

HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT SERTA KADAR C-REACTIVE PROTEIN DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PNEUMONIA PADA ANAK

Kissinger Puguh Pramana, Ida Bagus Subanada

*Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana /
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali*

ABSTRAK

Pneumonia merupakan salah satu penyebab kematian terbesar pada bayi dan balita. Sitokin-sitokin proinflamasi akan dilepaskan pada saat infeksi sehingga menyebabkan perubahan sistemik. Penanda inflamasi sistemik seperti jumlah leukosit dan kadar *C-reactive protein* (CRP) dapat membantu menentukan derajat keparahan pada pneumonia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan jumlah leukosit serta kadar CRP dengan derajat keparahan pneumonia pada anak. Penelitian analitik, dengan desain potong lintang, melibatkan 28 anak dengan pneumonia berat dan sangat berat. Pemeriksaan laboratorium seperti jumlah leukosit dan kadar CRP dilakukan pada subjek penelitian. Pneumonia sangat berat mempunyai rerata kadar CRP lebih tinggi [42,69 (SB 41,70)] dibandingkan dengan pneumonia berat [2,95 (SB 3,03)]. Kadar CRP berbeda bermakna pada pneumonia berat dan sangat berat [beda rerata 39,74 (IK95% 16,76 sampai 62,71) mg/L, $P=0,003$], namun jumlah leukosit tidak berbeda bermakna [beda rerata 1,75 (IK95% -8,62 sampai 5,12) $\times 10^3$ u/L, $P=0,605$]. Analisis multivariat menunjukkan derajat keparahan pneumonia dipengaruhi oleh kadar CRP [RO 1,46 (IK95% 1,02 sampai 2,10), $P=0,040$], sedangkan jumlah leukosit tidak berhubungan dengan derajat keparahan pneumonia pada anak. Disimpulkan, kadar CRP berhubungan dengan derajat keparahan pneumonia pada anak. [MEDICINA 2015;46:77-81].

Kata kunci: leukosit, CRP, derajat pneumonia

ASSOCIATION BETWEEN LEUKOCYTE COUNT AND C-REACTIVE PROTEIN LEVEL WITH SEVERITY OF PNEUMONIA IN CHILDREN

Kissinger Puguh Pramana, Ida Bagus Subanada

*Department of Child Health, Udayana University Medical School /
Sanglah Hospital Denpasar Bali*

ABSTRACT

Pneumonia is the biggest causes of death in infants and children under five years old. At the time of infection, proinflammatory cytokines would be released and caused systemic changes. Markers of systemic inflammation like leukocyte count and C-reactive protein (CRP) level can help to determine the degree of severity of pneumonia. The aim of this study was to evaluate the association between leukocyte count and CRP level with the degree of severity of pneumonia in children. An analytic cross sectional study was done on 28 children with severe and very severe pneumonia at Sanglah Hospital Denpasar, who fulfilled the inclusion and exclusion criteria. Subjects were conducted laboratoric examination includes testing the leukocyte count and CRP level. Very severe pneumonia had a higher mean CRP level [42.69 (SD 41.70)] compared with severe pneumonia [2.95 (SD 3.03)]. There was a significant difference between CRP level in severe and very severe pneumonia cases [mean difference 39.74 (95%CI 16.76 to 62.71) mg/L, $P=0.003$], but there was not any significant difference in the leukocyte count [mean difference 1.75 (95%CI -8.62 to 5.12) $\times 10^3$ u/L, $P=0.605$]. Multivariate analysis showed that severity of pneumonia was influenced by CRP level [OR 1.46 (95%CI 1.02 to 2.10), $P=0.040$], but leukocyte count is not associated with the degree of severity of pneumonia. In conclusion, CRP level is associated with the degree of severity of pneumonia. [MEDICINA 2015;46:77-81].

