

**HUBUNGAN ANTARA TERAPI RASIONAL ANTIBIOTIK EMPIRIS
DENGAN LUARAN KLINIS PASIEN PNEUMONIA ANAK
DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK
PERIODE JANUARI - JUNI 2023**

(Skripsi)

Oleh

**GANESHA RAHMAN HAKIM
(2018011096)**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

**HUBUNGAN ANTARA TERAPI RASIONAL ANTIBIOTIK EMPIRIS
DENGAN LUARAN KLINIS PASIEN PNEUMONIA ANAK
DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK
PERIODE JANUARI - JUNI 2023**

Oleh

**GANESHA RAHMAN HAKIM
(2018011096)**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

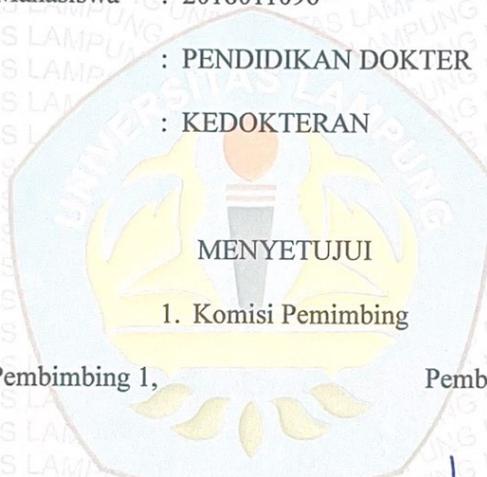
Judul Skripsi : **HUBUNGAN ANTARA TERAPI RASIONAL ANTIBIOTIK EMPIRIS DENGAN LUARAN KLINIS PASIEN PNEUMONIA ANAK DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PERIODE JANUARI-JUNI 2023**

Nama Mahasiswa : **Ganesha Rahman Hakim**

Nomoe Pokok Mahasiswa : 2018011096

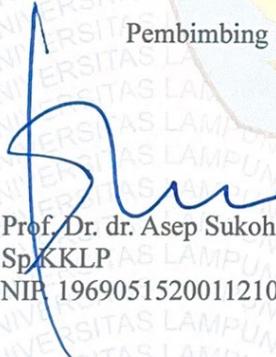
Program Studi : **PENDIDIKAN DOKTER**

Fakultas : **KEDOKTERAN**



Pembimbing 1,

Pembimbing 2,


Prof. Dr. dr. Asep Sukohar, M.Kes.,
Sp.KKLP
NIP. 196905152001121004


Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW,
S.K.M., M.Kes
NIP. 197206281997022001

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc
NIP.197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

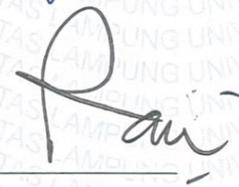
Ketua : Prof. Dr. dr. Asep Sukohar,
M.Kes., Sp.KKLP



Sekretaris : Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar
RW, S.K.M., M.Kes



Penguji
Bukan Pembimbing : dr. Rani Himayani, Sp.M



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc
NIP.197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **22 Januari 2024**

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ganesha Rahman Hakim
Nomor Induk Mahasiswa : 2018011096
Tempat, Tanggal Lahir : Lebak, 6 Agustus 2002
Alamat : Jalan Kopi No.17A Gedong Meneng, Rajabasa,
Bandar Lampung

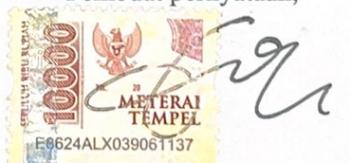
Dengan ini menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul "**Hubungan antara Terapi Rasional Antibiotik Empiris dengan Luaran Klinis Pasien Pneumonia Anak di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Periode Januari-Juni 2023**" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara yang tidak sesuai dengan etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah Skripsi ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 1 Februari 2024

Pembuat pernyataan,



Ganesha Rahman Hakim
NPM 2018011096

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Rangkasbitung, Lebak-Banten pada tanggal 6 Agustus 2002. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara, dari Bapak Irvan Suyatupika dan Ibu Yeni Srimulyani.

Penulis menempuh pendidikan Taman Kanak-Kanak di TK Mardi Yuana pada tahun 2006. Penulis menyelesaikan pendidikan sekolah dasar di SDN 1 Rangkasbitung Barat pada tahun 2014, sekolah menengah pertama di SMPIT Al-Qudwah pada tahun 2017, dan sekolah menengah atas di SMAN 1 Rangkasbitung pada tahun 2020.

Penulis kemudian melanjutkan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selama menjadi mahasiswa penulis menjalankan tugasnya sebagai mahasiswa untuk belajar dan menimba ilmu serta turut serta dalam beberapa kegiatan lainnya, seperti menjadi finalis dalam lomba dan mengikuti organisasi internal di kampus, yaitu CIMSA FK Unila selama 2 tahun

Karya ini dipersembahkan kepada keluarga, sahabat,
guru saya tercinta, dan almamater saya. Terima kasih
atas dukungan, bantuan, dan bimbingan yang selama ini
telah diberikan.

- Ganesha

SANWACANA

Puji Syukur penulis sampaikan atas kehadiran Allah SWT, atas Rahmat, nikmat, dan hidayah-Nya. Sholawat serta salam semoga tercurah kepada Nabi Muhammad SAW dan semoga kita kelak mendapatkan syafaatnya di yaumul akhir. Atas berkat Rahmat dan ridho-Nya maka skripsi dengan judul “Hubungan antara Terapi Rasional Antibiotik Empiris dengan Luaran Klinis Pasien Pneumonia Anak di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Periode Januari – Juni 2023” dapat diselesaikan sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Universitas Lampung.

Penulis meyakini penelitian ini tidak akan berjalan lancar tanpa dukungan dan bimbingan dari berbagai pihak, untuk itu penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang telah memberikan ridho dan karunia-Nya sehingga penulis mendapatkan nikmat sehat dan kelancaran dalam menyelesaikan perkuliahan serta skripsi ini dengan baik.
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M, selaku Rektor Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. Prof. Dr. dr. Asep Sukohar, M.Kes., Sp.KKLP, selaku pembimbing pertama atas kesedian dalam memberikan bimbingan, saran, nasihat, serta motivasi kepada penulis dalam proses penyusunan skripsi ini.
5. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S.KM., M.Kes, selaku pembimbing kedua dan pembimbing akademik atas kesediannya untuk dapat memberikan bimbingan, saran, nasihat, motivasi, serta arahan dalam menjalankan proses akademik selama perkuliahan dan dalam proses penyusunan skripsi ini.

6. dr. Rani Himayani, Sp. M, selaku pembahas yang telah memberikan bimbingan, masukan, saran, dan nasihat kepada penulis dalam proses skripsi ini.
7. Seluruh dosen dan staff Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, dan tenaga yang diberikan selama proses pendidikan
8. Kedua orangtuaku, Bapak Irvan dan Mamah Yeni atas segala dukungan dan doa yang tiada hentinya selalu diberikan kepada penulis.
9. Adik Kalilla Rana Vanisha dan Adik Safwan yang memberikan penulis semangat dan menjadi motivasi dalam menyelesaikan proses skripsi ini.
10. Seluruh keluarga besar penulis, terima kasih atas segala doa, dukungan, dan motivasi yang tak henti selalu diberikan kepada penulis selama proses perkuliahan penulis ini.
11. Sahabat SMA (Bar-Bar), teman yang memberikan semangat kepada penulis dan senantiasa menghibur penulis dalam masa penat menjalani perkuliahan.
12. Teman-teman dekat penulis (Avicenna's) yang senantiasa membantu penulis dalam menjalani perkuliahan, terima kasih untuk seluruh bantuan yang teman berikan.
13. DPA 20 (T20chanter) dan adik-adik DPA 12 (12adius) terima kasih untuk semua dukungan dan motivasi yang kalian berikan.
14. OASIS (Official CIMSA FK Unila 21/22) dan teman teman ASDOS Anatomi yang memberikan warna dalam perkuliahan penulis dan memberikan pelajaran serta mengingatkan penulis untuk dapat terus berproses dan berkembang.
15. Teman-teman seperbimbingan yang dapat memberikan canda tawa di tengah proses penyusunan skripsi, serta terima kasih untuk seluruh bantuan dan masukan yang teman-teman berikan
16. Seluruh teman Angkatan T20MBOSIT, terima kasih untuk bantuan dan waktu yang teman berikan. Semoga kita dapat menjalani proses kedepannya dengan lancar.
17. Seluruh pihak yang telah membantu proses penulisan skripsi yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu

Penulis berharap, semoga Allah SWT senantiasa memberikan Rahmat dan hidayah-Nya kepada pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat memberikan kebermanfaatan. Akhir kata, segala saran dan masukan akan penulis terima dengan senang hati.

Bandar Lampung, 22 Januari 2023

Penulis

Ganesha Rahman Hakim

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE USE OF RATIONAL EMPIRICAL ANTIBIOTIC AND CLINICAL OUTCOMES OF INPATIENTS CHILDREN PNEUMONIA IN THE DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINCE HOSPITAL IN JANUARY-JUNE 2023

By

Ganesha Rahman Hakim

Background: Empirical antibiotic therapy is administered to pediatric patients with pneumonia. The success of treatment will be influenced by several factors, one of them is the use of the antibiotics. The aim of this study is to understand the description of antibiotic use through Gyssens analysis and to know the relationship between empirical rational antibiotic therapy and the clinical outcomes of the patients.

Method: This study is an observational analytical study with a cross-sectional design. The independent variable in this study is rational empirical antibiotic therapy and the dependent variable is the clinical outcomes of patients. The subjects in this study consist of 59 medical record data that is collected using purposive sampling method. The data were collected from the medical records of inpatients children with pneumonia in January-June 2023 at the Dr. H. Abdul Moeloek Province Hospital. Data were analysed using univariate and bivariate analysis.

Results: The antibiotics usage profile is dominated by combination regimen of ampicilin/sulbactam and gentamicin in 33 patients (55,9%). Description of antibiotics analysis shows that 34 patients (57,6%) received antibiotics rationally while 25 patients (42,4%) received antibiotics irrationaly. There is a relationship between rational empirical antibiotic therapy and the clinical outcomes of patients (p-value : 0,001)

Conclusion : The description of empirical antibiotic use in inpatients pediatric pneumonia is mostly rational and there is a relationship between rational empirical antibiotic therapy and the clinical outcomes of inpatient children pneumonia in DR. H. Abdul Moeloek Province Hospital in January – June 2023.

Keywords : Clinical Outcome, Empirical Antibiotic, Pneumonia in Children, Rational Therapy

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA TERAPI RASIONAL ANTIBIOTIK EMPIRIS DENGAN LUARAN KLINIS PASIEN PNEUMONIA ANAK DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PERIODE JANUARI – JUNI 2023

Oleh

Ganesha Rahman Hakim

Latar belakang: Terapi antibiotik empiris diberikan pada pasien anak dengan pneumonia. Keberhasilan pengobatan pneumonia akan dipengaruhi beberapa faktor, salah satunya adalah penggunaan antibiotik. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran penggunaan antibiotik melalui analisis Gyssen dan mengetahui hubungan antara terapi rasional antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan cross-sectional. Variabel independen dalam penelitian ini adalah terapi rasional antibiotik empiris dan variabel dependen dalam penelitian ini adalah luaran klinis pasien. Subjek penelitian berjumlah 59 data rekam medis dengan teknik purposive sampling. Data diambil dari rekam medis pasien pneumonia anak dalam periode Januari-Juni 2023 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Data diolah menggunakan analisis univariat dan analisis bivariat.

