

**PERBANDINGAN KADAR *hsCRP* PADA PASIEN  
TUBERKULOSIS PARU DAN PNEUMONIA BAKTERI  
DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Spesialis Penyakit Dalam**



**KARYA TULIS AKHIR**

**Hadi Nugraha Mustofa**

**Pembimbing:**

**dr. Zen Ahmad, SpPD, K-P, FINASIM**

**Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI RSMH  
PALEMBANG  
2025**

**PERBANDINGAN KADAR *hsCRP* PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DAN  
PNEUMONIA BAKTERI DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**HADI NUGRAHA MUSTOFA**

Telah disetujui oleh :

**PEMBIMBING I**



dr. Zen Ahmad, Sp.PD, K-PMK, FINASIM  
NIP. 196703081989101001

**PEMBIMBING II**



Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed  
NIP. 197212291998031002

**KETUA BAGIAN  
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI**



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM  
NIP. 196402021989031006

**KETUA PROGRAM STUDI SpI  
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI**



dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI, FINASIM  
NIP. 196407221989032003



**SURAT KETERANGAN PENGECEKAN  
SIMILARITY**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : dr. Hadi Nugraha Mustofa  
NIM : 04042722125001  
Prodi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan *similarity* tesis. Penelitian yang berjudul Perbedaan Kadar hsCRP pada Pasien TB Paru dan Pneumonia Bakterialis di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Dicek oleh operator 1. Dosen Pembimbing  
2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggung jawabkan.

Menyetujui  
Dosen pembimbing,



dr. Zen Ahmad, SpPD, K-P  
NIP. 196203081989101001

Palembang, 12 Februari 2025  
Yang menyatakan,



dr. Hadi Nugraha Mustofa  
NIM. 04042722125001

**\*Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity**

**ABSTRAK**  
**PERBANDINGAN KADAR hsCRP PADA PASIEN TUBERKULOSIS**  
**PARU DAN PNEUMONIA BAKTERI**  
**DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**Hadi Nugraha Mustofa, Zen Ahmad, Zen Hafy**  
Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya  
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang

**Latar Belakang**

Tuberkulosis (TB) dan pneumonia bakterialis merupakan dua penyakit infeksi yang signifikan secara global, dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Di Indonesia, prevalensi TB mencapai tingkat tertinggi kedua di dunia, sedangkan pneumonia masih menjadi salah satu penyebab utama rawat inap dan kematian di rumah sakit. Kedua penyakit ini sering menunjukkan gambaran radiologis yang serupa, sehingga sulit dibedakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi perbedaan kadar high-sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) sebagai biomarker inflamasi pada pasien TB paru dan pneumonia bakterialis di Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang.

**Metodologi**

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan cross-sectional yang dilakukan di Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang. Subjek penelitian adalah pasien TB paru dan pneumonia bakterialis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kadar hsCRP diukur menggunakan metode imunokimia kemudian dianalisis untuk menentukan perbedaan antara kedua kelompok.

**Hasil Penelitian**

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan signifikan kadar hsCRP antara pasien TB paru dan pneumonia bakterialis ( $p < 0,05$ ). Rata-rata kadar hsCRP pada pasien pneumonia bakterialis lebih tinggi dibandingkan dengan pasien TB paru, mencerminkan tingkat inflamasi yang berbeda pada kedua penyakit tersebut dan dapat digunakan sebagai parameter diagnostik untuk membedakan kedua kondisi tersebut.

**Kesimpulan**

Perbedaan kadar hsCRP dapat menjadi parameter penting dalam diagnosis diferensial TB paru dan pneumonia bakterialis, khususnya pada kasus dengan gambaran radiologis yang serupa. Temuan ini memberikan kontribusi penting untuk pengembangan pendekatan diagnostik berbasis biomarker yang lebih efektif dalam tatalaksana pasien di Indonesia.

**Kata Kunci**

Tuberkulosis paru, pneumonia bakterial, hsCRP, biomarker.

Pembimbing



dr. Zen Ahmad, SpPD, K-P  
NIP. 196203081989101001

Ketua Program Studi SpI  
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsril



dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI  
NIP. 196407221989032003

**ABSTRACT**  
**COMPARISON OF hsCRP LEVELS BETWEEN PATIENTS WITH  
PULMONARY TUBERCULOSIS AND BACTERIAL PNEUMONIA AT  
DR. MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL PALEMBANG**

**Hadi Nugraha Mustofa, Zen Ahmad, Zen Hafy**  
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University  
Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang

**Background**

Tuberculosis (TB) and bacterial pneumonia are two globally significant infectious diseases, with high morbidity and mortality rates. In Indonesia, TB prevalence is the second highest in the world, while pneumonia remains one of the leading causes of hospitalization and death. These two diseases often show similar radiologic features, making them difficult to distinguish. This study aimed to evaluate comparison in high-sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) levels as an inflammatory biomarker in patients with pulmonary TB and bacterial pneumonia at Mohammad Hoesin Hospital (RSMH) Palembang.