Keywords: leukocyte, CRP, severity of pneumonia

PENDAHULUAN

Pneumonia saat ini masih merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas utama pada balita. Setiap tahun lebih dari dua juta anak di dunia meninggal karena infeksi respiratorik akut (IRA), khususnya pneumonia.¹ Diagnosis dini serta pengobatan yang cepat dan tepat dapat menurunkan angka kematian.²

Pneumonia adalah inflamasi pada parenkim paru. Sebagian besar pneumonia disebabkan oleh mikroorganisme (bakteri atau virus) dan sebagian kecil oleh hal lain (aspirasi atau radiasi).³ Pneumonia yang disebabkan oleh mikroorganisme seringkali sulit dibedakan antara pneumonia bakteri atau pneumonia virus.⁴ Beberapa penelitian melaporkan bahwa pneumonia oleh karena bakteri umumnya memberi gambaran klinis yang lebih toksik, suhu tubuh lebih tinggi, adanya gambaran konsolidasi atau efusi pleura pada foto dada, leukositosis dengan dominasi polimorfonuklear (PMN), dan kadar *C-reactive protein* (CRP) yang lebih tinggi.^{2,5}

C-reactive protein merupakan salah satu protein fase akut non-spesifik yang dihasilkan oleh hati dan kadar dalam darah meningkat pada inflamasi sebagai akibat respon imun non-spesifik.⁶ Bakteri umumnya menyebabkan penyakit yang lebih berat akibat inflamasi yang lebih luas sehingga lebih banyak melepaskan sitokin *interleukin* (IL)-6 yang merupakan sitokin penginduksi sintesis CRP.^{2,7} Pneumonia derajat berat sering berhubungan dengan penyebab bakteri namun sampai saat ini belum diketahui apakah terdapat kesesuaian antara jumlah leukosit serta kadar CRP dengan berat ringannya pneumonia tersebut.^{6,8} Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara jumlah leukosit serta kadar CRP dengan derajat keparahan pneumonia pada anak.

BAHAN DAN METODE

Penelitian potong lintang dilakukan di Sub-Bagian Respirologi Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Udayana/ RSUP Sanglah Denpasar pada bulan Maret sampai dengan Juni 2013. Kriteria inklusi adalah pasien rawat inap di ruang perawatan anak RSUP Sanglah Denpasar dengan diagnosis pneumonia berat atau pneumonia sangat berat. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan penyakit infeksi/ inflamasi lainnya, yaitu sepsis, meningitis, ensefalitis, infeksi HIV, infeksi saluran kemih, penyakit jantung bawaan, dan keganasan. Sampel dipilih secara *consecutive sampling* menggunakan rumus untuk penelitian analisis numerik tidak berpasangan dengan kesalahan tipe I sebesar 5%, hipotesis satu arah, kesalahan tipe II sebesar 20%. Standar deviasi gabungan jumlah leukosit dari kepustakaan adalah 6,6 kadar CRP adalah 35,3 dan selisih minimal rerata jumlah leukosit yang dianggap bermakna sebesar 6,3 kadar CRP adalah 35. Berdasarkan perhitungan besar sampel, besar sampel untuk masing-masing kelompok adalah sebesar 14 sampel.

Data dasar subjek penelitian, yaitu diagnosis, usia, jenis kelamin, pemberian ASI eksklusif, status gizi, suhu tubuh, jumlah leukosit, dan kadar CRP diperoleh dari rekam medis dan anamnesis langsung dari keluarga subjek, disesuaikan dengan kuesioner.

Diagnosis pneumonia berat atau pneumonia sangat berat berdasarkan diagnosis dokter dalam rekam medis. Anak didiagnosis pneumonia berat jika didapatkan batuk/ sesak napas disertai retraksi dinding dada atau napas cuping hidung atau *grunting* (merintih) dan pada auskultasi didapatkan *rales* atau suara napas menurun atau suara napas bronkial. Pneumonia sangat berat jika didapatkan

batuk/ sesak napas disertai sianosis sentral atau tidak bisa minum atau muntah atau kejang atau kesadaran menurun atau anggukan kepala dan pada auskultasi didapatkan *rales* atau suara napas menurun atau suara napas bronkial. Status gizi dibuat berdasarkan kriteria Waterlow yaitu pembagian antara berat badan saat ini dengan berat badan ideal berdasarkan tinggi badan yang diperoleh dari kurva CDC 2000, dibedakan menjadi dua yaitu malnutrisi jika status gizi < 90% dan tidak malnutrisi jika status gizi e" 90%. Suhu tubuh adalah pengukuran menggunakan termometer air raksa pada ketiak selama 3 menit. Jumlah leukosit adalah jumlah total sel darah putih yang diperiksa saat subjek pertama kali diambil darah. Kadar *C-reactive protein* adalah kadar CRP yang didapatkan dari pemeriksaan darah saat subjek pertama kali diambil darah.