Hasil: Profil penggunaan antibiotik didominasi dengan regimen antibiotik kombinasi ampicillin-sulbactam dan gentamisin sebanyak 33 pasien (55,9%). Gambaran pemberian antibiotik adalah 34 pasien (57,6%) diberikan antibiotik secara rasional dan 25 pasien (42,4%) diberikan antibiotik secara tidak rasional. Terdapat hubungan antara terapi rasional antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien (p value : 0,001)

Simpulan: Gambaran penggunaan antibiotik empiris pada pasien pneumonia anak mayoritas rasional dan terdapat hubungan antara terapi rasional antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien pneumonia anak di instalasi rawat inap bagian anak RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Periode Januari-Juni 2023

Kata kunci: Antibiotik Empiris, Luaran Klinis, Pneumonia pada Anak, Terapi Rasional,

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Bagi Peneliti	6
1.4.2 Bagi Masyarakat.....	6
1.4.3 Bagi Institusi	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Pneumonia.....	7
2.1.1 Definisi dan Klasifikasi Pneumonia	7
2.1.2 Etiologi.....	8
2.1.3 Faktor Risiko	10
2.1.4 Patofisiologi	11
2.1.5 Penegakan Diagnosis.....	12
2.1.6 Tatalaksana	15
2.2 Antibiotik	18
2.2.1 Definisi Antibiotik.....	18
2.2.2 Mekanisme Kerja Antibiotik	18
2.2.3 Farmakodinamik Antibiotik.....	20
2.2.4 Farmakokinetik Antibiotik.....	20
2.2.5 Faktor yang Mempengaruhi Efek Antibiotik	21
2.2.6 Terapi Antibiotik Empiris	22

2.2.7	Rasionalitas Terapi Antibiotik	23
2.3	Perbaikan Klinis Pasien Pneumonia	25
2.4	Evaluasi Terapi Antibiotik Empiris.....	28
2.5	Kerangka Teori.....	30
2.6	Kerangka Konsep	30
2.7	Hipotesis Penelitian.....	31
BAB III	METODE PENELITIAN.....	32
3.1	Jenis dan Desain Penelitian	32
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	32
3.2.1	Tempat Penelitian	32
3.2.2	Waktu Penelitian.....	32
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	32
3.3.1	Populasi.....	32
3.3.2	Sampel.....	33
3.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	34
3.4.1	Kriteria Inklusi	34
3.4.2	Kriteria Eksklusi.....	35
3.5	Variabel Penelitian.....	35
3.5.1	Variabel Bebas.....	35
3.5.2	Variabel Terikat	35
3.6	Definisi Operasional.....	35
3.7	Metode Pengumpulan Data	37
3.8	Analisis Data	37
3.9	Alur Penelitian	39
3.10	Etika Penelitian	39
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	40
4.1	Hasil Penelitian	40
4.1.1	Karakteristik Subjek Penelitian	40
4.1.2	Profil Penggunaan Antibiotik	42
4.1.3	Analisis Penggunaan Antibiotik Empiris dengan Metode Gyssen	43
4.1.4	Hubungan Terapi Rasional Antibiotik Empiris dengan Luaran Klinis Pasien Pneumonia Anak	45
4.2	Pembahasan.....	45
4.2.1	Karakteristik Subjek Penelitian	45
4.2.2	Profil Penggunaan Antibiotik	49

4.2.3	Analisis Penggunaan Antibiotik Empiris dengan Metode Gyssens.....	60
4.2.4	Hubungan Penggunaan Terapi Rasional Antibiotik Empiris dengan Luaran Klinis Pasien Pneumonia.....	70
4.3	Keterbatasan Penelitian	73
BAB 5 SIMPULAN DAN SARAN.....		74
5.1	Simpulan	74
5.2	Saran	74
DAFTAR PUSTAKA		76

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Pneumonia	7
2 . Etiologi Pneumonia Berdasarkan Umur	9
3. Definisi Takipnea Menurut WHO.	13
4. Definisi Operasional	35
5. Karakteristik Subjek Penelitian	42
6. Profil Penggunaan Antibiotik	43
7. Hasil Analisis Penggunaan Antibiotik Empiris Menggunakan Metode Gyssen.....	44
8. Hubungan Terapi Rasional Antibiotik Empiris dengan Luaran Klinis	45
9. Pemberian Antibiotik dengan Durasi Terlalu Singkat (III B).....	64
10. Penggunaan Antibiotik tidak Tepat Dosis.....	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Terapi Antibiotik Empiris Pneumonia pada Anak menurut WHO	16
2. Flowchart Evaluasi Antibiotik Metode Gyssen	28
3. Kerangka Teori.....	30
4. Kerangka Konsep.....	30
5. Alur Penelitian	39

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Antibiotik merupakan substansi kimia yang diproduksi oleh suatu mikroorganisme dengan tujuan untuk mengeradikasi atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain. Pemberian antibiotik umumnya diinisiasi sebelum adanya diagnosis definitif dari mikroorganisme penyebab penyakit, pendekatan ini disebut dengan terapi empiris. Terapi antibiotik empiris akan menggunakan antibiotik spektrum luas dengan harapan antibiotik ini dapat menjangkau bakteri dari berbagai kelas, yaitu bakteri gram negatif dan gram positif (Madigan, *et al.*, 2018).

Pemberian antibiotik empiris pada pasien perlu bersifat rasional. Menurut *World Health Organization* (2012), penggunaan antibiotik yang rasional adalah ketika pasien menerima antibiotik sesuai dengan kebutuhan, dengan dosis yang tepat, durasi terapi yang sesuai, dan biaya yang paling minimal. Menurut Gyssens (2005), penilaian antibiotik rasional akan dipengaruhi beberapa faktor, seperti sistem imun pasien, identitas, virulensi mikroorganisme, farmakokinetik, dan farmakodinamik obat yang digunakan. Penggunaan antibiotik yang bijak adalah penggunaan antibiotik dengan ketentuan spektrum sempit, tepat indikasi, tepat dosis, tepat interval, dan tepat waktu pemberian.

Salah satu penyakit infeksi yang menggunakan prinsip pengobatan terapi empiris adalah pneumonia. Pneumonia merupakan infeksi yang terjadi pada parenkim paru yang melibatkan alveolar (Sam M. Janes, 2022).

Pneumonia juga dapat diartikan sebagai peradangan pada alveolus sebagai respon dari infeksi yang bisa disebabkan oleh beberapa etiologi (Sam M. Janes, 2022). Pneumonia dapat menyerang anak dengan berbagai golongan umur. Berdasarkan Undang - Undang No. 23 Tahun 2022 tentang Perlindungan Anak Pasal 1 Ayat 1, anak adalah seseorang yang belum berusia 18 tahun. Faktor risiko pneumonia pada anak diantaranya berat badan lahir rendah (BBLR), status gizi yang kurang baik, imunisasi yang tidak lengkap, pajanan polusi udara, serta keadaan sosial dan ekonomi pasien yang rendah (Jannah, Abdullah, dan Melania, 2018).

Terapi antibiotik secara empiris diberikan pada pasien anak dengan pneumonia. Terapi ini akan didasarkan pada usia dan gejala yang dialami oleh pasien (WHO, 2014). Prinsip tatalaksana pneumonia adalah dengan mengeradikasi mikroorganisme penyebab dengan antibiotik yang sesuai disertai dengan pemberian tatalaksana suportif lainnya. Pada praktiknya, identifikasi penyebab pneumonia sulit dilakukan karena adanya kendala fasilitas di lapangan. Sulitnya identifikasi mikroorganisme penyebab pneumonia menyebabkan pasien pneumonia harus diberikan antibiotik secara empiris berdasarkan kemungkinan penyebab serta kondisi klinis pasien (Jannah, Abdullah, dan Melania, 2018).

Berdasarkan data dari hasil Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan RI (2018), prevalensi pneumonia pada balita di Indonesia adalah 2.1% dengan kejadian tertinggi pada kelompok anak usia 12 hingga 23 bulan. Terjadi peningkatan kasus pneumonia pada anak dari tahun 2013 sampai dengan tahun 2018. Lampung berada di urutan 30 dengan prevalensi 2,23%. Angka kejadian pneumonia di Provinsi Lampung pada anak umur < 1 tahun adalah 2.373 kasus dan anak umur 1-4 tahun sebanyak 5.698 kasus.

Berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Pemerintah Kota Bandar Lampung (2022), selama tahun 2022 diperkirakan ditemukan 1.984 kasus pneumonia di kota Bandar Lampung. Kemudian, cakupan penemuan pneumonia pada balita di Bandar Lampung sebesar 80,4%, di mana cakupan ini lebih tinggi dibandingkan cakupan pada dua tahun sebelumnya.

Data dari UNICEF (2020), menunjukkan bahwa pada tahun 2018 terdapat perkiraan total 802.000 angka kematian terkait pneumonia pada kelompok balita di dunia atau sebanyak 39 anak per detik. Angka kematian pneumonia anak kelompok balita di Indonesia pada tahun 2018 mencapai 19.000 kasus. Angka ini lebih tinggi dibandingkan penyakit lainnya, seperti diare dan malaria. Pneumonia menyebabkan 14% dari seluruh kematian anak dengan total sebanyak 740.180 jiwa di tahun 2019 (WHO, 2022).

Selain itu, Keberhasilan pengobatan pneumonia dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti penggunaan antibiotik, fasilitas perawatan, dan sistem pencegahan infeksi (Hapsari, 2019). Berdasarkan penelitian *cross-sectional* yang dilakukan oleh Mayagatre dan Yuniarti (2022), didapatkan sebanyak 62 penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan 11 penggunaan antibiotik yang rasional pada pasien pneumonia anak di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada.

Berdasarkan penelitian Damayanti dan Olivianto (2022), didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan antara penggunaan antibiotik yang rasional dan tidak rasional dengan perbaikan kondisi klinis pasien, di mana penggunaan antibiotik yang rasional akan mempercepat perbaikan kondisi pasien dengan parameter penilaian berupa lama rawat inap, suhu tubuh, laju pernapasan, denyut nadi, dan jumlah leukosit. Penelitian lain oleh Tambun dan Puspitasari (2019), menunjukkan bahwa sebanyak 76.5% regimen terapi antibiotik yang diberikan di bangsal rawat inap RSUD Dr. Sardjito memenuhi kategori rasional dan penggunaan antibiotik yang rasional ini meningkatkan luaran klinis pasien pneumonia anak secara bermakna.

Penelitian Wahidah, Wahyuni, dan Putri (2019), yang mengevaluasi penggunaan antibiotik empiris pada pasien pneumonia anak di instalasi rawat inap bagian anak RSUD Dr. A. Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung menunjukkan bahwa hanya 57,4% terapi antibiotik yang diberikan sesuai dengan dosis terapi. Kemudian, penelitian oleh Efrilia (2022) yang meneliti terkait penggunaan antibiotik di ruang *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari 2021 hingga Juli 2022 menunjukkan bahwa diagnosis yang paling banyak ditemukan di ruang PICU RSUD H. Dr. Abdul Moeloek adalah *bronchopneumonia* (41%) dan ditemukan bahwa penggunaan antibiotik rasional di ruang PICU hanya sebanyak 73,5%.

Berdasarkan penelitian di atas, didapatkan bahwa pada beberapa rumah sakit penggunaan antibiotik empiris pada pasien pneumonia anak belum sepenuhnya rasional, termasuk di dalamnya adalah salah satu rumah sakit di Bandar Lampung. Namun, data terkait gambaran penggunaan antibiotik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek hanya terbatas terhadap regimen yang diberikan di PICU dan belum spesifik terhadap diagnosis pneumonia. Kemudian, didapatkan hasil dari penelitian sebelumnya bahwa penggunaan terapi antibiotik yang rasional akan berpengaruh terhadap luaran klinis pasien. Evaluasi penggunaan antibiotik dapat dilakukan secara kualitatif, di mana Gyssens mengembangkan metode untuk menilai kualitas penggunaan antibiotik berdasarkan parameter ketepatan indikasi, ketepatan berdasarkan efektivitas, toksisitas, spektrum, lama pemberian dosis, dosis obat, interval pemberian, rute pemberian, dan waktu pemberian (Gyssens, 2005).

Berdasarkan beberapa hasil penelitian sebelumnya serta permasalahan di atas. Peneliti merasa perlu adanya analisis penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia anak yang menjalani rawat inap di Rumah sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari - Juni 2023 dengan mengacu pada metode Gyssens serta dilakukan analisis hubungan antara ketepatan penggunaan antibiotik empiris terhadap luaran klinis pasien.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Bagaimana gambaran penggunaan terapi antibiotik empiris pada pasien pneumonia anak yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari - Juni 2023?
2. Apakah terdapat hubungan antara terapi rasional antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien pneumonia anak di instalasi rawat inap bagian anak di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari - Juni 2023?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melakukan analisis penggunaan antibiotik secara kualitatif pada pasien pneumonia anak di instalasi rawat inap bagian anak di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari - Juni 2023.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui jenis antibiotik yang digunakan pada pasien pneumonia anak di instalasi rawat inap bagian anak RSUD Dr. H. Dr. Abdul Moeloek periode Januari – Juni 2023.
2. Untuk mengetahui hasil analisis ketepatan penggunaan antibiotik empiris pada pasien pneumonia anak di instalasi rawat inap bagian anak RSUD H. Dr. Abdul Moeloek periode Januari - Juni 2023.
3. Untuk mengetahui hubungan antara terapi rasional antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien pneumonia anak di instalasi rawat inap bagian anak RSUD Dr. H Abdul Moeloek periode Januari - Juni 2023.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

1. Penelitian bermanfaat untuk menambah pemahaman dan pengetahuan terkait penggunaan antibiotik empiris yang rasional pada pasien pneumonia anak dan hubungannya dengan luaran klinis pasien di RSUD Dr. Abdul Moeloek.
2. Penelitian bermanfaat untuk menambah kemampuan dalam menganalisis penggunaan antibiotik dengan metode kualitatif menggunakan metode Gyssens.

