1)	72 (64,9)	
<5	65 (20,1)	258 (79,9)	

Keterangan=*data tidak lengkap (*missing value*)

Data untuk variabel kadar albumin tidak lengkap (terdapat *missing data*) dengan proporsi ketidaklengkapan hampir seimbang antara subjek yang meninggal (7,7%) dan subjek yang hidup (7,0%). Untuk mempertahankan *power* penelitian serta menghindari bias, penulis melakukan teknik *multiple imputation* menggunakan program IBM-SPSS 22.0. Dengan demikian, analisis multivariat dapat dilakukan pada semua variabel prediktor dengan nilai p<0,25. Variabel penurunan kesadaran, sepsis, gagal napas, pneumonia berat, hitung leukosit, kadar albumin, kadar glukosa darah, dan skor CCI kemudian diikutsertakan dalam analisis multivariat. Diperoleh bahwa sepsis, gagal napas, pneumonia berat, komorbiditas (skor CCI ≥5), dan kadar albumin <3 g/dl merupakan variabel prediktor independen mortalitas (Tabel 5).

Tabel 5. Analisis Multivariat Variabel Prediktor Mortalitas

Variabel	p	OR	IK95%
Sepsis	<0,001	3,65	2,57-5,19
Gagal napas	<0,001	3,20	1,90-5,37
Pneumonia berat	<0,001	29,42	20,81-41,58
Skor CCI \geq 5	<0,001	2,25	1,60-3,15
Kadar albumin <3 g/dl	0,028	1,42	1,04-1,95

DISKUSI

Karakteristik Klinis dan Demografis

Pada penelitian ini ditemukan bahwa pasien CAP lebih banyak berjenis kelamin perempuan (54,6%). Hasil ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian di negara-negara lain, termasuk beberapa penelitian sebelumnya di RSCM.^{5,6,12-15,17,20} Proporsi mortalitas laki-laki (24,9%) lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan (23,2%), namun perbedaan itu tidak bermakna secara statistik.

Median usia subjek pada penelitian subjek adalah 58 (rentang 18-89) tahun dan sebagian besar berusia kurang dari 65 tahun (64,1%). Usia subjek dalam penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian di beberapa negara seperti studi oleh Song dkk.¹⁶ di Asia Timur (57,3 tahun), al-Muhairi dkk.¹⁷ di Uni Emirat Arab (57,7 tahun), dan Shah di India (53,6 tahun).²⁶ Usia ini relatif lebih muda jika dibandingkan dengan rerata usia populasi CAP pada penelitian Arnold dkk.⁷ di Amerika Serikat yakni 64,2 tahun. Adanya perbedaan karakteristik usia antara populasi penelitian ini dengan beberapa negara maju memberikan gambaran tentang perbedaan derajat kesehatan antara penduduk Indonesia dan negara-negara tersebut.

Penyakit penyerta (komorbiditas) ditemukan pada 370 (85,3%) subjek. Hipertensi merupakan komorbiditas yang paling sering ditemukan (42,4%), diikuti oleh diabetes melitus (29,5%) dan gagal jantung kongestif (27,9%). Hipertensi sebagai komorbiditas tersering juga didapatkan pada penelitian Ishiguro dkk.²² di Jepang (11%) dan Hooi dkk.²⁷ di Malaysia (23,5%).

Sebaran Isolat Hasil Kultur Sputum

Dari 434 subjek penelitian, terdapat 150 (34,6%) subjek yang memiliki hasil kultur sputum. Dari jumlah tersebut, isolat hanya tumbuh pada 142 spesimen (94,7%). Penyebab hal ini kemungkinan adalah masalah pembiayaan mengingat terdapat 35,5% subjek yang tidak memiliki jaminan pembiayaan. Dari 284 subjek tanpa hasil kultur, sebanyak 50,7% subjek tidak memiliki jaminan pembiayaan.