**Methods**

This study used an analytic observational design with a cross-sectional approach conducted at Mohammad Hoesin Hospital (RSMH) Palembang. The subjects were patients with pulmonary TB and bacterial pneumonia who met the inclusion and exclusion criteria. The hsCRP levels were measured using the immunochemical method and then analyzed to determine the comparison between the two groups.

**Results**

The results showed a significant difference in hsCRP levels between patients with pulmonary TB and bacterial pneumonia ( $p < 0.05$ ). The average hsCRP levels in bacterial pneumonia patients were higher than those in pulmonary TB patients, reflecting the different levels of inflammation in the two diseases and can be used as a diagnostic parameter to differentiate between the two conditions.

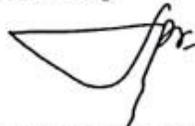
**Conclusion**

Differences in hsCRP levels may be an important parameter in the differential diagnosis of pulmonary TB and bacterial pneumonia, particularly in cases with similar radiological features. These findings make an important contribution to the development of more effective biomarker-based diagnostic approaches in patient management in Indonesia.

**Keywords**

Pulmonary tuberculosis, bacterial pneumonia, hsCRP, biomarker.

**Pembimbing**



dr. Zen Ahmad, SpPD, K-P  
NIP. 196203081989101001

Ketua Program Studi Sp1  
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri



dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI  
NIP. 196407221989032003

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, karunia-Nya sehingga karya tulis akhir ini dapat diselesaikan. Karya tulis akhir merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Prof. Dr. **Ali Ghanie**, SpPD, K-KV, FINASIM; Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang yang telah memberikan kesempatan, dukungan, motivasi, bimbingan, pengarahan, nasehat, wawasan, ilmu pengetahuan dan keterampilan klinis, kepada penulis selama menjalani pendidikan.

Prof. Dr. **Eddy Mart Salim**, SpPD, K-AI, FINASIM; Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang yang selalu sabar mengajarkan dan memberikan bimbingan baik ilmu akademik, moral dan akhlak, maupun ilmu dalam bersosialisasi sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan sabar dan ikhlas.

Prof. Dr. **Hermansyah**, SpPD, K-R, FINASIM; Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan, dan pengarahan selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. DR. Dr. **Radiyah Umi Partan**, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM; Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan, dan pengarahan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Zulhair Ali**, SpPD, K-GH, FINASIM; Ketua Kelompok Staf Medis Penyakit Dalam RSMH Palembang, sekaligus sebagai Ketua Divisi Ginjal Hipertensi Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang, yang banyak memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan, pengarahan dan nasihat selama pendidikan.

Dr. Hj. **Mediarty Syahrir**, SpPD, K-HOM, FINASIM, sebagai mantan Ketua Bagian Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, Staf Divisi Hematologi onkologi medik.

Terima kasih atas bimbingan ilmu, arahan, nasehat dan motivasi yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Taufik Indrajaya**, SpPD, K-KV, FINASIM; Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri, dan Ketua Divisi Kardiovaskular FK Unsri/RSMH Palembang. Penulis mengucapkan terima kasih yang mendalam atas kesempatan, dukungan, nasehat, motivasi, bimbingan, pengarahan, ilmu pengetahuan dan keterampilan klinis, yang senantiasa diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

Dr. **Ratna Maila Dewi Anggraini**, SpPD, K-KV, FINASIM; Sekretaris Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri, Staf Divisi Endokrin, Metabolik, dan Diabetes FK Unsri/RSMH Palembang. Penulis mengucapkan terima kasih yang mendalam atas kesempatan, dukungan, nasehat, motivasi, bimbingan, pengarahan, ilmu pengetahuan dan keterampilan klinis, yang senantiasa diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

Dr. **Zen Ahmad**, SpPD, KPMK, FINASIM, Ketua PAPDI Cabang Sumsel, Ketua Divisi Pulmonologi dan Pembimbing pada penelitian ini. Terima kasih telah banyak mendidik saya, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, motivasi, dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Yulianto Kusnadi**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Ketua Program Studi Sp II Ilmu Penyakit Dalam serta Ketua Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes. Terima kasih telah banyak mendidik saya, motivasi, dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Nova Kurniati**, SpPD, K-AI, FINASIM sebagai Ketua Program Studi Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam yang telah banyak memberikan masukan, nasehat, dan dukungan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

DR. Dr. H. **Zen Hafy**, M. Biomed selaku Pembimbing Metodologi dan Statistik yang telah banyak memberikan bimbingan, masukan dan koreksi selama proses penelitian dan penulisan karya tulis akhir ini.

Dr. **Yuniza**, SpPD, K-AI selaku Pembimbing Akademik saya. Terima kasih telah banyak mendidik saya, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, motivasi, dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. H. **Ahmad Rasyid**, SpPD, KPMK, FINASIM, Dr. H. **Sudarto**, SpPD, K-P FINASIM; Dr. **R.A. Linda Andriani**, SpPD, KPMK, FINASIM; Dr. **Rouly Pola Pasaribu**, SpPD, KPMK, FINASIM Staf Divisi Pulmonologi FK Unsri/RSMH yang telah banyak memberikan bimbingan, pengarahan, ilmu pengetahuan dan keterampilan klinis selama menjalani pendidikan serta bantuan dalam proses pengumpulan penelitian ini.

Penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada para guru di Bidang Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mendidik, dan mengarahkan penulis untuk menjadi seorang internis dan konsultan yang baik: Dr. H.A. **Fuad Bakry**, SpPD, K-GEH, FINASIM; Dr. H. **Ian Effendi**, SpPD, K-GH, FINASIM; Dr. H. **Syadra Bardiman**, SpPD, K-GEH, FINASIM; Dr. **Alwi Shahab**, SpPD, K-EMD, FINASIM; Dr. H. **Ahmad Rasyid**, SpPD, KPMK, FINASIM; Dr. **Mediarty**, SpPD, K-HOM, FINASIM; Dr. Dr. **Suyata**, SpPD, K-GEH, FINASIM; DR. Dr **Yenny Dian Andayani**, SpPD, K-HOM, FINASIM; Dr. **Norman Djamaludin**, SpPD, K-HOM, FINASIM, DR, Dr. **Yulianto Kusnadi**, SpPD, K-EMD, FINASIM; Dr. **Vidi Orba Busro**, SpPD, K-GEH, FINASIM; SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. **Imam Supriyanto**, SpPD, K-GEH, FINASIM; Dr. H. **Djunaidi A.R.** (Alm.), SpPD, FINASIM; Dr. H. **Harun Hudari**, SpPD, K-PTI, FINASIM; Dr. H. **Novadian**, SpPD, K-GH, FINASIM; Dr. H. **Sudarto**, SpPD, K-P, FINASIM; Dr. Hj. **Ratna Maila Dewi Anggraini**, SpPD, K-EMD, FINASIM; Dr. **Yuniza**, SpPD, K-AI, FINASIM; Dr. **Suprpti**, SpPD, K-GH, FINASIM; Dr. **Surya Darma**, SpPD, K-R, FINASIM; DR. Dr. **Nur Riviaty**, SpPD, K-Ger, FINASIM; Dr. **Muhammad Ali Apriyansyah**, (Alm.), SpPD, K- Psi, FINASIM; Dr. **Nelda Aprilia Salim**, SpPD, FINASIM; Dr. **R.A. Linda Andriani**, SpPD, KPMK, FINASIM; Dr. **Mega Permata**, SpPD, K-PTI, FINASIM; Dr. **Muhammad Reagan**, SpPD, FINASIM; Dr. **Rouly Pola Pasaribu**, SpPD, KPMK, FINASIM; Dr. **Ayus Astoni**, SpPD, K-GEH, FINASIM; Dr. **Anjab Akmal S**, SpPD,

K-GEH, FINASIM; Dr. **Putri Mutia**, SpPD; Dr. **Aisyah Wirdah**, SpPD, K-HOM; Dr. **Erti Sundarita**, SpPD, K-HOM, FINASIM, Dr. **Ridzqie Dibyantari**, SpPD, K-Ger; Dr. **Mita Andriani**, SpPD, K-HOM yang telah banyak membantu selama penulis menjalani pendidikan.

**Dekan Fakultas Kedokteran** Universitas Sriwijaya, Dr. **Syarif Husin**, M.S. dan seluruh **Direksi** RS Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam di FK Unsri/ RSMH Palembang.

Para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI yang telah menyelesaikan pengabdian: Dr. **Ardaya**, SpPD, K-GH; Dr. **Budi Mulyono**, SpPD, K-HOM; Dr. **Soerasmo**, SpPD, K-EMD; Dr. **F. Hadi Halim**, SpPD, K-P; Alm. Prof. Dr. **Akmal Sya'roni**, SpPD, K-PTI, DTM&H, FINASIM; dan Alm. Dr. **Edwar Oemar**, SpPD atas bimbingan dan semangat beliau dalam memberikan ilmu pengetahuan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam.

Terimakasih kepada **Dr. Muhammad Alif Fathur Rachman, Sp.PD, K-PMK** yang telah banyak memberikan bimbingan, masukan dan koreksi selama proses penelitian dan penulisan karya tulis akhir ini.

Terimakasih kepada rekan seangkatan Januari 2021 (IPD JN.21), Dr. **Narisa Felinka Kusuma**, Dr. **Edi Susanto**, Dr. **Alrahman Joneri**, Dr. **Singgih Kusuma**, Dr. **Rahnowi Pradesta**, Dr. **Abdullah Fikri**, Dr. **Ali Zainal Abidin**, Dr. **Tri Nisdian Wardiah**, Dr. **M. Addien Prima Nanda**, Dr. **Fadel Fikri Soeharto**, Dr. **Mia Indah Sari**. Terimakasih atas dukungan, kerjasama dan kebersamaan yang telah terjalin selama pendidikan, dan tidak lupa pula seluruh peserta PPDS I Ilmu Penyakit Dalam yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu. Terimakasih telah banyak membantu, memberikan motivasi dan kontribusi terhadap penelitian akhir saya, dukungan serta kerja sama selama penulis menjalani Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI.