Data yang diperoleh disajikan dalam bentuk narasi dan tabel kemudian dilakukan uji normalitas Shapiro-Wilk. Data dianalisis dengan uji t tidak berpasangan karena berdistribusi normal kemudian dilakukan analisis multivariat (regresi logistik) menggunakan program komputer dengan tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$ (IK 95%).

Penelitian ini telah mendapat kelaikan etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

HASIL

Penelitian ini dilakukan sejak bulan Maret sampai dengan Juni 2013 di Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Udayana/ RSUP Sanglah Denpasar. Selama periode penelitian terdapat 49 pasien dengan pneumonia, sebanyak 28 anak menjadi sampel penelitian dan 21 subjek dieksklusi. Dari 21 anak yang dieksklusi, 7 anak

mengalami gagal jantung yang disebabkan oleh penyakit jantung bawaan, 5 anak dengan infeksi HIV, 4 anak mengalami infeksi otak, 3 anak mengalami sepsis, dan 2 anak dengan keganasan.

Subjek terdiri atas 14 pasien pneumonia berat dan 14 pasien pneumonia sangat berat. Median usia pada kelompok pneumonia berat lebih tinggi yaitu 12 (2-30) bulan dibandingkan kelompok pneumonia sangat berat yaitu 10 (2-30) bulan. Subjek lelaki dan yang mendapat ASI eksklusif pada kelompok pneumonia berat lebih banyak dibandingkan kelompok pneumonia sangat berat. Pada kelompok pneumonia berat, didapat 5 subjek mengalami malnutrisi, sedangkan pada kelompok pneumonia sangat berat 9 subjek mengalami malnutrisi.

Tabel 1. Karakteristik subjek

Variabel	Pneumonia berat(N=14)	Pneumonia sangat berat (N=14)
Usia, bulan, median (minimal-maksimal)	12(2-30)	10(2-30)
Jenis kelamin, laki, n	10	9
ASI eksklusif, n	4	4
Status gizi malnutrisi, n	5	9
Suhu tubuh, °C, median (minimal-maksimal)	37,0(36,2-38,6)	37,6(36,6-38,7)

Median suhu tubuh pada saat datang pada kelompok pneumonia berat lebih rendah dibandingkan kelompok pneumonia sangat berat. Karakteristik subjek penelitian ditampilkan pada **Tabel 1**.

Data jumlah leukosit dan kadar CRP pada penelitian ini menunjukkan distribusi data yang tidak normal setelah uji normalitas Shapiro-Wilk dengan nilai P=0,005 untuk jumlah leukosit dan P<0,001 untuk CRP. Upaya membuat data berdistribusi normal dilakukan dengan cara transformasi data dengan menggunakan metode log10 pada program komputer dan didapatkan data akhir jumlah leukosit dan CRP yang berdistribusi

normal (P=0,608 dan P=0,674) setelah transformasi.

Pneumonia sangat berat mempunyai rerata jumlah leukosit lebih tinggi yaitu 14,72 (SB 9,80) x 10³ u/L dibandingkan dengan pneumonia berat yaitu 12,97 (SB 7,78) x 10³ u/L. Perbedaan rerata jumlah leukosit sebesar 1,75 (IK95% -8,62 sampai 5,12) x 10³ u/L, namun tidak berbeda secara bermakna setelah dilakukan uji t tidak berpasangan (P=0,605). Rerata kadar CRP pada pneumonia sangat berat lebih tinggi yaitu 42,69 (SB 41,70) mg/L dibandingkan dengan pneumonia berat yaitu 2,95 (SB 3,03) mg/L, dengan beda rerata sebesar 39,74 [(IK95% 16,76 sampai 62,71), P=0,003] mg/L.

Analisis multivariat (regresi logistik) dilakukan untuk

mengetahui variabel-variabel yang diduga juga berpengaruh (usia, status gizi, suhu tubuh, jumlah leukosit, dan kadar CRP) terhadap derajat keparahan pneumonia. **Tabel 2** menunjukkan bahwa variabel kadar CRP berpengaruh secara bermakna terhadap derajat keparahan pneumonia (P=0,040). Usia, status gizi, suhu tubuh, maupun jumlah leukosit tidak bermakna secara statistik dengan derajat keparahan pneumonia.