1.4.2 Bagi Masyarakat

Penelitian diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan dan wawasan terkait pentingnya penggunaan antibiotik empiris yang rasional guna mengurangi risiko mortalitas dan morbiditas serta meningkatkan perbaikan luaran klinis pasien.

1.4.3 Bagi Institusi

Hasil dari penelitian diharapkan bisa menjadi masukan, evaluasi, dan pedoman dalam penyusunan kebijakan guna meningkatkan ketepatan penggunaan antibiotik di rumah sakit yang bersangkutan.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pneumonia

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi Pneumonia

Pneumonia merupakan suatu kondisi inflamasi dan konsolidasi yang disebabkan oleh infeksi pada parenkim paru. Pneumonia termasuk ke dalam kelompok pneumonitis, di mana pneumonitis adalah kondisi inflamasi pada parenkim paru, baik karena penyebab infeksi maupun non infeksi. Pneumonia berdasarkan lokasi di mana pasien mendapatkan infeksi diklasifikasikan menjadi *Community-acquired pneumonia* (CAP), *Hospital-acquired pneumonia* (HAP), dan *Ventilator associated-pneumonia* (VAP) (Grippi, *et al.*, 2015 ; Harrison & Resnick, 2022).

Tabel 1. Klasifikasi Pneumonia

Klasifikasi	Definisi
<i>Community-Acquired Pneumonia</i> (CAP)	Pneumonia yang didapatkan di komunitas dan di luar dari rumah sakit.
<i>Hospital Acquired Pneumonia</i> (HAP)	Pneumonia yang didapatkan 48 jam atau lebih setelah pasien dirawat di rumah sakit dan saat pasien tidak mengalami periode inkubasi dari infeksi di luar rumah sakit
<i>Ventilator Associated Pneumonia</i> (VAP)	Pneumonia yang didapatkan 48 jam atau lebih setelah pasien mendapatkan ventilasi mekanis atau intubasi endotrakeal

Sumber : (Mandell, *et al.*, 2007; Kalil, *et al.*, 2016; Harrison & Resnick, 2022)

Community acquired pneumonia (CAP) akan diklasifikasikan kembali berdasarkan etiologi penyebab. Klasifikasi itu meliputi, pneumonia karena bakteri, virus, jamur, dan protozoa. Kemudian, berdasarkan epidemiologi persebaran agen penyebab dan manifestasi klinis yang

ditimbulkan akan dibagi menjadi pneumonia tipikal dan atipikal. Organisme yang termasuk dalam penyebab pneumonia atipikal adalah *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella*, *Influenza virus*, *Respiratory syncytial virus*, dan *coronavirus* (Harrison & Resnick, 2022).

Menurut World Health Organization (2014), pneumonia pada anak didefinisikan sebagai kondisi dengan riwayat batuk, kesulitan bernapas, retraksi dinding dada, dan frekuensi napas cepat (>50 kali untuk usia 2-11 bulan dan > 40 kali untuk usia 12-59 bulan). Sedangkan, pneumonia berat didefinisikan sebagai pneumonia dengan salah satu kondisi berikut, seperti sianosis, hypoxemia (saturasi oksigen < 90%), distress napas, ketidakmampuan makan dan minum, letargi, dan kejang.

2.1.2 Etiologi

Identifikasi penyebab pneumonia pada anak masih menjadi sebuah tantangan. Identifikasi penyebab pneumonia pada anak akan didasarkan pada beberapa faktor, seperti usia, derajat keparahan penyakit, status imunologis, lokasi geografis, dan status imunisasi. Etiologi dari pneumonia pada populasi pediatrik umumnya akan spesifik berdasarkan usia dari anak (Brown, 2020). Patogen yang umumnya akan menyebabkan pneumonia pada anak akan dijelaskan pada tabel 2.

Tabel 2 . Etiologi Pneumonia Berdasarkan Umur

Usia anak	Etiologi
Neonatus	Grup B <i>Streptococcus</i> <i>Klebsiella</i> <i>Escheria coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Late-Onset Neonatus	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Usia 30 hari - 2 tahun	<i>Virus, H. Influenzae</i> <i>Respiratory Syncytial Viruses</i>
Usia 5 tahun - 13 tahun	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Sumber : (Arif, 2018 ; GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. 2018 ; Brown, 2020)

Salah satu penyebab pneumonia pada anak adalah *Streptococcus pneumoniae*. Bakteri ini umumnya hanya akan mengkolonisasi 20-40% hidung dan tenggorokan anak yang sehat. Meskipun demikian, bakteri ini merupakan penyebab utama kasus pneumonia bakterialis dan bisa menyebabkan perburukan klinis yang parah pada anak usia dua tahun kebawah (Brown, 2020). Pneumonia merupakan spektrum penyakit tersering yang disebabkan oleh infeksi *pneumococcus*. *Pneumococcus* akan mengkolonisasi nasofaring sejak usia muda dan biasanya bersifat asimtomatis (Harrison & Resnick, 2022).

Bakteri merupakan penyebab terpenting dari pneumonia berat di negara berkembang dengan rata-rata 1 dari 4 anak mengalami pneumonia berat dengan penyebab bakteri yang terisolasi sendiri (Nathan, *et al.*, 2020). *Streptococcus pneumoniae* sebagai penyebab utama dari pneumonia bakterialis membunuh lebih banyak anak dengan usia kurang dari 5 tahun dibandingkan dengan penyakit lain, seperti AIDS, malaria, dan *measles*. Lebih dari 9 juta kasus infeksi *pneumococcus* dialami oleh anak dengan usia kurang dari 5 tahun dan membunuh sebanyak lebih dari 300.000 anak di tahun 2015 (Wahl, *et al.*, 2019).

2.1.3 Faktor Risiko

1) Asi Eksklusif

Anak yang tidak mendapatkan ASI eksklusif dengan optimal mempunyai risiko yang lebih tinggi untuk mengalami kesakitan dan kematian akibat pneumonia. Angka kematian pneumonia lebih tinggi pada kelompok anak yang tidak mendapatkan ASI eksklusif (Wahl, *et al.*, 2019).

2) Imunisasi

Menurut penelitian Sutriana, *et al* (2021) anak yang tidak menyelesaikan imunisasi dasar memiliki risiko 5 kali lebih besar untuk mengalami pneumonia dibandingkan dengan anak yang mendapatkan imunisasi dasar dengan lengkap.

3) Riwayat BBLR

Anak dengan riwayat BBLR memiliki risiko 3 kali lebih besar untuk mengalami pneumonia dibandingkan dengan anak tanpa riwayat BBLR (Sutriana, *et al.*, 2021).

4) Malnutrisi

Risiko kematian pada anak dengan pneumonia akan meningkat seiring dengan derajat keparahan malnutrisi. Hampir setengah pasien anak yang di rawat inap dan mengalami kematian memiliki komorbid kondisi malnutrisi. Sehingga, pencegahan malnutrisi menjadi penting untuk mengurangi angka kematian pneumonia. Sebagai salah satu contohnya, yaitu stunting. Bandar Lampung merupakan salah satu kota dengan prevalensi stunting yang tinggi. Kejadian stunting sendiri merupakan masalah structural, di mana faktor sosioekonomik dan keamanan pangan psada keluarga berperan dalam insidensi kejadian stunting (Kirolos, *et al.*, 2021 ; Wardani DWSR, Wulandari, Suharmanto, 2020).

2.1.4 Patofisiologi

Pneumonia merupakan hasil dari proliferasi mikroba patogen di level alveolar dan respon imun terhadap patogen tersebut. Paru-paru merupakan organ yang steril dan pneumonia merupakan hasil dari masuknya patogen ke organ steril ini. Masuknya organisme ini biasanya disebabkan oleh adanya mikroaspirasi dari orofaring ke saluran napas bagian bawah. Ketidakmampuan sistem imun adaptif dan bawaan tubuh untuk merespon mikroorganisme tersebut akan menyebabkan adanya gejala klinis dari pneumonia (Harrison & Resnick, 2022).

Faktor mekanis seperti rambut di nares, percabangan trakeobronkial, klirens mukosiliar, dan refleks batuk berperan dalam respon host terhadap mikroorganisme, tetapi tidak cukup untuk menghambat mikroorganisme. Ketika mekanisme pertahanan mekanis tersebut tidak adekuat maka mikroorganisme akan mencapai saluran napas bawah. Mikroorganisme akan mencapai saluran napas bawah dengan beberapa cara, seperti inhalasi, mikroaspirasi, dan kontak mukosa secara langsung. Pertumbuhan mikroorganisme di dalam paru dipengaruhi oleh tiga faktor, masuknya mikroorganisme ke dalam paru, eliminasi mikroorganisme, dan kondisi regional dari lingkungan sekitar bakteri, seperti pH, oksigen, dan temperatur (Harrison & Resnick, 2022).

Inflamasi pada parenkim paru menyebabkan kerusakan sel epitel dan endotel yang disebabkan oleh sekresi sitokin, kemokin, dan katekolamin, di mana beberapa dari komponen tersebut akan secara selektif meningkatkan pertumbuhan bakteri. Beberapa mediator inflamasi seperti seperti *interleukin 6* dan *tumor necrosis factor* (TNF) menyebabkan demam. Kemokin, seperti *interleukin 8* dan *granulocyte colony-stimulating factor* menyebabkan peningkatan jumlah neutrofil, di mana hal ini akan menyebabkan kebocoran kapiler alveolar yang menyebabkan berkurangnya oksigenasi dan infiltrat radiologis (Harrison & Resnick, 2022).

Perkembangan penyakit pneumonia akan berlangsung melalui beberapa stadium. Stadium awal adalah edema dengan eksudat protein dan sering ditemukan adanya bakteri di alveoli. Selanjutnya, fase hepatisasi merah yang ditandai dengan adanya eksudat eritrosit intraalveolar. Fase hepatisasi merah akan dilanjut dengan fase hepatisasi kelabu, dalam fase ini tidak ditemukan ekstravasasi eritrosit dan eritrosit yang sudah ada akan mengalami lisis dan terdegradasi. Dalam fase hepatisasi kelabu sel yang dominan adalah neutrofil, deposisi fibrin, dan bakteri sudah tereliminasi. Fase hepatisasi kelabu berhubungan dengan perbaikan dari proses pertukaran gas. Fase terakhir dalam perjalanan penyakit pneumonia adalah fase resolusi, di dalam fase ini sel yang dominan adalah makrofag, debris neutrophil, bakteri dan fibrin sudah hilang, dan sudah tidak ada respon inflamasi di parenkim paru (Harrison & Resnick, 2022).

2.1.5 Penegakan Diagnosis

1) Gejala

Manifestasi klinis pneumonia pada anak akan bergantung pada usia, agen penyebab, dan persebaran infeksi. Trias klasik pneumonia pada anak adalah demam, batuk, dan *distress* pernapasan. Namun, pada umumnya batuk merupakan gejala yang muncul kemudian (Brown, 2020). Bayi dengan usia 3 bulan biasanya akan muncul gejala, seperti takipnea dengan laju napas 60x bersama dengan retraksi dinding dada. Umumnya gejala ini akan muncul bersamaan dengan gejala tidak spesifik lainnya, seperti hipertermia, hipotermia, kelelahan, diare, dan apnea. Berbeda dengan bayi yang usianya lebih tua, gejala pneumonia biasanya diawali dengan gejala infeksi saluran napas atas, seperti batuk dan rinorea. Kemudian, gejala ini baru akan disusul dengan demam, takipnea, penurunan kesadaran, dan suara napas seperti mendengkur (Brown, 2020).

Anak usia prasekolah dan sekolah biasanya akan muncul dengan gejala awal demam tinggi, menggigil, batuk, dan nyeri dada. Nyeri perut biasanya akan muncul ketika lobus inferior paru terlibat. Gejala nonspesifik yang mungkin muncul pada usia ini adalah batuk produktif, rinorea, sakit kepala, dan myalgia (Brown, 2020).