Terimakasih kepada Dr. **Fadhyl Zuhri Lubis**, atas bantuan dan dukungan moralnya dalam pengolahan data dan statistik. Terimakasih telah banyak membantu,

memberikan motivasi dan kontribusi terhadap penelitian akhir saya, dukungan serta kerja sama selama penulis menjalani Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI.

Serta, terimakasih kepada Tim Penelitian Dr. *Abdullah Fikri* yang banyak memberikan bantuan, nasihat, serta masukan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian akhir ini.

Segegap hormat dan rasa syukur yang dalam kepada kedua orang tua tercinta, ayahanda **Drs. H. Mustofa Apt, M.Kes** dan ibunda **Hj. Novi Yurningsih**, yang dengan penuh kasih sayang dan keikhlasannya telah mengasuh, membesarkan, mendidik, memberi nasehat, motivasi dan doa yang tiada henti serta memberikan kesempatan yang luas kepada anak-anaknya untuk meraih pendidikan yang diinginkan, semoga Allah SWT selalu melimpahkan kasih sayang, keberkahan-Nya. Demikian juga saudariku, **Kartika Mustofa, Apt** yang dengan penuh kasih sayang dan rasa persaudaraan telah banyak memberikan bantuan materi maupun spiritual selama saya menjalani pendidikan ini. Kepada kedua mertua, ayahanda **H. Sudarman Kopni, SE** dan ibunda **Ir. Hj. Putri Kesuma Gathmir** atas kasih sayang, pengertian dan keikhlasannya. Semoga Allah SWT selalu memberikan limpahan kasih sayang, keberkahan -Nya.

Teristimewa untuk istriku tercinta **Dr. Afrida Yolanda Putri** terima kasih yang setulusnya atas segala pengertian, kasih sayang, keikhlasan, kesabaran, pengorbanan, dukungan, dan dorongan semangat serta doa tulus tiada henti yang senantiasa menemani penulis selama menempuh pendidikan ini.

Akhirnya semoga Allah SWT memberikan balasan pahala yang lebih baik kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas semua kebaikan dan bantuan selama penulis menjalani pendidikan. Semoga karya tulis ini bermanfaat bagi kita semua. Aamiin.

Palembang, Januari 2025  
Penulis

Dr. Hadi Nugraha Mustofa

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	Halaman
KATA PENGANTAR.....	ii
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Hipotesis Penelitian.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.4.1 Tujuan Umum .....	3
1.4.2 Tujuan Khusus .....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	3
1.5.1 Akademis .....	3
1.5.2 Klinis .....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tuberkulosis	
2.1.1 Definisi .....	5
2.1.2 Epidemiologi .....	5
2.1.3 Etiologi .....	6
2.1.4 Patogenesis .....	7
2.1.5 Klasifikasi .....	14
2.1.6 Manifestasi klinis .....	16
2.1.7 Alur Diagnosis .....	16
2.2 Pneumonia	
2.2.1 Definisi .....	18
2.2.2 Epidemiologi .....	18
2.2.3 Etiologi .....	20
2.2.4 Faktor Resiko .....	22
2.2.5 Patogenesis .....	24
2.2.5.1 Pertahanan Paru .....	26
2.2.5.2 Response Sistem Imun .....	29
2.2.6 Alur Diagnosis Pneumonia .....	35
2.3 C-Reactive Protein	
2.3.1 Definisi .....	38
2.3.2 Fungsi CRP .....	41
2.3.3 Peran CRP terhadap Inflamasi .....	42
2.4 Kerangka Teori .....	45

2.5 Kerangka Konsep .....	46
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Desain Penelitian .....	47
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	47
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	47
3.3.1 Populasi Penelitian .....	47
3.3.2 Sampel Penelitian.....	47
3.3.3 Kriteria Inklusi .....	47
3.3.4 Kriteria Eksklusi .....	47
3.3.5 Sampel .....	48
3.3.6 Teknik Pengambilan Sampel .....	48
3.4 Variabel Penelitian .....	48
3.5 Batasan Operasional .....	49
3.6 Cara Kerja .....	56
3.7 Alur Kerja .....	56
3.8 Pengolahan dan Analisis Data....	57
3.9 Persyaratan Etik .....	59
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN</b>	
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	58
4.2 Analisa Kadar hsCRP terhadap subjek penelitian .....	60
4.3 Analisa Kadar hsCRP pada Pneumonia Bakteri dan TB Paru .....	60
<b>BAB V. PEMBAHASAN</b>	
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	63
5.2 Analisa Kadar hsCRP Terhadap Subjek Penelitian.....	65
5.3 Analisa Kadar hsCRP pada Pneumonia Bakteri dan TB Paru.....	67
5.4 Keterbatasan Penelitian.....	68
<b>BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN</b>	
6.1 Simpulan.....	70
6.2. Saran.....	70
DAFTAR PUSTAKA .....	71
LAMPIRAN	