Etiologi pneumonia terbanyak dalam penelitian ini adalah kuman Gram-negatif yakni *Klebsiella pneumoniae* (28%) diikuti oleh *Pseudomonas spp.* (14%), dan *Acinetobacter spp.* (11,4%). *Klebsiella pneumoniae*, sebagai etiologi CAP terbanyak, juga didapatkan pada penelitian Song dkk.¹⁶ Hooi dkk.³¹ Mulyadi dkk.²⁸ dan Wook dkk.²⁹ Bakteri Gram-negatif termasuk *Pseudomonas aeruginosa*, sebagai etiologi CAP juga dijumpai pada beberapa penelitian misalnya Arancibia dkk.³⁰ dan Kang dkk.³¹

Pemberian Antibiotik Empiris

Penilaian pemberian antibiotik empiris pada penelitian ini dilakukan secara kualitatif dengan menggunakan alur Gyssens.³² Terdapat 65,2% subjek yang masuk kategori I atau tepat dalam penggunaan antibiotik empiris. Pemberian yang tidak tepat dapat disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya dalam penghitungan dosis antibiotik empiris yang tidak adekuat, pemberian antibiotik empiris yang kurang aman, masih ada pilihan antibiotik empiris lain yang lebih efektif, penggunaan antibiotik yang terlalu lama, atau penggunaan antibiotik empiris yang tidak sesuai indikasi.

Proporsi Mortalitas

Dari 434 pasien subjek dengan CAP, terdapat 104 subjek (23,9%) yang meninggal dalam perawatan inap. Angka ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian terdahulu pada populasi usia lanjut di RSCM yang dilakukan oleh Pambudi dkk. (23,1%),¹² Edison dkk. (22,4%),¹³ dan Zakiah dkk. (24,8%).¹⁴ Data penelitian di Amerika Serikat dan Eropa menunjukkan mortalitas pasien CAP bervariasi antara 5-15% dengan rerata 12%.^{9,18-20,33} Penyebab tingginya proporsi mortalitas pada penelitian ini antara lain pasien-pasien dengan komorbiditas berat tidak dieksklusi, banyaknya pasien dengan pneumonia berat, dan ketidaktepatan pemberian antibiotik.

Prediktor Mortalitas

Penurunan kesadaran, sepsis, gagal napas, pneumonia berat, komorbiditas (skor CCI \geq 5), hitung leukosit <4000, kadar albumin <3 g/dl, dan kadar GDS \geq 200 mg/dl merupakan faktor prediktor mortalitas yang menunjukkan nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat. Analisis multivariat menunjukkan pneumonia berat sebagai salah satu faktor prediktor independen mortalitas terkuat (OR 29,42; IK95% 20,8-41,6;

$p < 0,001$). Hasil ini sejalan dengan penelitian Ishiguro dkk. yang juga mendapatkan pneumonia berat sebagai prediktor independen terkuat (OR 14,2; IK95% 6,4-31,4).²² Pneumonia berat ditandai dengan disfungsi organ dan juga disertai sepsis dan gagal napas. Hal ini dapat menjelaskan mengapa pneumonia berat memiliki kekuatan prediktor mortalitas yang paling besar.

Sepsis juga merupakan salah satu faktor prediktor independen yang kuat dalam penelitian ini (OR 3,65; IK95% 2,57-5,19; $p < 0,001$). Meski sepsis tidak dinyatakan secara jelas sebagai faktor prediktor independen mortalitas, beberapa penelitian terdahulu mendapatkan mortalitas yang lebih tinggi pada kelompok pasien dengan sepsis berat.^{9,34,35} Sepsis berkaitan dengan faktor prediktor lainnya, seperti hipoalbuminemia, anemia, gagal napas, leukositosis atau leukopenia, dan hiperglikemia.

Gagal napas merupakan salah satu prediktor independen kuat dalam penelitian ini (OR 3,20; IK95% 1,9-5,37; $p < 0,001$). Hasil ini selaras dengan penelitian Metersky dkk. (OR 1,44; IK 95% 1,22-1,71; $p < 0,001$).²⁰ Risiko mortalitas bertambah jika kondisi gagal napas membutuhkan ventilasi mekanik (OR 3,50; IK95% 2,49-4,92).²⁰ Gagal napas, seperti halnya sepsis, dapat menjadi penanda klinis kegagalan terapi apabila muncul dalam 72 jam pertama setelah terapi antibiotik.^{2,36,37}

Komorbiditas yang dinyatakan dengan skor CCI ≥ 5 merupakan salah satu prediktor independen mortalitas (OR 2,25; IK95% 1,6-3,15; $p < 0,001$). Hasil ini serupa dengan penelitian kohort prospektif Klausen

dkk,²⁵ Ma dkk,³⁸ dan Paje dkk.³⁹ Jenis komorbiditas yang terbukti sebagai prediktor independen dari hasil analisis multivariat adalah penyakit serebrovaskular, semua jenis keganasan, diabetes melitus, dan hipertensi.