Batuk dan demam merupakan gejala yang paling sering ditemukan pada anak dengan usia 5-9 tahun. Sedangkan, takipnea dan dyspnea atau kesulitan bernapas umum ditemukan pada hampir setengah dari pasien. Gambaran *pallor* atau pucat pada pasien pneumonia dengan usia kurang dari 5 tahun dapat menjadi tanda keparahan pneumonia yang berkaitan dengan luaran klinis, status nutrisi, dan komorbid (Kevat, *et al.*, 2022).

2) Pemeriksaan Fisik

Hasil pemeriksaan fisik bergantung pada usia pasien. Takipnea merupakan tanda yang cukup sensitif pada pasien dengan usia di bawah 5 tahun. Pada anak dengan usia yang lebih muda biasanya pada saat auskultasi bisa ditemukan suara napas yang kecil dan terkadang ronki. Pada anak usia 2 tahun ke atas umum ditemukan gejala lain seperti suara redup saat perkusi dan ronki saat auskultasi (Brown, 2020). Penilaian takipnea dalam komponen pemeriksaan fisik pada anak dengan pneumonia sangat penting, berikut adalah definisi takipnea menurut panduan oleh WHO (2014).

Tabel 3. Definisi Takipnea Menurut WHO.

Usia Anak	Laju Napas
0 – 2 bulan	> 60 x
2 – 12 bulan	> 50 x
1 – 5 tahun	> 40 x
> 5 tahun	> 20 x

Sumber : WHO (2014).

3) Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium dasar yang harus dilakukan adalah penilaian jumlah leukosit, hitung jenis neutrofil, CRP, laju endap darah, dan *procalcitonin*. Identifikasi atau pemeriksaan mikrobiologis umumnya tidak memiliki efek yang signifikan pada luaran klinis pasien *Community acquired pneumonia* anak. Namun, pada pasien yang memiliki gejala serius dan akan menjalani rawat inap, identifikasi etiologi penyebab pneumonia sangat penting untuk dilakukan. Pada anak dengan usia yang lebih tua pewarnaan gram dan kultur dahak akan berguna untuk membedakan agen etiologi penyebab pneumonia (Brown, 2020).

Pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium telah menjadi parameter penting untuk melihat keberhasilan terapi, sebagai salah satu contohnya adalah pemeriksaan sputum pada pasien TB. Konversi sputum dari positif menjadi negatif merupakan indikator dari perbaikan klinis pasien, di mana konversi ini dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti kepatuhan pengobatan, kondisi komorbid, status nutrisi pasien, faktor lingkungan, dan faktor layanan kesehatan (Wardani DWSR, Pramesona BA, Septiana T, Soemarwoto RAS, 2023)

Pemeriksaan radiologis berupa foto toraks tidak diperlukan secara rutin. Tatalaksana pneumonia perlu segera diberikan tanpa menunggu hasil foto toraks. Hasil pemeriksaan foto toraks tidak dapat membedakan agen etiologi pneumonia. Namun, foto toraks berguna untuk menentukan apakah terdapat komplikasi dari pneumonia yang sudah ada, seperti *empyema* atau abses (Brown, 2020).

2.1.6 Tatalaksana

Pada umumnya pasien akan merespon pengobatan rawat jalan. Pada fase pengobatan ini perlu dilakukan monitoring selama 24 jam pada bayi dan balita, serta 48 jam pada anak usia pra-sekolah. Monitoring yang dilakukan meliputi ada tidaknya tanda *distress* napas, iritabilitas, atau penurunan kesadaran. Pasien perlu dibawa ke fasilitas pelayanan kesehatan ketika gejala memburuk, seperti demam $> 38.5^{\circ}\text{C}$ lebih dari 3 hari, takipnea, sianosis, retraksi dinding dada, dan kelemahan (Brown, 2020).

Antibiotik pada umumnya bersifat empiris dan diberikan berdasarkan kemungkinan etiologi menurut data epidemiologi. Pada pasien rawat jalan berikut regimen antibiotik yang dapat diberikan :

- 1) Amoksisilin 80-100 mg/kg/hari dosis dibagi setiap 12 jam, diberikan selama 5-7 hari (dosis maksimum 2 gram per hari). Pada anak usia 5 tahun ke atas dosis dapat diberikan menjadi 50-80 mg/kg/hari (Brown, 2020).
- 2) *Macrolides* dapat diberikan pada anak dengan usia yang lebih tua dan dicurigai agen etiologinya adalah *Mycoplasma*. Pada pasien ini dapat diberikan Azitromisin 10 mg/kg/hari diberikan selama 5 hari (dosis maksimum 500 mg/hari) (Brown, 2020).

Pasien yang tidak merespon terapi yang diberikan saat rawat jalan perlu dievaluasi untuk mendapatkan perawatan di instalasi rawat inap, beberapa indikasi rawat inap pada pasien pneumonia anak di antaranya adalah :

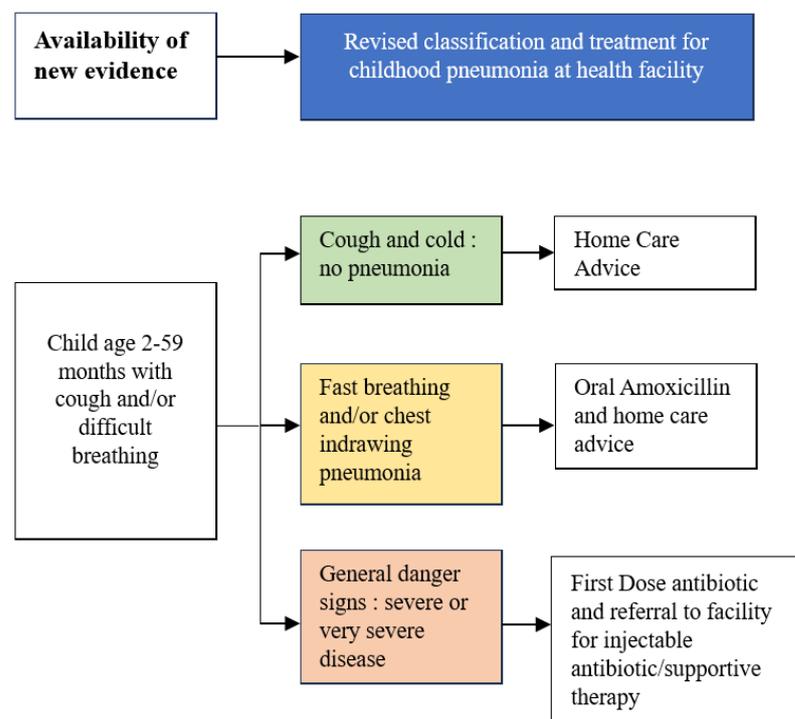
- 1) Tidak merespon terapi antibiotik pada saat rawat jalan
- 2) Dehidrasi
- 3) Saturasi oksigen $< 93\%$
- 4) Usia di bawah 3 bulan dan berisiko mengalami henti jantung paru
- 5) Terdapat komorbid lain, seperti gangguan jantung, *neuromuscular*, dan *immunocompromised*.

- 6) Pneumonia dengan komplikasi
- 7) Keadaan hemodinamik tidak stabil
- 8) Penurunan kesadaran
- 9) Kejang

Beberapa regimen antibiotik yang diberikan pada pasien pneumonia anak di instalasi rawat inap

- 1) Ampisilin 100 mg/kg/hari terbagi dalam 4 dosis diberikan secara intravena + amikasin 15 mg/kg setiap 24 jam diberikan secara intravena selama 7-10 hari (Brown, 2020).

World Health Organization (2014) memiliki beberapa rekomendasi terkait tatalaksana pneumonia pada anak



Gambar 1. Terapi Antibiotik Empiris Pneumonia pada Anak menurut WHO (WHO, 2014)

Berikut adalah regimen dan pilihan tatalaksana berdasarkan panduan WHO (2014) :

- 1) Anak dengan napas cepat tanpa retraksi dinding dada dan tanda bahaya dapat diberikan amoksisilin dengan dosis 40 mg/kg dua kali sehari selama 5 hari.
- 2) Anak usia 2-59 bulan dengan retraksi dinding dada dapat diberikan amoksisilin 40 mg/kg dua kali sehari selama 5 hari
- 3) Anak usia 2-59 bulan dengan tanda pneumonia berat perlu diberikan ampisilin dan gentamisin parenteral :
 - ii. Ampisilin : 50mg/kg setiap 6 jam selama minimal 5 hari.
 - iii. Gentamisin 7.5 mg/kg IM/IV sekali sehari selama minimal 5 hari.

Menurut IDSA (2011), berikut adalah regimen terapi antibiotik yang dapat diberikan pada pasien pneumonia anak :

- 1) Ampisilin dengan dosis 150-200 mg/kg/hari setiap 6 jam atau penicillin G 200.000 – 250.000 U/kg/hari setiap 4-6 jam dapat diberikan pada anak yang sudah diimunisasi penuh dan data epidemiologis pada daerah tersebut menunjukkan angka resistensi penisilin yang rendah.
- 2) Seftriakson 50-100 mg/kg/hari setiap 12-24 jam atau sefotaksim 150 mg/kg/hari setiap 8 jam dapat diberikan pada pasien anak yang belum diimunisasi lengkap dan data epidemiologis pada daerah tersebut menunjukkan angka resistensi penisilinya tinggi.
- 3) Kombinasi terapi macrolide dan beta lactam direkomendasikan ketika ada kecurigaan infeksi disebabkan oleh *M. pneumoniae* atau *C. Pneumiae*.

Selanjutnya, berikut adalah rekomendasi antibiotik empiris menurut Panduan Penggunaan Antibiotik yang disusun oleh Tim Pelaksana Program Pengendalian Resistensi Antimikroba tahun 2023 :

- 1) Ampisilin i.v. 50 mg/kgBB setiap 6 jam kombinasi dengan gentamisin 6-8 mg/kgBB i.v atau i.m. setiap 24 jam.

2.2 Antibiotik

2.2.1 Definisi Antibiotik

Antibiotik merupakan sebuah agen yang digunakan untuk mengatasi dan mencegah terjadinya infeksi bakteri (Gould K, 2016). Antibiotik merupakan agen antimikroba yang didefinisikan sebagai substansi kimia yang diproduksi oleh mikroorganisme yang berfungsi untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme (Madigan, *et al.*, 2018).

2.2.2 Mekanisme Kerja Antibiotik

Antibiotik akan bekerja dengan beberapa mekanisme kerja. Antibiotik yang ideal akan memiliki sifat toksisitas selektif, di mana artinya antibiotik akan bersifat spesifik ke patogen tanpa merusak host. Toksisitas selektif antibiotik tersebut akan dibagi ke dalam beberapa mekanisme kerja, yaitu (Jawetz, *et al.*, 2016) :

1) Penghambat Sintesis Dinding Sel

Bakteri memiliki lapisan luar yang kaku, yaitu dinding sel. Dinding sel bakteri berfungsi untuk mempertahankan bentuk dan ukuran dari bakteri. Kerusakan pada dinding sel atau penghambatan terhadap sintesis dinding sel akan menyebabkan lisis pada dinding sel dan pada akhirnya menyebabkan bakteri mengalami lisis. Obat dengan mekanisme kerja seperti ini adalah antibiotik di golongan beta lactam. Ketika obat dari golongan beta lactam ini berikatan dengan reseptornya maka reaksi transpeptidase akan dihambat dan sintesis peptidoglikan sebagai komponen penting dalam dinding sel bakteri juga akan dihambat.

2) Penghambat atau Pengubah Fungsi Membran Sel

Sitoplasma di setiap sel akan dilapisi oleh membran. Membran ini berperan sebagai *barrier* yang bersifat semipermeabel dan berperan dalam fungsi transport yang nantinya akan mempengaruhi komposisi material di dalam sel. Gangguan terhadap fungsi dan integritas dari membran sel ini akan menyebabkan kerusakan sel. Beberapa senyawa dapat berperan sebagai perusak membran sel bakteri, salah satunya adalah polifenol. Polifenol dapat merusak membran sel dan menghambat sintesis asam lemak, sehingga pertumbuhan dan perkembangan bakteri dapat dihambat (Habiburrohman dan Sukohar, 2018).