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Patofisiologi infeksi laten dan TB aktif .....	9
Gambar 2. Mekanisme dasar infeksi MTb .....	12
Gambar 3. Potensi Biomarker Perlindungan selama infeksi TB .....	13
Gambar 4. Alur Diagnosis TB .....	18
Gambar 5. Daftar 10 Penyakit Terbanyak menurut WHO .....	20
Gambar 6. Patofisiologi pneumonia .....	25
Gambar 7. Mekanisme Daya Tahan Paru pada Pneumonia .....	28
Gambar 8. Peran TLR dan TIR pada Inflamasi .....	31
Gambar 9. Skema Sitem Imun pada Infeksi .....	32
Gambar 10. Skema kerusakan pada paru dan saluran nafas .....	33
Gambar 11. Sintesis dan Aksi CRP .....	39
Gambar 12. Peran Biologik CRP .....	40
Gambar 13. Respon CRP terhadap Inflamasi .....	41
Gambar 14. Produksi CRP pada ekstrahepatik .....	42
Gambar 15. Aktifasi jalur komplemen klasik oleh CRP .....	43
Gambar 16. Sintesis CRP .....	44
Gambar 17. Relevansi klinis CRP .....	44
Gambar 18. Grafik perbandingan kadar <i>hsCRP</i> pada Tuberkulosis dan Pneumonia..	61
Gambar 19. Grafik titik potong <i>hsCRP</i> terhadap pneumonia bakteri .....	62

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kriteria diagnosis Pneumonia .....	35
Tabel 2. Batasan Operasional .....	49
Tabel 3. Karakteristik subjek penelitian .....	58
Tabel 4. Analisa Kadar hsCRP terhadap subjek penelitian .....	60
Tabel 5. <i>Cut off</i> dan AUC hsCRP .....	62

## DAFTAR SINGKATAN

APC	: Antigen Presenting Cell
ARDS	: Acute respiratory disease syndrome
CCL2	: Chemokine C-C Ligand 2
CFR	: Case Fatality Rate
CPS	: C-polysacharide
CRP	: C-reactive protein
CTL	: Cytotoxic T Lymphocyte
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
GCSF	: Granulocyte colony stimulating factor
IL-1B	: Interleukin-1B
IL-6	: Interleukin-6
IL-10	: Interleukin-10
LDH	: Lactat dehydrogenase
MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
MIP-1 $\alpha$	: Macrophage inflammatory protein-1
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MOF	: Multiple Organ Failure
MSCs	: Mesenchymal Stem Cells
NIV	: Non-invasive ventilation
NLR	: Neutrophil Lymphocyte Ratio
NLRP3	: Nucleotide-binding domain containing protein – 3
PD-1	: Programmed death-1
PHEIC	: Public Health Emergency of International Concern
RdRP	: RNA dependent RNA Polymerase
RNA	: Ribonucleic Acid
r-RT PCR	: Real time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
TF	: Tissue Factor

Th : T helper  
TNF-R1 : Tumour Necrotizing Factor Receptor 1  
TNF- $\alpha$  : Tumour Necrotizing Factor  $\alpha$   
WHO : World Health Organization

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

Tuberkulosis (TBC) adalah penyakit infeksi kronis yang disebabkan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). TBC masih menjadi masalah kesehatan global hingga sekarang. Sebagai penyakit menular, TBC menjadi pembunuh yang paling mematikan. Berdasarkan Global TB Report WHO 2022, Indonesia merupakan negara dengan beban Tuberkulosis (TBC) tertinggi kedua didunia. Diestimasikan di Indonesia terdapat 969.000 kasus TBC baru setiap tahunnya dengan angka kematian mencapai 144.000. WHO pada tahun 2018 menyelenggarakan pertemuan tingkat tinggi pertama yang membahas tentang TBC. Dimana disepakati pada tahun 2030 angka kematian akibat TBC menurun hingga 90% dan menurunkan angka insidensi TBC hingga 80%, dan untuk mencapainya WHO mempunyai strategi global WHO yaitu End TB.<sup>1</sup>

Pengujian kultur mikrobiologis untuk Mtb merupakan standar emas dalam mendiagnosis tuberkulosis, namun memakan waktu yang lama. Sejak tahun 2010, WHO merekomendasikan pengujian molekuler cepat (TCM) untuk mendeteksi tuberkulosis serta pengujian kerentanan rifampisin. Pengukuran biomarker plasma seperti TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IP-10 dapat membantu dalam mendiagnosis tuberkulosis paru dan memahami karakteristik penyakit TBC, status kekebalan TBC, dan respons terhadap pengobatan. Namun, pengujian biomarker darah tidak dapat digunakan secara sendiri dan memerlukan penilaian lain seperti anamnesis, pemeriksaan fisik, radiologi, dan tes laboratorium untuk membantu dalam perawatan antibiotik dan manajemen yang tepat bagi pasien dengan tuberkulosis paru.<sup>2,3</sup>