Hipoalbuminemia (kadar albumin $< 3,0$ g/dl) merupakan faktor prediktor independen mortalitas dengan kekuatan terkecil pada penelitian ini (OR 1,42; IK95% 1,04-1,95; $p = 0,03$). Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya.^{12,15,17,38,40} Hipoalbuminemia dapat menggambarkan malnutrisi maupun kondisi inflamasi seperti sepsis sehingga sulit membedakan kedua etiologi ini pada setiap pasien. Atas dasar itu, analisis subgrup dilakukan pada pasien hipoalbuminemia dengan sepsis dan tanpa sepsis. Ditemukan bahwa 61,9% pasien dengan hipoalbuminemia dan sepsis meninggal, sedangkan

hanya 7,2% pasien hipoalbuminemia tanpa kondisi sepsis yang meninggal.⁴¹

Usia ≥ 65 tahun tidak terbukti meningkatkan risiko kematian dalam penelitian ini ($p = 0,40$). Hasil ini serupa dengan penelitian Song dkk, Metersky dkk, dan Haas dkk.,^{16,20,33} namun berbeda dengan beberapa penelitian yang menunjukkan usia sebagai prediktor independen mortalitas.^{3,4,6,18,37,42,43} Perbedaan ini dapat disebabkan oleh proporsi kelompok pasien usia kurang dari 65 tahun lebih besar (64,1%).

Berdasarkan analisis bivariat, kadar hemoglobin (Hb) $< 9,0$ g/dl tidak terbukti meningkatkan risiko mortalitas ($p = 0,79$). Hasil penelitian ini serupa dengan laporan studi Metersky dkk. dan Mirsaedi dkk. di Amerika Serikat.^{20,44} Akan tetapi, hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Pambudi dkk. yang mendapatkan kadar Hb < 9 g/dl sebagai faktor prediktor independen.¹² Perbedaan hasil ini diduga berkaitan dengan median kadar Hb pada penelitian ini yang termasuk normal, yakni 12,1 g/dl. Selain itu, perbedaan hasil dapat juga disebabkan oleh perbedaan desain penelitian.

Dari hasil analisis bivariat, tidak didapatkan perbedaan proporsi hitung leukosit $< 4000/\mu\text{l}$ maupun $\geq 20000/\mu\text{l}$ yang bermakna antara pasien hidup dengan yang meninggal. Leukopenia (hitung leukosit $< 4000/\mu\text{l}$) tidak terbukti sebagai prediktor independen mortalitas pada analisis multivariat (OR=0,81; IK95% 0,58-1,14; $p = 0,22$). Hasil ini berbeda dengan studi Pambudi dkk. yang mendapatkan hitung leukosit $\geq 20000/\mu\text{l}$ secara klinis meningkatkan risiko mortalitas meski tidak terbukti sebagai prediktor independen.¹² Hasil penelitian ini juga berbeda dengan studi Zweig dkk. dan penelitian *British Thoracic Society* (BTS).^{24,45} Para peneliti BTS mendapatkan bahwa hitung leukosit $< 4000/\mu\text{l}$ dan $\geq 20000/\mu\text{l}$ berhubungan secara independen dengan peningkatan mortalitas.⁴⁵ Perbedaan ini mungkin dipengaruhi perbedaan jenis populasi yang digunakan.

Dalam penelitian ini, didapatkan bahwa penurunan kesadaran dapat meningkatkan risiko kematian pada analisis bivariat ($p < 0,001$). Namun demikian, penurunan kesadaran tidak terbukti sebagai prediktor independen mortalitas pada analisis multivariat (OR 0,85; IK95% 0,58-1,23; $p = 0,38$). Hasil ini serupa dengan penelitian Song dkk¹² dan Mirsaedi dkk.⁴⁴ Banyak penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa penurunan kesadaran merupakan faktor prediktor independen untuk mortalitas.^{18,19,33,46,47}

Perbedaan hasil ini dapat disebabkan oleh perbedaan jenis populasi. Pada penelitian terdahulu, hasil yang bermakna mungkin dipengaruhi populasi subjek yang melibatkan usia lanjut, sedangkan usia lanjut meningkatkan risiko penurunan kesadaran.