DISKUSI

Pneumonia adalah penyakit infeksi saluran pernapasan yang menimbulkan banyak morbiditas dan mortalitas terutama di negara berkembang.¹ Pneumonia banyak mengenai usia balita, anak dengan malnutrisi, dan jenis kelamin lelaki.² Pada penelitian ini didapatkan median usia pasien pneumonia adalah 11 bulan dengan rentang antara 2 sampai 30 bulan. Dari 28 pasien pneumonia didapatkan 14 pasien dengan malnutrisi dan 19 pasien adalah laki-laki.

Gejala klinis pasien pneumonia sering tidak spesifik dan pemeriksaan penunjang yang akurat belum ada sampai saat ini. Pemeriksaan penunjang yang sampai saat ini masih dikerjakan dan memberikan manfaat antara

Tabel 2. Analisis multivariat regresi logistik faktor-faktor yang mempengaruhi derajat keparahan pneumonia

	Variabel	Koefisien	RO (IK95%)	P
Langkah 1	Usia	-0,077	0,93(0,81 - 1,06)	0,256
	Status gizi	1,256	3,51(0,42 - 29,12)	0,245
	Suhu tubuh	0,875	2,40(0,52 - 11,16)	0,264
	Jumlah leukosit	0,014	1,01(0,83 - 1,24)	0,891
	Kadar CRP	0,378	1,46(1,03 - 2,06)	0,033
Langkah 2	Konstanta	-3,200	0,041	0,087
	Konstanta	-0,099	0,91(0,80 - 1,03)	0,118
	Usia	1,853	6,38(0,97 - 41,88)	0,054
	Status gizi	1,389	4,01(0,49 - 32,94)	0,196
	Suhu tubuh	0,380	1,46(1,02 - 2,10)	0,040
	Kadar CRP	-54,738	<0,001	0,175
	Konstanta			

IK: interval kepercayaan; P: probabilitas; RO: rasio odds

lain darah lengkap (jumlah leukosit), foto dada, dan kadar CRP. Pneumonia terutama yang terjadi pada anak sering disertai dengan leukositosis dan peningkatan kadar CRP.^{3,5}

Infeksi serta kerusakan jaringan parenkim paru dapat menyebabkan rangsangan sistem imun dalam sirkulasi.⁹ Infeksi parenkim paru menyebabkan pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan *tumor necrotizing factor- α* (TNF- α). Pelepasan sitokin tersebut sesuai dengan kerusakan parenkim paru yang terjadi sehingga akan berkorelasi dengan beratnya derajat pneumonia.¹⁰

C-reactive protein adalah salah satu protein fase akut, disintesis oleh hati sebagai respon terhadap kerusakan jaringan. *Interleukin-6* dianggap sebagai mediator utama produksi CRP, selain IL-1, TNF- α , *transforming growth factor- α* , dan IL-8. *C-reactive protein* merupakan protein yang bereaksi paling cepat, sangat sensitif, mudah diukur, mempunyai *response time* yang sangat cepat, waktu paruh singkat, dan katabolismenya tidak dipengaruhi oleh tipe atau jenis inflamasi.^{10,11}

Peningkatan kadar CRP sering didapatkan pada pneumonia bakteri dan pemeriksaan ini dapat digunakan untuk membedakan penyebab pneumonia.¹² Penelitian oleh Vazquez, dkk¹³ menunjukkan bahwa rerata kadar CRP pasien pneumonia yang disebabkan oleh *Legionella pneumophila* adalah 25,23 mg/L dan 6,9 kali lebih tinggi dibandingkan dengan penyebab lain. Pneumonia oleh *L. pneumophila* bermanifestasi sangat berat karena kerusakan parenkim paru lebih hebat sehingga lebih merangsang jalur inflamasi dan pengeluaran sitokin akan lebih banyak dibandingkan penyebab lain.