Pneumonia didefinisikan sebagai infeksi parenkim paru dari distal bronkiolus terminalis yang meliputi bronkiolus respiratorius hingga alveoli yang disebabkan bakteri, virus, jamur atau parasit. Selain masalah morbiditas dan mortalitas yang tinggi, seringkali pneumonia tidak memberi tanda klinik yang jelas. Hal ini menimbulkan hambatan diagnosis yang akhirnya menyebabkan keterlambatan terapi sehingga

dibutuhkan suatu biomarker. Biomarker merupakan molekul biologik yang dapat diukur dengan akurat dan dapat digunakan untuk mendiagnosis pneumonia, mengkategorikan penyakit, dan memprediksi prognosis pasien. Beberapa biomarker yang dipertimbangkan untuk pneumonia meliputi C-reaktif protein (CRP), leukosit, immunoglobulin, dan procalcitonin (PCT).<sup>4,5</sup>

Inflamasi atau peradangan adalah proses yang rumit yang melibatkan puluhan molekul – molekul, dari berbagai penelitian yang dilakukan dapat menggunakan dua biomarker yang saling terkait secara fungsional yaitu sitokin *interleukin 6* (IL-6) dan *C-Reactive Protein* (CRP) yang diproduksi di hati. Molekul ini mudah dideteksi dalam serum dan disekresikan dalam jumlah yang besar selama terjadinya suatu infeksi, oleh karena itu biasanya dua molekul ini dianggap sebagai biomarker inflamasi dan umum digunakan untuk menilai seberapa besar tingkat keparahan inflamasi yang terjadi pada suatu penyakit infeksi.<sup>6,7</sup>

*C-Reactive Protein* merupakan protein fase akut yang termasuk dalam keluarga protein pentraxin, protein ini dapat meningkat sebanyak 1000 kali lipat atau bahkan lebih banyak konsentrasinya dalam darah selama terjadinya suatu cedera, peradangan atau kematian suatu jaringan. CRP diketahui juga dapat terlibat dalam proses konjugasi terhadap patogen yang menginfeksi untuk menginduksi terjadinya kehancuran melalui sistem komplemen, selain itu juga dapat digunakan sebagai penanda peradangan, aktifitas penyakit dan diagnostik suatu penyakit.<sup>8</sup>

CRP adalah penanda yang sensitif untuk terjadinya suatu inflamasi secara sistemik dan kerusakan jaringan yang luas, penanda inflamasi ini telah menjadi respon yang tepat dan mudah untuk dilakukan, maka dari itu CRP dapat dijadikan sebagai penanda peradangan yang ideal baik secara akut maupun kronik.<sup>8</sup> TB paru dan pneumonia bakteri biasanya memiliki gambaran infiltrat radiologis yang hampir sama. Sampai saat ini di Indonesia belum ada biomarker yang menjadi patokan untuk membedakan antara gambaran infiltrat radiologis yang akut maupun kronik.

Dari hasil penelitian yang dilakukan di Korea Selatan (Seoul) oleh Young AK, Sung-Youn K, dkk dikatakan bahwa kadar CRP akan meningkat pada infeksi bakteri,

kadar CRP dalam plasma akan berbeda pada TB paru dan pneumonia. TB paru merupakan infeksi bakteri kronis pada parenkim paru dan pneumonia merupakan infeksi bakteri akut pada parenkim paru, yang mana kita ketahui sampai saat ini sulit membedakan gambaran infiltrat dari pemeriksaan radiologis rontgen thorax. Dalam penelitian ini, peneliti bertujuan untuk mengevaluasi perbedaan kadar CRP pada pasien dengan TB paru dan pneumonia. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar CRP akan meningkat pada infeksi bakteri, tetapi penelitian yang dilakukan oleh Aufani dkk membandingkan kadar CRP pada infeksi bakteri akut dan kronis di Indonesia masih terbatas dan hasil penelitian tersebut masih bervariasi tergantung pada populasi dan metode pengukuran yang digunakan. Oleh karena itu, penelitian yang membandingkan kadar hsCRP pada pasien yang terinfeksi TB paru dan pneumonia bakterialis di RSMH menjadi penting untuk mengembangkan pemahaman yang lebih baik tentang penyakit ini dan mengoptimalkan pengobatan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar hsCRP pada pasien TB paru dan Pneumonia bakterialis?

## **1.3 Hipotesis**

1. Terdapat perbedaan rerata kadar hsCRP pada pasien TB paru dan Pneumonia bakterialis

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perbedaan kadar hsCRP pada pasien dengan TB paru dan Pneumonia bakterialis di RSMH Palembang

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

- Mengidentifikasi rerata kadar hsCRP pada pasien dengan TB paru dan Pneumonia bakterialis di RSMH Palembang.
- Menganalisa perbedaan rerata kadar hsCRP pada pasien dengan TB paru dan Pneumonia bakterialis di RSMH Palembang.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Akademik/Ilmiah**

1. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai data dasar kadar hsCRP pada pasien TB paru di RSMH Palembang.
2. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai data dasar kadar hsCRP pada pasien Pneumonia bakterialis di RSMH Palembang.