Pada penelitian ini, hiperglikemia (kadar GDS ≥ 200 mg/dl) tidak terbukti sebagai prediktor mortalitas pada pasien CAP (OR=1,04; IK 95% 0,70-1,51; $p=0,86$). Namun demikian, hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa terdapat perbedaan proporsi kadar GDS yang bermakna antara pasien yang hidup dengan yang meninggal ($p=0,03$). Hasil ini serupa dengan penelitian Pambudi dkk. yang mendapatkan bahwa hiperglikemia (kadar GDS ≥ 200 mg/dl) bukan suatu prediktor mortalitas meskipun secara klinis dapat meningkatkan risiko mortalitas.¹²

Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian

Sejauh penelusuran penulis, belum ada penelitian lain di Indonesia yang menilai karakteristik dan faktor-faktor prediktor mortalitas pasien CAP yang dirawat inap pada populasi dewasa berusia ≥ 18 tahun. Penelitian ini juga memiliki subjek yang lebih besar dibandingkan beberapa studi terdahulu di Indonesia.^{5,12-15,28}

Penelitian ini memiliki keterbatasan. Dengan desain retrospektif, peneliti menemukan adanya *missing value* pada variabel kadar albumin. Untuk mengatasi hal tersebut, dilakukan teknik *multiple imputation* yang lebih superior dibandingkan dengan *single imputation* atau *complete case analysis* dengan pertimbangan risiko bias dapat dikurangi dan teknik ini dapat digunakan pada kondisi kehilangan data 5% sampai 60%.⁴⁹⁻⁵²

Penilaian terhadap validitas interna dilakukan dengan memperhatikan apakah subjek yang diikutsertakan dalam penelitian (*actual study subjects*) pada akhirnya sama atau dapat dianggap sama dengan subjek yang memenuhi kriteria pemilihan (*intended sample*). Pada penelitian ini, seluruh subjek yang memenuhi kriteria pemilihan dapat digunakan sebagai sampel penelitian dan dapat dianalisis pada akhir penelitian (tidak ada subjek yang *drop out*). Pada penelitian ini terdapat 7,1% subjek yang tidak memiliki data kadar albumin. Data yang tidak ada dipikirkan tidak berhubungan dengan variabel tertentu sehingga merupakan *missing completely at random* (MCAR). Dengan demikian validitas interna dari penelitian ini dapat dikatakan baik.

Untuk validitas eksterna I, penilaian dilakukan dengan melihat apakah subjek yang direkrut berdasarkan kriteria pemilihan (*intended sample*) mewakili populasi terjangkau (*accessible population*). Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien CAP yang dirawat di ruang rawat inap RSCM pada kurun waktu Januari 2010 sampai dengan September 2014. Teknik perekrutan subjek (*sampling*) dari populasi terjangkau pada penelitian ini dilakukan dengan cara *consecutive sampling*. Teknik ini diketahui merupakan jenis *non-probability sampling* yang paling baik untuk merepresentasikan populasi terjangkau.⁵³ Berdasarkan hal tersebut, maka validitas eksterna I dari penelitian ini dianggap baik.

Untuk validitas eksterna II, penilaian dilakukan secara *common sense* berdasarkan pengetahuan umum yang ada untuk melihat apakah populasi terjangkau merupakan representasi dari populasi target (seluruh pasien CAP). Dengan mempertimbangkan bahwa populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien yang dirawat di ruang rawat inap RSCM, memiliki karakteristik serupa dengan pasien CAP yang dirawat di ruang rawat inap pusat pelayanan kesehatan lain, validitas eksterna II dari penelitian ini dinilai cukup baik.

KESIMPULAN

Faktor prediktor mortalitas pada pasien CAP dewasa yang dirawat inap di RSCM dalam kurun 2010-2014 adalah pneumonia berat, sepsis, gagal napas, komorbiditas (skor CCI ≥ 5), dan hipoalbuminemia (kadar albumin < 3 g/dl).