3) Penghambat Sintesis Protein

Bakteri mempunyai jenis ribosom yang berbeda dengan manusia. Bakteri memiliki ribosom dengan tipe 70S, setiap ribosom akan memiliki subunitnya masing-masing. Antibiotik yang bekerja dengan menghambat sintesis protein ini akan bekerja di masing-masing subunit ini dan menghambat proses sintesis protein. Misal, tetrasiklin akan berikatan dengan ribosom subunit 30S dan akan menghambat sintesis protein dengan menghambat pengikatan *amino-acyl-tRNA*. Beberapa zat aktif dikenal memiliki aktivitas antimikroba dengan menghambat transport dan sintesis asam nukleat serta mempengaruhi permeabilitas sel, seperti alkaloid, flavonoid, dan phenol yang terdapat dalam ekstrak kemuning (*Murraya paniculate* (L.) Jack (Sabila dan Sukohar, 2019).

4) Penghambat Sintesis Asam Nukleat

Antibiotik ini akan bekerja dengan menghambat pertumbuhan bakteri melalui ikatannya dengan RNA polimerase dari bakteri. Ikatan ini akan menghambat sintesis RNA bakteri. Golongan antibiotik quinolone akan bekerja dengan menghambat kerja DNA *gyrase* yang berperan dalam replikasi DNA

2.2.3 Farmakodinamik Antibiotik

Antibiotik akan diklasifikasikan berdasarkan farmakodinamiknya menjadi bakteristatik dan bakterisidal. Antibiotik dengan sifat bakteristatik memiliki *minimum inhibitory drug concentration* yang lebih rendah dibanding kelompok bakterisidal. Klasifikasi ini memiliki batasan karena pada beberapa obat yang bersifat bakteristatik bisa juga bersifat bakterisidal pada organisme tertentu. Antibiotik dengan sifat bakterisidal dapat dipilih ketika sistem imun pasien. Agen bakterisidal akan dibagi kedalam dua kelompok, yaitu *concentration-dependent killing* dan *time dependent killing*. Antibiotik dengan tipe *concentration-dependent killing* akan meningkat efek kerjanya ketika ada peningkatan dosis. Sedangkan, antibiotik dengan tipe *time dependent killing* akan memberikan efek selama konsentrasinya masih di atas *minimum bactericidal concentration* (MBC) (Harry W. Lampiris, MD, 2012).

2.2.4 Farmakokinetik Antibiotik

Beberapa antibiotik memiliki karakteristik farmakokinetik yang sama ketika diberikan oral atau parenteral. Penggunaan antibiotik oral akan efektif pada beberapa kasus dan akan memberikan manfaat dari segi biaya, serta efek komplikasi pengobatannya lebih rendah (Harry W. Lampiris, MD, 2012). Rute intravena disarankan pada beberapa kondisi, seperti pasien dengan kondisi kritis, pasien dengan meningitis bakterialis dan endocarditis, pasien dengan mual, muntah, dan penyakit yang bisa mempengaruhi absorpsi obat secara oral, kemudian obat yang kurang baik diabsorpsi secara oral. Beberapa kondisi akan mempengaruhi farmakokinetik antibiotik, seperti berkurangnya fungsi ginjal dan hepar. Selain itu farmakokinetik dari obat antibiotik juga akan berubah di pasien geriatri, neonatus, dan kehamilan (Harry W. Lampiris, MD, 2012).

2.2.5 Faktor yang Mempengaruhi Efek Antibiotik

a. *Minimum Inhibitory Concentration (MIC)*

Masalah terkait ketidakefektifan terapi antibiotik tidak hanya membutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mencari regimen baru yang lebih efektif, tetapi perlu juga mencari pilihan antibiotik yang sesuai dan didasari beberapa parameter, salah satunya adalah parameter mikrobiologis. *Minimum inhibitory concentration* akan mendefinisikan level suseptibilitas dan resistensi dari strain bakteri terhadap antibiotik yang diberikan.

Penilaian MIC memberikan efek yang signifikan terhadap pertimbangan dalam pemilihan regimen antibiotik (Kowalska-Krochmal & Dudek-Wicher, 2021). MIC memberikan gambaran estimasi kemungkinan berapa konsentrasi antibiotik yang dibutuhkan untuk membunuh bakteri secara *in vivo* (Jawetz, Melnick, Adelbergs, 2016).

MIC dapat membantu penentuan terapi yang sesuai dengan menilai suseptibilitas di level *in vitro*. Penilaian luaran klinis menggunakan MIC akan sulit jika tidak dibarengi dengan penilaian lain.

MIC akan berguna jika digunakan untuk menentukan luaran klinis pada pasien dengan sakit berat (Abdul-Aziz *et al.*, 2020). Sebelum memberikan terapi antibiotik definitif, terapi empiris akan diberikan dan sampel mikrobiologis akan diambil. Sampel ini akan digunakan untuk menilai terapi antibiotik yang paling efektif. Salah satu penilaiannya adalah *antibiotik susceptibility testing (AST)* dengan melihat *minimum inhibitory concentration*. Nilai AST akan menunjukkan bagaimana suseptibilitas sebuah patogen terhadap antibiotik yang nantinya akan berguna untuk memilih antibiotik yang efektif (Magréault *et al.*, 2022).

b. *Minimum Duration of Killing (MDK)*

Bakteri yang bertahan tanpa mengalami resistensi setelah diberikan terapi antibiotik intensif disebut sebagai bakteri “persisten”. Definisi yang lebih jelas dari antibiotik persisten adalah suatu kondisi di mana subpopulasi sel bakteri mempunyai nilai MDK₉₉ yang lebih tinggi dibandingkan populasi lainnya. MDK₉₉ dapat didefinisikan sebagai durasi minimum dari sebuah antibiotik untuk dapat membunuh sekitar 99% dari populasi, angka MDK₉₉ yang tinggi menandakan bakteri membutuhkan waktu yang lebih lama untuk dapat dibunuh (Balaban *et al.*, 2019).

2.2.6 Terapi Antibiotik Empiris

Antibiotik umum digunakan sebelum patogen penyebab infeksi diketahui. Penggunaan antibiotik dengan pendekatan ini disebut dengan terapi empiris. Antibiotik empiris digunakan dengan harapan intervensi secara lebih awal yang nantinya intervensi ini akan meningkatkan luaran klinis pasien dengan lebih cepat. Penggunaan antibiotik empiris umum digunakan pada beberapa entitas klinis, seperti pada pneumonia komunitas. Identifikasi patogen sulit dilakukan pada kasus pneumonia komunitas, sehingga respon terhadap pemberian terapi antibiotik empiris menjadi petunjuk dari penyebab pneumonia. Selain pneumonia, pemberian antibiotic yang tepat diperlukan pada berbagai entitas klinis, seperti disentri (infeksi saluran cerna) dan abses peritonsillar, sama seperti pada pneumonia manajemen dan metode penggunaan antibiotik yang baik dan tepat dapat mencegah resistensi antibiotik (Harry W. Lampiris, MD, 2012 ; Irawan, J., Putri., Himayani R., et al, 2021 ; Rahman, N., Sangging, R., Himayani, R, 2023).

Penggunaan terapi antibiotik empiris dapat dihentikan ketika ditemukan hasil pemeriksaan mikrobiologis yang menunjukkan patogen penyebab infeksi secara spesifik. Inisiasi pemberian terapi empiris akan didasarkan

oleh data dari penelitian dan *clinical trials*. Terapi empiris perlu diberikan ketika risiko morbiditas penyakit akan sangat tinggi, jika pemberian terapi ditunda sembari menunggu hasil laboratorium mikrobiologis. Pemilihan terapi empiris akan didasari dari informasi persebaran patogen di daerah setempat yang berasal dari data epidemiologis. Pemberian antibiotik dengan spektrum luas dapat dipertimbangkan pada kondisi tidak lengkapnya data persebaran patogen di lokasi tersebut. Selain itu, pemberian antibiotik spektrum luas dapat dilakukan sebelum dilakukan pewarnaan gram dan pemeriksaan kultur bakteri (Harry W. Lampiris, MD, 2012 ; Hardianto, Kamal, Dava, Himayani, dan Ayu, 2023)

Selanjutnya, terapi antibiotik empiris akan disajikan regimennya dalam sebuah resep, di mana resep merupakan permintaan dari dokter kepada apoteker untuk mempersiapkan obat. Penulisan resep yang baik berperan dalam pembacaan resep dan ketepatan medikasi yang diberikan. Beberapa determinan dari faktor dokter seperti usia, jenis kelamin, masa kerja, dan banyaknya pasien awalnya dinilai memiliki hubungan, tetapi berdasarkan penelitian tidak ditemukan adanya hubungan antara karakteristik tersebut dengan kesesuaian penulisan resep (Oktarlina RS., Saputra., Wardani DWSR, 2023)

2.2.7 Rasionalitas Terapi Antibiotik

Menurut World Health Organization (2012), penggunaan antibiotik yang rasional adalah ketika pasien menerima antibiotik sesuai dengan kebutuhan pasien, dengan dosis yang sesuai, durasi terapi yang sesuai, dan biaya yang paling minimal serta sesuai dengan kondisi pasien. Menurut Gyssens (2005), penilaian antibiotik rasional akan didasarkan pada beberapa indikator, seperti sistem imun pasien, identitas, virulensi mikroorganisme, farmakokinetik, dan farmakodinamik obat yang digunakan.

Penggunaan antibiotik yang bijak adalah penggunaan antibiotik dengan ketentuan spektrumnya yang sempit, tepat indikasi, tepat dosis, tepat interval, tepat rute pemberian, dan tepat waktu pemberian. Beberapa penilaian yang termasuk dalam evaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif, meliputi (Gyssen, 2005) :

1) Efikasi

Pemilihan antibiotik perlu mempertimbangkan apakah mikroorganisme patogen bersifat suseptibel terhadap antibiotik. Pemilihan antibiotik yang rasional dapat diharapkan ketika dokter yang meresepkan memiliki sedikit gambaran tentang kemungkinan mikroorganisme penyebab infeksi.

2) Toksisitas

Pemilihan antibiotik perlu menilai apakah ada antibiotik lain yang bersifat lebih tidak toksik. Mayoritas antibiotik akan dieliminasi oleh ginjal, di mana beberapa antibiotik akan bersifat nefrotoksik, seperti aminoglikosida.

3) Biaya

Pemberian antibiotik juga perlu menilai biaya pengobatan. Perlu ada peninjauan apakah ada antibiotik lain yang harganya lebih murah, tetapi tidak mengurangi kualitas dari terapi.

4) Keluasan spektrum

Penilaian ini meninjau apakah spektrum antibiotik yang diberikan luas atau tidak. Pemilihan antibiotik dapat diarahkan ke penggunaan antibiotik dengan spektrum yang lebih sempit dan memiliki selektivitas yang tinggi.

5) Durasi pemberian

Penilaian meliputi apakah durasi pemberian antibiotik terlalu singkat atau terlalu lama. Pemberian durasi ini akan berkaitan terkait cukup tidaknya antibiotik dalam memberikan efek terhadap mikroorganisme yang menyebabkan infeksi.

6) Dosis

Dosis pemberian antibiotik perlu diperhatikan untuk mendapatkan kadar *Minimum inhibitory Concentration* (MIC). Terapi yang optimal memerlukan konsentrasi di atas MIC.

7) Dosis Interval

Frekuensi pemberian antibiotik menjadi sangat penting hal ini dikarenakan setiap antibiotik mempunyai *half life* dan mekanisme kerja yang berbeda..

8) Cara Administrasi

Pemberian antibiotik secara parenteral dapat dipertimbangkan pada kondisi infeksi berat, pasien dengan gangguan pencernaan, dan obat yang mempunyai bioavailabilitas rendah.

9) Waktu Pemberian Antibiotik

Penilaian ini akan meninjau apakah antibiotik diberikan terlalu dini atau terlambat diberikan. Antibiotik dapat diberikan lebih awal, seperti sebelum pengambilan sampel untuk kultur dilakukan.

2.3 Perbaikan Klinis Pasien Pneumonia

Anak dengan terapi yang adekuat seharusnya mengalami perbaikan klinis dari segi gejala dan hasil pemeriksaan laboratorium dalam 48-72 jam. Anak yang tidak mengalami perbaikan klinis dan justru mengalami perburukan ketika diberikan antibiotik dalam 48-72 jam perlu menjalankan tes lanjutan.