### **1.5.2 Manfaat Klinis**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada klinisi manfaat nilai hsCRP pada pasien TB paru dan Pneumonia bakterialis.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu dalam mendiagnosis dan tatalaksana, sehingga dapat dilakukan keputusan klinis yang tepat dalam penanganan TB paru dan Pneumonia bakterialis.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan acuan bagi Rumah Sakit dalam membantu mendiagnosa dan menatalaksana pasien TB paru dan Pneumonia bakterialis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary Tuberculosis. Schlossberg D, ed. *Microbiol Spectr.* 2017;5(1). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016
2. Godbole G, Gant V. Respiratory tract infections in the immunocompromised. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(3):244-250. doi:10.1097/MCP.0b013e32835f82a9
3. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1). doi:10.1038/s41572-021-00259-0
4. Cillóniz C, Cardozo C, García-Vidal C. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of community-acquired pneumonia. *Ann Res Hosp.* 2018;2:1-1. doi:10.21037/arh.2017.12.03
5. Cillóniz C, Cardozo C, García-Vidal C. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of community-acquired pneumonia. *Ann Res Hosp.* 2018;2:1-1. doi:10.21037/arh.2017.12.03
6. Paats MS, Bergen IM, Hanselaar WEJJ, et al. Local and systemic cytokine profiles in nonsevere and severe community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal.* 2013;41(6):1378-1385. doi:10.1183/09031936.00060112
7. Ansar W, Ghosh S. *Clinical Significance of C-Reactive Protein.* Springer Singapore; 2020. doi:10.1007/978-981-15-6787-2
8. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2. doi:10.1038/nrdp.2016.76
9. Hunter RL. The pathogenesis of tuberculosis: The early infiltrate of post-primary (adult pulmonary) tuberculosis: A distinct disease entity. *Front Immunol.* 2018;9(SEP). doi:10.3389/fimmu.2018.02108
10. *GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2021.*; 2021. <http://apps.who.int/bookorders>.
11. Maitra A, Munshi T, Healy J, et al. Cell wall peptidoglycan in Mycobacterium tuberculosis: An Achilles' heel for the TB-causing pathogen. *FEMS Microbiol Rev.* 2019;43(5):548-575. doi:10.1093/femsre/fuz016
12. Alvarez-Corrales NM. *Immune Responses against Mycobacterium Tuberculosis Targets Associated to Latent and Active Tuberculosis Infection.* Karolinska Institutet; 2014.
13. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;63(5):e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353
14. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):E45-E67. doi:10.1164/rccm.201908-1581ST
15. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults Hospitalized with Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clinical Infectious Diseases.* 2017;65(11):1806-1812. doi:10.1093/cid/cix647

16. Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain Behav Immun.* 2018;70:61-75. doi:10.1016/j.bbi.2018.02.013
17. S C. C - reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis. *Internet Journal of Rheumatology and Clinical Immunology.* 2014;2(S1). doi:10.15305/ijrci/v2is1/117
18. Paran Y, Yablecovitch D, Choshen G, et al. C-reactive protein velocity to distinguish febrile bacterial infections from non-bacterial febrile illnesses in the emergency department. *Crit Care.* 2009;13(2). doi:10.1186/cc7775
19. McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, et al. Dissociation of C-reactive protein localizes and amplifies inflammation: Evidence for a direct biological role of C-reactive protein and its conformational changes. *Front Immunol.* 2018;9(JUN). doi:10.3389/fimmu.2018.01351
20. García Vázquez E, Martínez JA, Mensa J, et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal.* 2003;21(4):702-705. doi:10.1183/09031936.03.00080203
21. Kang YA, Kwon SY, Yoon HIL, Lee JH, Lee CT. Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Korean Journal of Internal Medicine.* 2009;24(4):337-342. doi:10.3904/kjim.2009.24.4.337
22. Dyer EM, Waterfield T, Baynes H. How to use C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2019;104(3):150-153. doi:10.1136/archdischild-2018-315079
23. Rizo-Téllez SA, Sekheri M, Filep JG. C-reactive protein: a target for therapy to reduce inflammation. *Front Immunol.* 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1237729
24. Enocsson H, Karlsson J, Li HY, et al. The complex role of C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *J Clin Med.* 2021;10(24). doi:10.3390/jcm10245837
25. Ugajin M, Miwa S, Shirai M, et al. Usefulness of serum procalcitonin levels in pulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal.* 2011;37(2):371-375. doi:10.1183/09031936.00011910
26. Joo K, Park W, Lim MJ, Kwon SR, Yoon J. Serum procalcitonin for differentiating bacterial infection from disease flares in patients with autoimmune diseases. *J Korean Med Sci.* 2011;26(9):1147-1151. doi:10.3346/jkms.2011.26.9.1147
27. Schleicher GK, Herbert V, Brink A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia. *European Respiratory Journal.* 2005;25(4):688-692. doi:10.1183/09031936.05.00067604
28. Coelho LM, Salluh JIF, Soares M, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: A cohort study. *Crit Care.* 2012;16(2). doi:10.1186/cc11291
29. Widyati, W, Suryajaya IW, Dilaga AA, Hasanah N, Simorangkir R, Hidayaturahmah R. Therapeutic Response of Community Acquired Pneumonia in Geriatrics: A Case Series from Intensive Care Unit. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy.* 2021;10(3):209-216. doi:10.15416/ijcp.2021.10.3.209