DAFTAR PUSTAKA

1. Diaz A, Barria P, Niederman M, Restrepo MI, Dreyse J, Fuente G, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Chile. *Chest* 2007; 131:779-87.
2. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto 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. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 2:S27
3. Buising KL, Thursky KA, Black JF. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community-acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax* 2008; 61:419-24.
4. Marrie TJ, Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest* 2005; 127:1260-70.
5. Harimurti K. Pengaruh simvastatin terhadap mortalitas 30 hari, respons imunologi, inflamasi, dan koagulasi pasien CAP usia lanjut: uji klinik acak tersamar ganda [disertasi]. 2014. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

6. Corcoles AV, Gondar OP, Blanco TR, Luria XR, Bertomeu FG. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Resp Med* 2009; 103:309-16.
7. Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez JA, Brock G. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respir Med* 2013;107:1101-11.
8. File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med* 2010; 122:130-41.
9. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 1996; 275:134-41.
10. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67:71-9.
11. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2011. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2011 [disitasi 22 Desember 2013]. Diunduh dari: <http://www.depkes.go.id/folder/view/01/structure-publikasi-pusdatin-profil-kesehatan.html>.
12. Pambudi JR, Setiati S, Bahar A, Nelwan RHH, Sutisna B. Mortality prognostic factors in elderly inpatients with community-acquired pneumonia at Dr. Cipto Mangunkusumo National Central General Hospital Jakarta: a survival analysis. *Acta Medica Indonesiana* 2003; 35:176-83.
13. Edison YPS. Prevalensi hiponatremia dan pengaruhnya terhadap kesintasan pasien usia lanjut yang dirawat dengan CAP [tesis]. 2011. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
14. Zakiah. Prokalsitonin dan skor CURB-65 sebagai prediktor mortalitas pada pasien usia lanjut dengan CAP [tesis]. 2010. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
15. Kurniawan W. Hipoalbuminemia pada pasien usia lanjut dengan CAP: prevalensi dan pengaruhnya terhadap kesintasan 30 hari [tesis]. 2012. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
16. Song JH, Oh WS, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Ko KS, et al. Epidemiology and clinical outcomes of community-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:107-14.
17. Al-Muhairi SS, Zoubeidi TA, Ellis ME, Safa WF, Joseph J. Risk factors predicting outcome in patients with pneumonia in Al-Ain, United Arab Emirates. *Saudi Med J* 2006; 27:1044-8.
18. Garcia VC, Fernandez SN, Carratala J, Diaz V, Verdaguer R, Dorca J, et al. Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors. *Eur Respir J* 2008; 32:733-9.
19. Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, Marie TJ, Obrosky DS, Kapoor WN, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1059-64.
20. Metersky ML, Waterer G, Nsa W, Bratzler DW. Predictors of in-hospital versus post-discharge mortality in pneumonia. *Chest* 2012; 142:476-81.
21. Sirvent JM, Torre MC, Lorenzo C, Tache A, Ferri C, Garcia-Gil J, et al. Predictive factors of mortality in severe community-acquired pneumonia: a model with data on the first 24 h of ICU admission. *Med Intensiva*. 2001;5:308-15.
22. Ishiguro T, Takayanagi N, Yamaguchi S, Yamakawa H, Nakamoto K, Takaku Y, et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Intern Med* 2013; 52:317-24.
23. Lepper PM, Ott S, Nüesch E, von Eynatten M, Schumann C, Pletz MW, et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community-acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344:e3397.
24. Zweig S, Lawhorne L, Post R. Factors predicting mortality in rural elderly hospitalized for pneumonia. *J Fam Pract* 1990; 30(2):153-9.
25. Klausen HH, Petersen J, Lindhardt T, Bandholm T, Hendriksen C, Kehlet H, et al. Outcomes in elderly Danish citizens admitted with community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2012; 12:1778-87.
26. Shah BA, Singh G, Naik MA, Dhobi NG. Bacteriological and clinical profile of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Lung India*. 2010;27:54-7.
27. Hooi LN, Looi I, Ng AJ. A study on community-acquired pneumonia in adults requiring hospital admission in Penang. *Med J Malaysia* 2001; 56:275-83.
28. Mulyadi, Asmaila N, Yurikno A. Etiology and risk factors for community-acquired pneumonia in dr. Zainoel Abidin Hospital, Banda Aceh. *Folia Medica Indonesiana* 2011; 2:127-9.
29. Woo JH, Kang JM, Kim YS, Shin WS, Ryu JH, et al. A prospective multicenter study of community-acquired pneumonia in adults with emphasis on bacterial etiology. *Korean J Infect Dis* 2001; 33:1-7.
30. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med* 2002; 162:1849-58.
31. Kang CI, Song JH, Oh WS, Ko KS, Chung DR, Peck KR. Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study Group: clinical outcomes and risk factors of community-acquired pneumonia caused by Gram-negative bacilli. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:657-61.
32. Gyssens IC, van den Broek PJ, Kullberg BJ, Hekster Y, van der Meer JMW. Optimizing antimicrobial therapy: a method for antimicrobial drug use evaluation. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:724-7.
33. Haas JS, Dean ML, Hung YY, Rennie DJ. Differences in mortality among patients with community-acquired pneumonia in California by ethnicity and hospital characteristics. *The Am Journal of Med* 2003; 114:660-4.
34. Sanz F, Fabrellas EF, Chiner E, Aguar MC, Cervera A, Blanquer J. Severe sepsis due to community-acquired pneumonia (CAP) in population under age 65. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:1130.
35. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006; 129(4):968-78.
36. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 31:347-82.
37. Nair GB, Niederman MS. Community-acquired pneumonia: an unfinished battle. *Med Clin North Am* 2011; (6):1143-61.
38. Ma HM, Tang WH, Woo J. Predictors of in-hospital mortality of older patients admitted for community-acquired pneumonia. *Age Ageing* 2011; 40(6):736-41.
39. Paje D, Shakeel Q, Uduman AK, Tejada LW, Vahia A, Salinas RC. Effect of comorbidities on clinical outcomes in patients with low-risk CURB-65. *Journal of Hospital Medicine* 2013; Suppl1:589.
40. Irfan M, Hussain SF, Mapara K, Memon S, Mogri M, Bana M, et al. Community-acquired pneumonia: risk factors associated with mortality in a tertiary care hospitalized patients. *J Pak Med Assoc* 2009; 59(7):448-52.
41. Hedlund J, Hansson LO, Ortqvist A. Short- and long-term prognosis for middle-aged and elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia: impact of nutritional and inflammatory factors. *Scand J Infect Dis* 1995; 27(1):32-7.
42. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
43. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, Videla AJ, Nogueira FJ, Fuenzalida AD, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 2000; 118(5):1344-54.
44. Mirsaeidi M, Peyrani P, Aliberti S, Filardo G, Bordon J, Blasi F, et al. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-