Manajemen lanjutan pada pasien yang tidak mengalami perbaikan klinis dalam 48-72 jam setelah terapi antibiotik, meliputi (Bradley, *et al.*, 2011) :

- 1) Penilaian klinis dan pemeriksaan laboratorium untuk menentukan derajat keparahan dan menentukan apakah diperlukan perawatan intensif. Penilaian klinis pada pasien meliputi saturasi oksigen, laju pernapasan, dan demam. Penilaian laboratorium untuk menilai perbaikan klinis meliputi *procalcitonin* dan *CRP*.
- 2) Pemeriksaan pencitraan untuk menilai apakah ada abses *parapneumonic* dan ekstensi dari pneumonia itu sendiri.

- 3) Pemeriksaan mikrobiologis lanjutan untuk menilai apakah terjadi resistensi antibiotik.

Pasien dikatakan bisa menyelesaikan masa rawat inapnya dan keluar dari rumah sakit dengan beberapa kriteria, meliputi (Bradley, *et al.*, 2011) :

- 1) Demam berkurang dalam 12-24 jam.
- 2) Peningkatan nafsu makan.
- 3) Aktivitas fisik meningkat.
- 4) Penilaian saturasi oksigen dengan pulse oximetry $> 90\%$ dalam 12-24 jam.
- 5) Status mental stabil.
- 6) Tidak terjadi takipnea dan takikardia.

Penilaian luaran klinis sebaiknya dinilai 3 hari setelah inisiasi antibiotik. Perbaikan klinis dari gejala, seperti demam, laju napas, ada tidaknya kesulitan dalam bernapas, asupan makanan oral, dan tingkat aktivitas perlu dimasukkan ke dalam komponen penilaian perbaikan luaran klinis pasien pneumonia anak. Demam yang bersifat persisten dan memburuk, meningkatnya usaha napas, dan penurunan asupan oral dapat dijadikan indikator kegagalan terapi. Luaran klinis buruk yang berkaitan dengan risiko kematian pada anak dengan pneumonia, meliputi penurunan kesadaran, hipoksemia ($SpO_2 < 90\%$), sianosis, malnutrisi, dan kondisi komorbid penyerta.

Faktor lain yang mempengaruhi mortalitas pada pasien pneumonia adalah usia anak yang lebih muda, kondisi komorbid yang kronis, dan status imunisasi (Sonego, *et al.*, 2015). Keberhasilan pengobatan pneumonia dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti penggunaan antibiotik, fasilitas perawatan, dan sistem pencegahan infeksi (Hapsari, 2019).

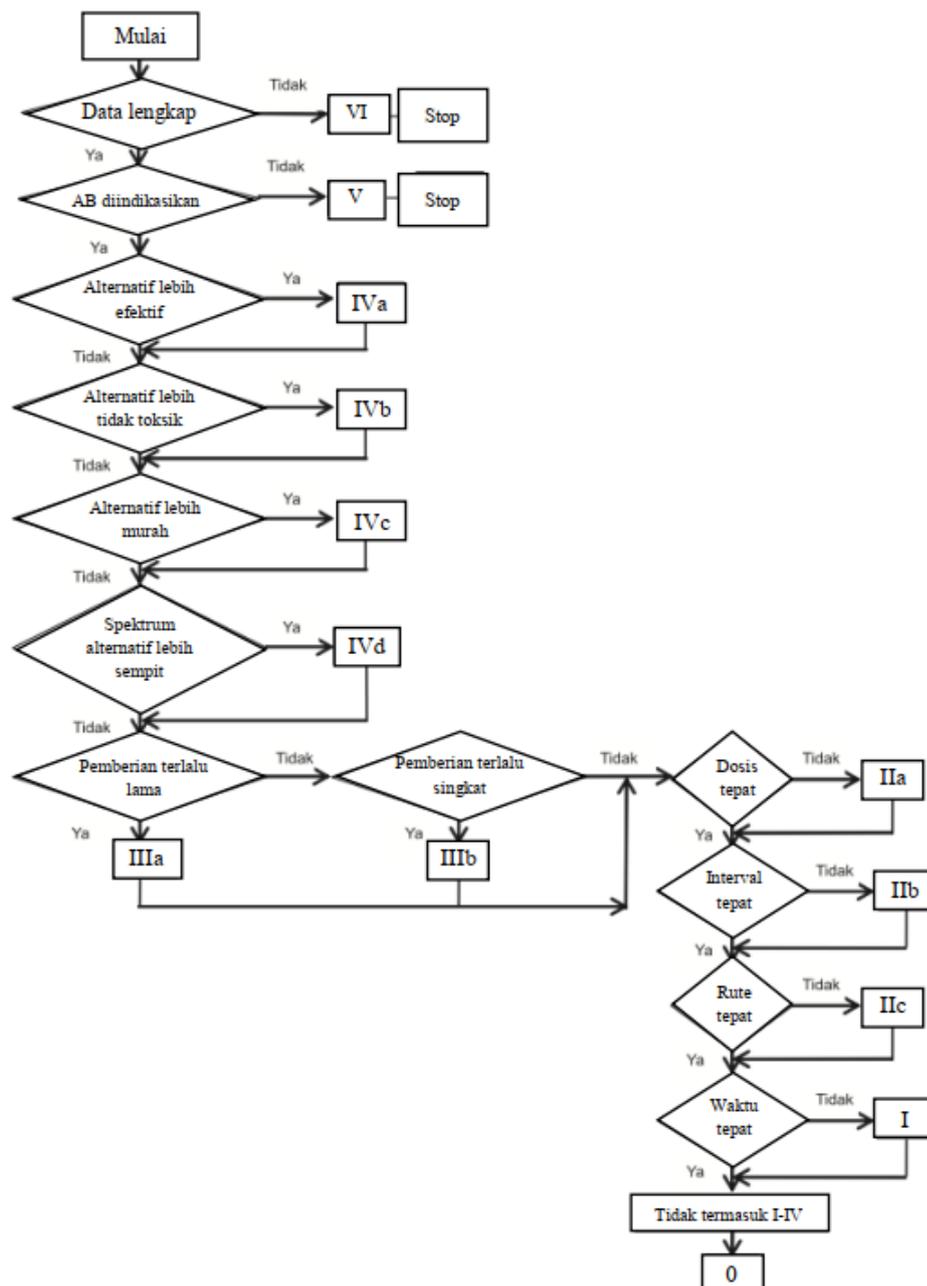
Beberapa determinan yang dapat mempengaruhi lama rawat inap kasus pneumonia berat pada anak, diantaranya adalah status nutrisi yang buruk, anemia, efusi pleura, dan keterlambatan pasien untuk datang ke fasilitas kesehatan (Dinku, et. al., 2023). Penelitian lain menunjukkan bahwa status nutrisi (gizi kurang), status pemberian ASI eksklusif, dan usia berpengaruh terhadap *time to recovery* pada kasus pneumonia anak di instalasi rawat inap (Assfaw, 2021). Penelitian lain yang meneliti terkait predictor dari luaran klinis pneumonia menunjukkan bahwa usia, kondisi malnutrisi, dan riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya akan berpengaruh terhadap luaran klinis pasien (Aurilio, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Williams, *et al I* (2016) menilai dua puluh prediktor dari luaran klinis, termasuk di dalamnya karakteristik pasien, laboratorium, dan hasil radiografi, dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa prediktor keparahan pneumonia pada anak yang terkuat adalah usia, tanda vital, dan gambaran infiltrate pada hasil radiografi. Berdasarkan penelitian *cross-sectional* yang dilakukan oleh Niken (2022), yang mengevaluasi penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia anak di instalasi rawat inap Rumah Sakit Akademik UGM, ditemukan bahwa terdapat sebanyak 62 penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan 11 penggunaan antibiotik yang rasional. Berdasarkan penelitian Mega (2022), didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan efek penggunaan antibiotik yang rasional dan tidak rasional terhadap perbaikan kondisi klinis pasien, di mana penggunaan antibiotik yang rasional akan mempercepat perbaikan kondisi pasien dengan parameter penilaian berupa lama rawat inap, suhu tubuh, laju pernapasan, denyut nadi, dan jumlah leukosit.

2.4 Evaluasi Terapi Antibiotik Empiris

Metode Gyssens menilai antibiotik menggunakan sebuah alur diagram dan mengklasifikasikan regimen antibiotik kedalam beberapa kategori. Alur diagram ini akan dinilai secara bertahap dari atas ke bawah dengan menjawab beberapa pertanyaan yang tersedia di dalam diagram tersebut.

Adapun alur diagram Gyssen sebagai berikut :

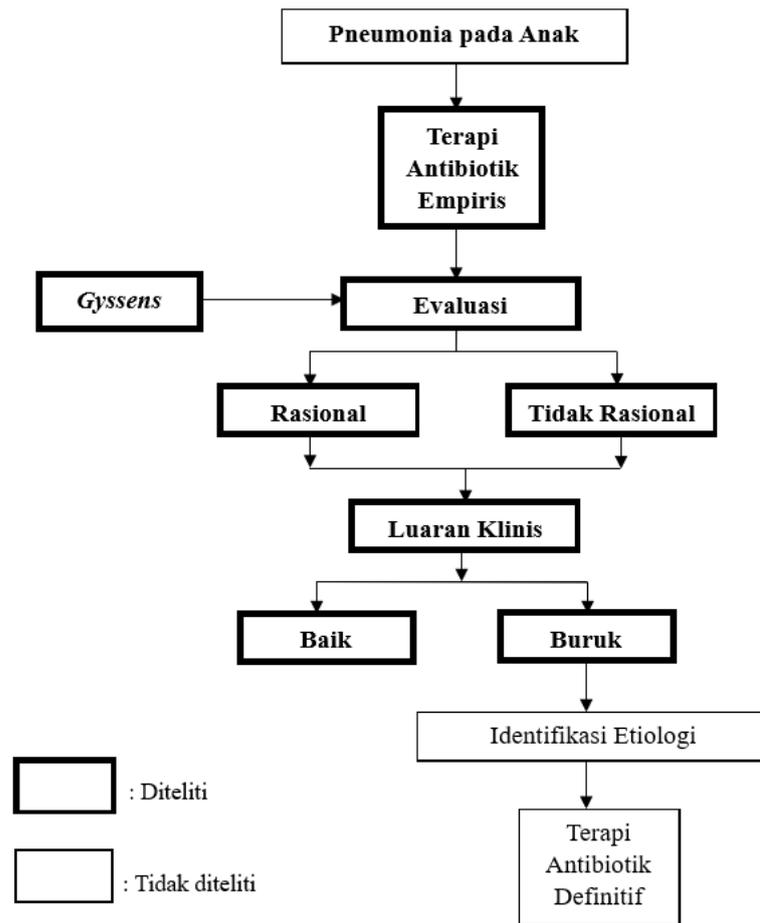


Gambar 2. Flowchart Evaluasi Antibiotik Metode Gyssen (Gyssen, 2005)

Berikut merupakan kategori penggunaan antibiotik berdasarkan hasil analisis metode Gyssen (2005) :

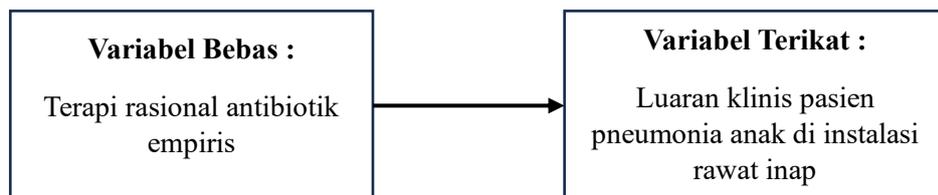
- Kategori 0 : Penggunaan antibiotik tepat dan rasional.
- Kategori I : Waktu pemberian antibiotik tidak tepat.
- Kategori IIA : Dosis pemberian antibiotik tidak tepat.
- Kategori IIB : Interval pemberian antibiotik tidak tepat.
- Kategori IIC : Rute pemerian tidak tepat.
- Kategori IIIA : Penggunaan antibiotik terlalu lama.
- Kategori IIIB : Penggunaan antibiotik terlalu singkat.
- Kategori IVA : Pilihan antibiotik tidak tepat karena ada yang lebih efektif.
- Kategori IVB : Pilihan antibiotik tidak tepat karena ada antibiotik lain yang lebih aman.
- Kategori IVC : Pilihan antibiotik tidak tepat karena ada antibiotik lain yang lebih murah.
- Kategori IV D : Pilihan antibiotik tidak tepat karena ada antibiotik lain yang spektrumnya lebih sempit.
- Kategori V : Tidak ada indikasi pemberian antibiotik.
- Kategori VI : Data tidak lengkap, sehingga penggunaan antibiotik tidak dapat dinilai.