30. Nadrowski P, Chudek J, Skrzypek M, et al. Associations between cardiovascular disease risk factors and IL-6 and hsCRP levels in the elderly. *Exp Gerontol.* 2016;85:112-117. doi:10.1016/j.exger.2016.10.001
31. Saleh Khuder H, Norrei A, Khuder Y. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCES IN PHARMACY, BIOLOGY AND CHEMISTRY High Sensitive C-Reactive Protein in Patients with Pulmonary Tuberculosis in Tikrit City.* Vol 2. www.ijapbc.com
32. Gai X, Allwood B, Sun Y. Advances in the awareness of tuberculosis-associated chronic obstructive pulmonary disease. *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine.* Published online December 1, 2024. doi:10.1016/j.pccm.2024.08.008
33. Suardi J, Permatasari D. *PEMANTAUAN TERAPI OBAT PADA PASIEN BRONKOPNEUMONIA, GIZI BURUK, DAN TUBERKULOSIS PARU DI INTENSIVE CARE UNIT (ICU) RUMAH SAKIT X. MONITORING OF DRUG THERAPY IN BRONCHOPNEUMONIA, MALNUTRITION, AND LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT (ICU) IN HOSPITAL X.* Vol 6.; 2021.
34. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. *J Immunol Res.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/2180373
35. Sinaga FT, Sari W, Studi P, et al. *PNEUMONIA KOMUNITAS PADA PENDERITA TBC KASUS KAMBUH DENGAN DM TIPE 2 (LAPORAN KASUS).* Vol 6.; 2022.
36. Sarkar M, Srinivasa, Madabhavi I, Kumar K. Tuberculosis associated chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Respiratory Journal.* 2017;11(3):285-295. doi:10.1111/crj.12621
37. Jain NK. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis. *Lung India.* 2017;34(5):468-469. doi:10.4103/lungindia.lungindia\_183\_17
38. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal.* 2006;28(2):346-351. doi:10.1183/09031936.06.00131905
39. Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW, et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: A population database analysis. *Respir Med.* 2012;106(8):1124-1133. doi:10.1016/j.rmed.2012.04.008
40. Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(1):8-15. doi:10.1053/j.ackd.2019.01.004
41. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious Complications in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13(3):199-204. doi:10.1053/j.ackd.2006.04.004
42. Tang M, Cao H, Wei XH, et al. Association Between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Diabetic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.885516
43. Dias SP, Brouwer MC, Van De Beek D. Sex and Gender Differences in Bacterial Infections. *Infect Immun.* 2022;90(10). doi:10.1128/iai.00283-22

44. Colak E, Majkic-Singh N, Zoric L, Radosavljevic A, Kosanovic-Jakovic N. *The Role of CRP and Infl Ammation in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration*. Vol 22.; 2012.
45. Kraus VB, Stabler T V., Luta G, Renner JB, Dragomir AD, Jordan JM. Interpretation of serum C-reactive protein (CRP) levels for cardiovascular disease risk is complicated by race, pulmonary disease, body mass index, gender, and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(8):966-971. doi:10.1016/j.joca.2007.02.014
46. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, et al. Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2022;2022. doi:10.1155/2022/3706508
47. Bjerk SM, Baker J V., Emery S, et al. Biomarkers and Bacterial Pneumonia Risk in Patients with Treated HIV Infection: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2013;8(2). doi:10.1371/journal.pone.0056249
48. Helal I, Zerelli L, Krid M, et al. *Comparison of C-Reactive Protein and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Patients on Hemodialysis*. Vol 23.; 2012. <http://journals.lww.com/sjkd>
49. El-Shafey BI, Bahr HM, Ganna SA, Attia MS, El Rakhawy MM. The diagnostic value of serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation between active pulmonary TB and CAP. *Egyptian Journal of Bronchology*. 2015;9(2):178-182. doi:10.4103/1687-8426.158071
50. Qu JM, Summah H. Biomarkers: A definite plus in pneumonia. *Mediators Inflamm*. 2009;2009. doi:10.1155/2009/675753
51. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2016;72(3):273-282. doi:10.1016/j.jinf.2016.01.002
52. Ebell MH, Bentivegna M, Cai X, Hulme C, Kearney M. Accuracy of Biomarkers for the Diagnosis of Adult Community-acquired Pneumonia: A Meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*. 2020;27(3):195-206. doi:10.1111/acem.13889
53. Mendelson F, Griesel R, Tiffin N, et al. C-reactive protein and procalcitonin to discriminate between tuberculosis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, and bacterial pneumonia in HIV-infected inpatients meeting WHO criteria for seriously ill: A prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1). doi:10.1186/s12879-018-3303-6