- acquired pneumonia. *Chest* 2010; 137:416-20.
45. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56(Suppl 4):iv1-iv64.
46. Strieter, RM, Belperio, JA, Keane, MP. Host innate defenses in the lung: the role of cytokines. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:193.
47. Capelastegui A, España PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis* 2012; 12:134.
48. Buzzo AR, Roberts C, Mollinedo LG, Quevedo JM, Casas GL, Soldevilla JM. Morbidity and mortality of pneumonia in adults in six Latin American countries. *Int J Infect Dis* 2013; 17(9):673-7.
49. Newgard CD, Haukoos JS. Advanced statistics: missing data in clinical research—part 2: multiple imputation. *Academic Emergency Medicine* 2007; 14:669-78.
50. Donders ART, Heijden GJMG, Stijnen T, Moons KGM. Review: a gentle introduction to imputation of missing values. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006; 59:1087-91.
51. Barzi F, Woodward M. Imputations of missing values in practice: results from imputations of serum cholesterol in 28 cohort studies. *Am J Epidemiol* 2004; 160:34-45.
52. Heijden GJMG, Donders ART, Stijnen T, Moons KGM. Imputation of missing values is superior to complete case analysis and the missing-indicator method in multivariable diagnostic research: a clinical example. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006; 59:1102-9.
53. Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, editor. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Ed 4. Jakarta: Sagung Seto; 2011. h.78-90.