2.5 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori (WHO, 2014 ; Bradley, *et al.*, 2011 ; Brown, 2020 ; Gyssen, 2005)

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis Penelitian

1. Ho : Tidak terdapat hubungan antara terapi rasional antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien pneumonia anak di instalasi rawat inap bagian anak RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari - Juni 2023.

Ha : Terdapat hubungan antara terapi rasional antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien pneumonia anak di instalasi rawat inap bagian anak RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari - Juni 2023.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian menggunakan model penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini bersifat observasional karena tidak memberikan perlakuan kepada subjek penelitian. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antar variabel independen terhadap variabel dependen dengan melakukan observasi dan pengumpulan data dalam satu waktu (Anggita, 2018).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

3.2.2 Waktu Penelitian

Waktu penelitian dimulai dari bulan Oktober hingga Desember 2023.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah semua data pasien pneumonia anak di instalasi rawat inap bagian anak yang berada di dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek, Provinsi Bandar Lampung, periode Januari - Juni 2023. Jumlah populasi pasien pneumonia anak di instalasi rawat inap bagian anak RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, periode Januari 2023 hingga Juni 2023 sebanyak 77 data rekam medis pasien.

3.3.2 Sampel

Sampel merupakan sebagian dari jumlah populasi yang diteliti dan ditarik kesimpulan. Sampel dipilih melalui prosedur tertentu agar dapat mewakili populasi. Penentuan besar sampel akan menggunakan metode *total sampling*, yaitu semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan menjadi sample dalam penelitian (Priyono, 2008).

Berdasarkan *pre survey* penelitian didapatkan 119 data rekam medis. Data dari presurvey tersebut akan diseleksi berdasarkan kriteria inklusi penelitian, yaitu pasien dengan diagnosis utama Pneumonia Unspecified (ICD X J18) dan menjalani perawatan di instalasi rawat inap, selanjutnya pasien merupakan pasien anak dengan usia 0-18 tahun, pasien berada dalam rentang usia 0-18 tahun, pasien menerima regimen antibiotik empiris, dan data rekam medis pasien berupa data rekam medis fisik tersedia. Berdasarkan kriteria inklusi, didapatkan 77 data rekam medis. Selanjutnya, data akan diseleksi berdasarkan kriteria eksklusi penelitian, yaitu pasien pulang atas permintaan keluarga, pasien meninggal kurang dari 48 jam setelah perawatan di rumah sakit, dan pasien memiliki komorbid malnutrisi. Berdasarkan kriteria eksklusi didapatkan 59 data rekam medis. Data tersebut kemudian akan diolah dan dianalisis.

Penentuan besaran sampel minimal akan ditentukan berdasarkan rumus

Issac-Michael, yaitu :

$$s = \frac{\lambda^2 \cdot N \cdot P \cdot Q}{d^2(N-1) + \lambda^2 \cdot N \cdot P \cdot Q}$$

$$s = \frac{(1) \cdot (77) \cdot (0,5) \cdot (0,5)}{(0,05)^2(77-1) + (1) \cdot (0,5) \cdot (0,5)}$$

$$s = \frac{19,25}{0,19 + 0,25}$$

$$s = \frac{19,25}{0,19 + 0,25}$$

$$s = \frac{19,25}{0,19 + 0,25}$$

$$s = \frac{19,25}{0,44}$$

$$s = 44$$

Keterangan

- s : Jumlah sampel
 λ : Taraf kesalahan 5%
 N : Jumlah populasi
 P : Peluang benar (0,5)
 Q : Peluang salah = 1 - P (1 - 0,5) = (0,5)

Berdasarkan perhitungan rumus tersebut besar minimal sampel penelitian adalah 44 sampel.

3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.4.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini, yaitu

- Pasien dengan diagnosis utama pneumonia *unspecified* (ICDX J18) yang menjalani rawat inap di instalasi rawat inap bagian anak RSUD Dr. Abdul Moeloek periode Januari-Juni 2023.
- Pasien merupakan pasien anak dengan usia 0-18 tahun.
- Pasien menerima regimen terapi antibiotik empiris.
- Data rekam medis fisik pasien tersedia.

3.4.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini, yaitu

- a. Data rekam medis tidak lengkap.
- b. Pasien pulang atas permintaan keluarga.
- c. Pasien meninggal dunia kurang dari 48 jam setelah perawatan di rumah sakit.
- d. Pasien dengan kondisi komorbid malnutrisi

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah terapi rasional antibiotik empiris.

3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah luaran klinis pasien pneumonia anak di instalasi rawat inap setelah pemberian terapi antibiotik empiris.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 4. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Variabel Independen					
Terapi Rasional Antibiotik empiris	Pemberian antibiotik dengan kriteria : 1. Tepat indikasi : Pemberian antibiotik sesuai dengan penggunaan dan jenis infeksi yang didapat 2. Tepat dosis : Takaran atau banyaknya obat yang diberikan ke pasien sesuai dan	Menggunakan akan flowchart yang berada di dalam metode Gyssen	Metode Gyssens	1. Tidak Rasional (Kategori I-VI) 2. Rasional (Kategori 0)	Nominal

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
	<p>memberikan efek terapeutik</p> <p>3. Tepat durasi : Lama waktu pemakaian suatu obat atau lamanya terapi dengan obat sesuai</p> <p>4. Tepat interval : Jarak waktu antar pemberian obat sesuai</p> <p>5. Tepat rute pemberian : Rute yang digunakan untuk memberikan dan memasukan obat ke dalam tubuh sesuai</p> <p>6. Tepat waktu pemberian : Jadwal pemberian obat yang harus dikonsumsi sesuai</p>				
Variabel Dependen					
Luaran klinis	Perbaikan klinis yang dinilai oleh penilaian gejala klinis dan laboratorium setelah 48-72 jam mendapatkan terapi antibiotik (Bradley, <i>et al.</i> , 2011)	Pencatatan data rekam medis	Rekam medis	<p>1. Buruk, ketika gejala klinis berupa batuk, sesak, dan demam belum mengalami perbaikan dalam 48-72 jam</p> <p>2. Baik, ketika gejala klinis berupa batuk, sesak, dan demam membaik dalam waktu 48-72 jam</p>	Nominal

3.7 Metode Pengumpulan Data

Data akan diambil menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien anak yang didiagnosis pneumonia dengan kode ICD X J18 sebagai diagnosis utama di instalasi rawat inap bagian anak RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Data awal yang sudah terkumpul akan dipilah berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

3.8 Pengolahan Data

Pengolahan data akan dilakukan setelah pengumpulan data. Data kemudian akan diolah dengan langkah sebagai berikut :

1. Pemeriksaan data (*editing*)

Data yang telah dikumpulkan akan diperiksa Kembali kelengkapannya agar sesuai dengan tujuan dan variabel dalam penelitian.

2. Pengolahan data (*coding*)

Data yang telah diperiksa akan diberikan kode sesuai dengan variabel penelitian untuk memudahkan proses analisis dan entry data yang diolah pada computer.

3. Pemasukan data (*entry*)

Kode sebelumnya dimasukan ke dalam program computer untuk dianalisis.

4. Pemeriksaan ulang (*cleaning*)

Pemeriksaan ulang terhadap data dilakukan untuk meminimalisir kesalahan data.

5. Tabulasi (*tabulating*)

Data akan disusun dalam tabel agar lebih memudahkan dalam proses analisis.

3.9 Analisis Data

Analisis data dalam penelitian ini dilakukan dengan dua langkah

1. Analisis Univariat

Analisis ini digunakan untuk memberikan gambaran karakteristik dan profil setiap variabel. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah terapi rasional antibiotik empiris. Variabel bebas akan diuraikan datanya berdasarkan jenis

antibiotik, indikasi, dosis, lama pemberian, rute pemberian, dan waktu pemberian antibiotik yang kemudian akan dibuat persentase berdasarkan kategori yang ada di dalam metode evaluasi Gyssens.

Selain itu, analisis ini juga digunakan untuk mendeskripsikan variabel terikat. Variabel terikat, yaitu luaran klinis pasien akan dideskripsikan menjadi “Baik” dan “Buruk” dengan menilai keluhan subjektif pasien setelah pemberian regimen terapi antibiotik selama 48-72 jam. Evaluasi terapi antibiotik pasien akan menggunakan Panduan Penggunaan Antibiotik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek (Tim Pelaksana Program Pengendalian Resistensi Antimikroba, 2023) dan akan dibandingkan dengan *Guidelines* Tatalaksana Pneumonia pada Anak oleh WHO (2014).

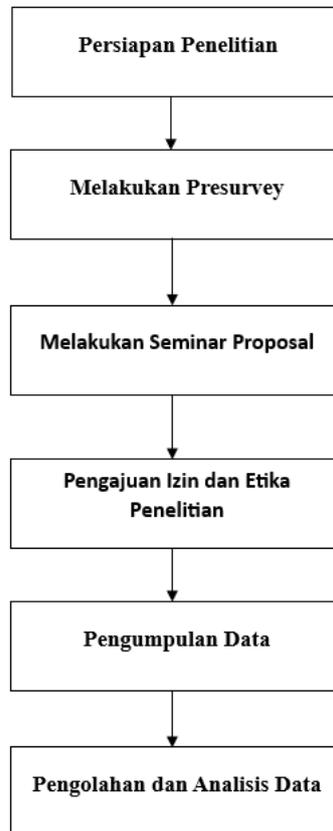
2. Analisis Bivariat

Analisis ini digunakan untuk menguji variabel yang ada dan melihat hubungan antara variabel bebas dan terikat (Sastroamoro dan Ismael, 2014). Penelitian ini menggunakan variabel 2x2 dengan kategorik tidak berpasangan. Oleh karena itu, uji analisis akan menggunakan uji Chi-Square.

Uji Chi-Square akan digunakan untuk melihat hubungan antar variabel, yaitu rasionalitas terapi antibiotik empiris terhadap luaran klinis pasien pneumonia anak. Uji Chi-Square ini dapat dilakukan jika nilai expected > 5 di lebih dari 20% jumlah sel. Uji ini akan menggunakan table 2x2 dan dikarenakan $n > 40$, maka akan mengambil nilai P pada analisis chi square dengan *continuity correction*. Kemudian, jika didapatkan $< 20 < n < 40$ untuk nilai expected < 5 di lebih dari 20%, maka akan diambil nilai P pada Fisher Exact. Selanjutnya, jika $n < 20$ maka akan mengambil nilai P pada Fisher Exact. Jika, didapatkan nilai $p < 0.005$ dari uji analisis chi square dengan continuity correction, maka dapat disimpulkan terdapat hubungan antar variabel. Sehingga H_0 ditolak dan H_1 diterima (Dahlan, 2014).

3.10 Alur Penelitian

Penelitian akan dilakukan ketika izin penelitian dan etika penelitian selesai. Adapun diagram alur penelitian akan digambarkan pada Gambar 5.



Gambar 5. Alur Penelitian

3.11 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan izin persetujuan etika penelitian oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dalam surat Keputusan yang bernomor : 4123/UN26.18/PP05.02.00/2023

BAB 5

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dari 59 pasien dan 112 regimen antibiotik yang memenuhi kriteria inklusi pasien pneumonia anak di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari-Juni 2023 dapat disimpulkan bahwa :

1. Regimen antibiotik yang paling banyak digunakan adalah regimen antibiotik kombinasi ampisilin sulbactam dengan gentamisin sebanyak 33 pasien (55,9%), kemudian diikuti oleh regimen antibiotik tunggal Seftriakson sebanyak 7 pasien (11,9%).
2. Hasil analisis penggunaan antibiotik menggunakan metode Gyssen didapatkan penggunaan antibiotik secara rasional (kategori 0) sebanyak 34 pasien (57,6%) dan penggunaan antibiotik tidak rasional (kategori I-VI) sebanyak 25 pasien (42,4%)
3. Hasil analisis bivariat menunjukkan adanya hubungan antara terapi rasional antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien pneumonia anak di Instalasi Rawat Inap bagian Anak RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari – Juni 2023

5.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan di atas, Adapun saran bagi beberapa pihak melalui penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Bagi rumah sakit
Perlu adanya rincian rekomendasi terapi antibiotik yang lebih jelas dan spesifik, meliputi dosis, interval, durasi pengobatan, dan kriteria keberhasilan terapi, sehingga panduan yang sudah ada dapat digunakan dengan lebih optimal.
2. Bagi tenaga kesehatan
Tenaga kesehatan yang memberikan tatalaksana dapat lebih memperhatikan penggunaan antibiotik dengan melihat rekomendasi dan panduan yang tersedia agar terciptanya hasil dan luaran klinis yang baik.