Penelitian lain oleh Almirall, dkk¹⁴ menyebutkan bahwa median kadar CRP pada pasien pneumonia adalah 110,7 mg/L (kadar minimum 8,0 mg/L dan

maksimum 182,1 mg/L). Hohenthal, dkk¹⁵ menyatakan bahwa kelompok pasien dengan *pneumonia severity index* III sampai V mempunyai rerata kadar CRP 236 (SB 139) mg/L sedangkan kelompok pasien dengan *pneumonia severity index* I dan II mempunyai rerata kadar CRP 180 (SB 97) mg/L. Penelitian Kolzus, dkk¹⁶ menunjukkan rerata kadar CRP kelompok pasien pneumonia sangat berat yang membutuhkan perawatan intensif sebesar 205,8 (SB 73,7) mg/L sedangkan kelompok pneumonia tanpa perawatan intensif sebesar 161,4 (SB 62,2) mg/L ($P < 0,05$). Chalmers, dkk¹⁷ menggunakan kadar CRP sebagai prediktor derajat keparahan pneumonia dengan nilai sensitivitas 97,6%, spesifisitas 33,9%, nilai duga positif 10,5%, nilai duga negatif 99,4%.

Hasil yang sama didapatkan pada penelitian ini, rerata kadar CRP kelompok pneumonia sangat berat lebih tinggi yaitu 42,69 (SB 41,70) mg/L dibandingkan dengan kelompok pneumonia berat yaitu 2,95 (SB 3,03) mg/L. Tingginya kadar CRP berbanding lurus dengan luas kerusakan parenkim paru serta derajat pneumonia.

Reaksi akibat inflamasi parenkim paru menyebabkan respon tubuh untuk melawan patogen, selain merangsang pengeluaran sitokin proinflamasi. Bagian paru yang terkena akan mengalami konsolidasi karena terjadi sebaran sel PMN, fibrin, eritrosit, cairan udem, dan dapat ditemukan kuman di alveoli. Jumlah leukosit akan meningkat terutama sel PMN akibat inflamasi parenkim paru. Leukositosis akan terjadi terutama pada pneumonia yang disebabkan oleh bakteri.^{3,18}

Leukositosis merupakan respon inflamasi sistemik terhadap infeksi akibat rangsangan sitokin proinflamasi serta adanya endotoksinemia.¹⁹ Neutrofil adalah salah satu jenis leukosit yang jumlahnya meningkat pada pneumonia. Neutrofil dilepaskan terutama

untuk melawan patogen dengan cara fagositosis yang dilakukan pada lokasi peradangan. Hal ini mengakibatkan aktivasi kaskade inflamasi berlebihan sehingga pengeluaran sitokin proinflamasi serta kerusakan jaringan paru yang terjadi juga berlebihan.²⁰

Ballin, dkk²¹ menyatakan rerata jumlah leukosit anak [21,018 (SB 10,420) $\times 10^3$ u/L] lebih tinggi dibandingkan dengan dewasa [12,628 (SB 6,735) $\times 10^3$ u/L]. Hoser, dkk¹⁸ mendapatkan leukositosis pada pneumonia yang berasal dari sepsis dengan median jumlah leukosit 12,638 $\times 10^3$ u/L dengan rentang antara 8,450 sampai 16,650 $\times 10^3$ u/L.

Pada penelitian ini didapatkan rerata jumlah leukosit pada kelompok pneumonia sangat berat lebih tinggi yaitu 14,72 (SB 9,80) $\times 10^3$ u/L dibandingkan dengan kelompok pneumonia berat yaitu 12,97 (SB 7,78) $\times 10^3$ u/L, namun tidak berbeda bermakna secara statistik. Penelitian yang dilakukan oleh Furer, dkk²² menyebutkan bahwa leukositosis ditemukan pada sebagian besar pasien dengan pneumonia pada saat datang, namun sebanyak 21% pasien pneumonia tidak mengalami leukositosis. Toikka, dkk²³ juga menemukan sebesar 17% anak yang menderita pneumonia datang dengan jumlah leukosit yang normal.

Jumlah leukosit normal bahkan rendah pada pasien pneumonia dapat terjadi tergantung dari saat pemeriksaan sejak timbulnya pneumonia. Respon tubuh pada awal adalah dengan cara mengeluarkan leukosit dalam jumlah berlebihan, namun apabila terapi tidak adekuat atau progresifitas pneumonia bertambah maka jumlah leukosit akan menurun.²⁰ Pada penelitian ini tidak dibedakan kapan saat pemeriksaan jumlah leukosit sejak awal timbulnya pneumonia sehingga jumlah leukosit pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan antara lain

penyebab pneumonia tidak dapat diketahui sehingga tidak dapat dibuktikan apakah pasien menderita pneumonia bakteri atau bukan, pengukuran suhu tubuh dilakukan pada saat datang ke rumah sakit (suhu tubuh lebih tinggi mungkin didapatkan sebelum atau sesudah datang ke rumah sakit), riwayat mendapatkan antibiotik sebelumnya tidak digali, besar sampel tidak terlalu besar sehingga diduga dapat mempengaruhi hasil.