3. Bagi peneliti lain

Peneliti lain diharapkan dapat melakukan evaluasi yang lebih lengkap dan berkala terkait penggunaan antibiotik. Selain itu, penilaian luaran klinis pasien dapat menggunakan parameter yang lebih komprehensif dengan mempertimbangkan terapi suportif dan komorbid pasien

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul-Aziz, M. H., Alffenaar, J.-W. C., Bassetti, M., Bracht, H., Dimopoulos, G., Marriott, D *et al.* 2020. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Medicine*. 46(6): 1127–1153.
- Assfaw, Yenew, Alemu, Wullo Sisay & Teshome Geletaw. 2021. Time-to-Recovery from Severe Pneumonia and Its Determinants Among Children Under-Five Admitted to University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital in Ethiopia: A Retrospective Follow-Up Study; 2015–2020. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. 12. hlm. 189-196.
- Aurilio RB, Sant'Anna CC, March MFBP. 2020. Clinical Profile Of Children With and Without Comorbidities Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia. *Rev Paul Pediatr*. 38:e2018333.
- Balaban, N. Q., Helaine, S., Lewis, K., Ackermann, M., Aldridge, B., Andersson, D. I *et al.* 2019. Definitions and guidelines for research on antibiotic persistence. *Nature Reviews. Microbiology*. 17(7) : 441–448.
- Ben-Shumuel A, Sheiner E, Wainstock T, Landau D, Vaknin F, Walfisch A. 2020. The association between gender and pediatric respiratory morbidity. *Pediatr Pulmonol*. 53(9): 1225-1230
- Bradley, J. S., Byington, C. L., Shah, S. S., Alverson, B., Carter, E. R., Harrison, C *et al.* 2011. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 53(7) : e25-76.
- Bradley, J. S. dan Nelson, J. D. 2020. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy*. American Academy of Pediatrics.
- Brown, E. R. 2020. Community Acquired Pneumonia. In M. L. B. Costagliola (Ed.), *Pediatric Respiratory Disease : A Comprehensive Textbook*. Springer Nature Switzerland AG. hlm. 301-302.
- Habiburrohman dan Sukohar, A. 2018. Aktivitas Antioksidan dan Antimikrobia pada Polifenol Teh Hijau. *Jurnal Agromedicine Unila*. 5(2) : 591.
- De La Calle, Ternavasio-de la Vega, Morata, Marco F, Cardozo, Garcia-Vidal, *et al.* 2018. Effectiveness of Combination Therapy versus Monotherapy with a Third-Generation Cephalosporin in Bacteraemic Pneumococcal Pneumonia : A Propensity Score Analysis. *The Journal of Infection*. 76(4) : 342-347
- Damayanti, M., Olivianto, E. 2022. Efek Penggunaan Antibiotik yang Rasional terhadap Perbaikan Klinis. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. hlm. 129–144.

- Dinku H, Amare D, Mulatu S, Abate MD. 2023. Predictors of prolonged hospitalization among children aged 2-59 months with severe community-acquired pneumonia in public hospitals of Benishangul-Gumuz Region, Ethiopia: a multicenter retrospective follow-up study. *Front Pediatr.* 11:1189155.
- Efrilia, D., Carolia, N., Mustofa, S., Oktarlina, R. 2023. Metode Gyssens Sebagai Pilihan Utama Dalam Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotik di Indonesia. *Medula.* 13 (1). hlm 14-22
- Elvionita, Cindy., Puspitasari., Nuryastuti. 2023. Evaluation the Rationality of Clinical Outcomes of Antibiotic Use and Patterns of Bacterial Resistance to Antibiotics in Children with Pneumonia. *Majalah Farmaseutik.* 19 (1).
- Empey, Fixman, Cormier, Kolls, dan Piedimonte. 2023. Editorial : Neonatal Host Immune Responses to Pulmonary Infections. *Front Immunol.* 14
- Florin, T. A., Melnikow, J., Gosdin, M., Ciuffetelli, R., Benedetti, J., Ballard, D., *et al.* 2023. Developing Consensus on Clinical Outcomes for Children with Mild Pneumonia: A Delphi Study. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 12(2) : 83–88.
- Gyssens. 2005. Audits for monitoring the quality of antimicrobial prescriptions. In *Antibiotic Policies : Theory and Practice.* Kluwer Academic Publisher. hlm. 41-57.
- Handayani dan Setyoningrum. 2022. Analysis of Mortality Risk Factors in Children with Pneumonia in RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Medicinus.* 35 (1)
- Harrison, T. R., & Resnick, W. R. 2022. Pneumococcal Infections. Dalam : *Harrison's Principle of Internal Medicine.* McGraw-Hill Education. hlm. 146.
- Hardianto, D., Kamal, D. F., Dava, M. F., Himayani, R., & Sangging, P. R. A. . 2023. Diagnosis and Treatment Bacterial Keratitis. *Medical Profession Journal of Lampung,* 13(4.1), 63-70.
- Harrison, T. R., & Resnick, W. R. 2022. Pneumonia. Dalam : M. S. Lionel A. Mandell (Ed.), penyunting. *Harrison ' s Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill Education. hlm. 126.
- Harry W. Lampiris, MD, D. S. M. 2012. Clinical Use of Antimicrobial Agents. In *Katzung, Basic and Clinical Pharmacology.* Mc. Graw Hill Education. hlm. 907-908.
- Ilari Kuitunen, Johanna Jääskeläinen, Matti Korppi, Marjo Renko. 2023. Antibiotic Treatment Duration for Community-Acquired Pneumonia in Outpatient Children in High-Income Countries—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 76 (3) : e1123-e1128
- Irawan, J., Putri, H., Himayani, R., Sari, P. 2021. Disentri Basiler. *Medula .* 11 (2). hlm 277-283
- Jannah M, Abdullah A, & Melania, H. 2018. Tatalaksana Pneumonia Pada Anak. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika.* 3(1) : 30–38.

- Jat NK, Bhagwani DK, Bhutani N, Sharma U, Sharma R, Gupta R. 2021. Assessment of the prevalence of congenital heart disease in children with pneumonia in tertiary care hospital: A cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 23(73) : 103111
- Jawetz, Melnick, dan A. 2016. Antimicrobial Chemotherapy. Dalam : *Medical Microbiology*. Mc. Graw Hill Education. hlm. 363-367.
- Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D. A., Palmer, L. B *et al.* 2016. 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 : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 63(5): e61–e111.
- Kemenkes RI. 2018. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. *Kementrian Kesehatan RI*. 53(9) : 1689–1699.
- Kevat, P. M., Morpeth, M., Graham, H., & Gray, A. Z. 2022. A systematic review of the clinical features of pneumonia in children aged 5-9 years: Implications for guidelines and research. *Journal of Global Health*. 12 : 10002.
- Kirolos, A., Blacow, R. M., ParaJuni, A., Welton, N. J., Khanna, A., Allen, S. J *et al.* 2021. The impact of childhood malnutrition on mortality from pneumonia: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Global Health*. 6(11)
- Kowalska-Krochmal, B., & Dudek-Wicher, R. 2021. The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotiks: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 10(2).
- Madigan MT, Martinko JM, Dunlap PV, C. D. 2018. *Brock biology of microorganisms* (15th ed.). Pearson.
- Magréault, S., Jauréguy, F., Carbonnelle, E., & Zahar, J.-R. 2022. When and How to Use MIC in Clinical Practice? *Antibiotiks (Basel, Switzerland)*. 11(12).
- Mo Y, Oonsivilai M, Lim C, Niehus R, Cooper BS. 2023. Implications of reducing antibiotic treatment duration for antimicrobial resistance in hospital settings: A modelling study and meta-analysis. *PLoS Med*. 15;20(6):e1004013
- Mayagatre, N dan Yuniarti, T. (2022). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Dengan Metode Gyssens pada Pasien Anak dengan Pneumonia Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada [skripsi]. *Universitas Gadjah Mada Press*.
- Nathan, A. M., Teh, C. S. J., Jabar, K. A., Teoh, B. T., Tangaperumal, A., Westerhout *et al.* 2020. Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study. *PloS One*. 15(2) : e0228056.

- Onita T, Ikawa K, Ishihara N, Tamaki H, Yano T, Naora K, Morikawa N. 2023. Pulmonary Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Ampisilin/Sulbactam Regimens for Pneumonia Caused by Various Bacteria, including *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics (Basel)*. ;12(2): 303
- Oktarlina RZ, MY Saputra, Wardani DWSR. 2023. Hubungan Karakteristik Dokter dengan Kesesuaian Peresepan Obat Berdasarkan Indikator WHO di Puskesmas. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*. 12 (1). hlm 192-203.
- Pemerintah Kota Bandar Lampung. 2022. *Profil Kesehatan Kota Bandar Lampung*
- Preston Dean, Todd A Florin. 2018. Factors Associated With Pneumonia Severity in Children: A Systematic Review, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 7(4) : 323–334
- Ruggieri, Anticoli, Ambrosia, Giordani, dan Viora. 2016. The Influence of Sex and Gender on Immunity, Infection and Vaccination. *Ann Ist Super Sanita*. 52(2) : 198-204
- Rahmah, N., Sangging, A., Himayani, R. 2023. Diagnosis dan Tatalaksana Abses Peritonsil : Sebuah Tinjauan Pustaka. *Medula*. 13 (4). hlm 129-133.
- Tambun, S, H dan Puspitasari, I. S. 2019. Evaluasi Luaran Klinis Terapi Antibiotik pada Pasien Community Acquired Pneumonia Anak Rawat Inap. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi*. hlm. 213–224.
- Sabila, T dan Sukohar, A. 2019. Efektivitas Penggunaan Ekstrak Kemuning (*Murraya Paniculata* (L.) Jack) sebagai antimikroba. *J Agromedicine*. 6(2). hlm 320-324.
- Sam M. Janes. 2022. Pneumonia - Overview. In Elsevier (Ed.), *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. hlm. 185–197.
- Sonego, M., Pellegrin, M. C., Becker, G., & Lazzerini, M. 2015. Risk factors for mortality from acute lower respiratory infections (ALRI) in children under five years of age in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS One*. 10(1) : e0116380.
- Soleha, T., Sutyarso., Sukohar. 2018. Genome Changes in Multi Drug Resistant Tuberculosis. *Journal of Physics*. 1338
- Sutriana, V. N., Sitaresmi, M. N., & Wahab, A. 2021. Risk factors for childhood pneumonia: a case-control study in a high prevalence area in Indonesia. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 64(11) : 588–595.
- Wahidah, L, K., Wahyuni, N, T., Putri, D, M. 2020. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pneumonia Dengan Metode ATC/DDD pada Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSUD. Dr. A. Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2019. *Jurnal Farmasi Lampung*. 9 (2). hlm 100 - 106.

- Wardani DWSR, Pramesona BA, Septiana T, Soemarwoto RAS. 2023. Risk factors for delayed sputum conversion: A qualitative case study from the person-in-charge of TB program's perspectives. *J Public Health Res.* 12 (4).
- Wardani DWSR, Wulandari M, Suharmanto. 2020. Hubungan Faktor Sosial Ekonomi dan Ketahanan Pangan terhadap Kejadian Stunting pada Balita. *Jurnal Kesehatan* 10(2). hlm 287-291.
- Williams DJ, Zhu Y, Grijalva CG, Self WH, Harrell FE Jr, Reed C, *et al.* 2016. Predicting Severe Pneumonia Outcomes in Children. *Pediatrics.* 2016. 138(4). hlm. e20161019.
- Wilkes, C., Bava, M., Graham, H. R., & Duke, T. 2023. What are the risk factors for death among children with pneumonia in low- and middle-income countries? A systematic review. *Journal of Global Health.* 13 : 5003.
- World Health Organization. 2012. The Pursuit of Responsible Use of Medicines : Sharing and Learning from Country Experiences.
- World Health Organization. 2014. Revised WHO Classification and Treatment of Childhood Pneumonia at Health Facilities: Evidence Summaries. In *Who.*
- World Health Organization. 2022. Pneumonia in Children. WHO Int. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
- Yusuf, Murni, Kartika., Setyati, Amalia. 2017. Irrational Use of Antibiotics and Clinical Outcomes In Children with Pneumonia. *Pediatrica Indonesiana.* 57 (4)