SIMPULAN

Kadar CRP berhubungan dengan derajat keparahan pneumonia pada anak. Jumlah leukosit tidak berhubungan dengan derajat keparahan pneumonia pada anak. Penelitian lanjutan diperlukan untuk menguji hubungan jumlah leukosit serta kadar CRP dengan derajat keparahan pneumonia pada anak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kartasasmita CB. Pneumonia pembunuh balita. *Buletin Jendela Epidemiologi*. 2010;3:1-10.
2. Subanada IB, Purniti NPS. Faktor-faktor yang berhubungan dengan pneumonia bakteri pada anak. *Sari Pediatri*. 2010;12:184-9.
3. Said M. Pneumonia. Dalam: Rahajoe NN, Supriyatno B, Setyanto DB, penyunting. *Buku Ajar Respirologi Anak*. Edisi ke-1. Jakarta: BP IDAI; 2012. h. 350-65.
4. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedstrom E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*. 2002;57:438-41.
5. Wong KS, Huang YC, Lai SH, Chiu CH, Lin TY. Comparative clinical and laboratory features of children with Pneumococcal vs Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *J Pediatr Resp Dis*. 2011;7:47-51.
6. Irawati, Melinda H, Idjradinata PS. Kesesuaian nilai C-reactive protein dan procalcitonin dalam diagnosis pneumonia berat pada anak. *Sari Pediatri*. 2010;12:78-81.
7. Rudolph DT, Clos TWD, Snapper CM, Mold C. C-reactive protein enhances immunity to Streptococcus pneumoniae by targeting uptake to FcYR on dendritic cells. *J Immunol*. 2007;178:7283-91.
8. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, dkk. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:963-7.
9. Luna CM. C-reactive protein in pneumonia: let me try again. *Chest*. 2004;125:1192-5.
10. Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, dkk. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *Infect Dis*. 2007;7:1-10.
11. Yeh ETH. A new perspective on the biology of C-reactive protein. *Circ Res*. 2005;97:609-11.
12. Melbye H, Stocks N. Point of care testing for C-reactive protein. *J Fam Physic*. 2006;35:513-6.
13. Vazquez EG, Martinez JA, Menza J, Sanchez F, Marcos MA, Roux Ad, dkk. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2003;21:702-5.
14. Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzo X, dkk. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2004;125:1335-42.
15. Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, Heiro M, Meurman O, Nikoskelainen J, dkk. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1026-32.
16. Kolsuz M, Metintas M, Erginel S. The relations between levels of acute phase reactants and severity of community-acquired pneumonia. *Turk Respir J*. 2006;7:118-23.
17. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2008;121:219-25.
18. Hoser GA, Skirecki T, Zlotorowicz M, Zielinska-Borkowska U, Kawiak J. Absolute counts of peripheral blood leukocyte subpopulations in intraabdominal sepsis and pneumonia-derived sepsis: a pilot study. *Folia Histochem Cytobiol*. 2012;50:420-6.
19. Jager CPC, Wever PC, Gemen EFA, Kuster R, Gageldonk-Lafeber AB, Poll TV, dkk. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *Plos One*. 2012;7:1-8.
20. Kolling UK, Hansen F, Braun J, Rink L, Katus HA, Dalhoff K. Leucocyte response and anti-inflammatory cytokines in community acquired pneumonia. *Thorax*. 2001;56:121-5.
21. Ballin A, Osdachi A, Klivitsky A, Dalal I, Lishner M. Age-related leukocyte and cytokine patterns in community-acquired bronchopneumonia. *IMAJ*. 2006;8:388-90.
22. Furer V, Raveh D, Picard E, Goldberg S, Izbicki G. Absence of leukocytosis in bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Prim Care Respir*. 2011;20:276-81.
23. Toikka P, Virkki R, Mertsola J, Ashora P, Eskola J, Ruuskanen O. Bacteremic pneumococcal pneumonia in children. *Clin Infectious Dis*. 1999;29:568-72.