



**ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA ANTIBIOTIK EMPIRIS  
SEFTRIAKSON DAN KOMBINASI GENTAMISIN-SEFOTAKSIM  
PADA PASIEN PNEUMONIA ANAK DI RUMAH SAKIT PARU JEMBER  
TAHUN 2013-2015**

**SKRIPSI**

Oleh :

**Aisma Mirdhia Husnita**

**122210101014**

**BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2016**



**ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA ANTIBIOTIK EMPIRIS  
SEFTRIAKSON DAN KOMBINASI GENTAMISIN-SEFOTAKSIM  
PADA PASIEN PNEUMONIA ANAK DI RUMAH SAKIT PARU JEMBER  
TAHUN 2013-2015**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi (S1)  
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh :

**Aisma Mirdhia Husnita**

**122210101014**

**BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2016**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT atas segala rahmat sebagai salah satu usaha melaksanakan perintah mengembangkan ilmu pengetahuan menuju jenjang selanjutnya.
2. Kedua orang tua tercinta melalui dukungan, doa, dan kepercayaan lebih dalam setiap pemilihan langkah yang terbaik.
3. Kakak-kakak yang senantiasa memberi masukan dan pengalaman, serta inspirasi dan motivasi dari para keponakan tersayang.
4. Keluarga besar dan teman-teman yang menjadi penyemangat sekaligus membantu kelancaran proses pengerjaan skripsi.
5. Para pengajar sejak taman kanak-kanan hingga perguruan tinggi dalam membagikan rangkaian ilmu yang berarti.
6. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

“Sesungguhnya manusia itu benar-benar berada dalam kerugian, kecuali orang-orang yang beriman, mengerjakan amal saleh, saling menasehati dalam mentaati kebenaran, dan menepati kesabaran”

*(QS. Al-‘Ashr: 2-3)*

“Barang siapa mempelajari ilmu pengetahuan tidak untuk mencari rida Allah, bahkan hanya untuk mendapat kedudukan atau kekayaan dunia maka ia tidak dapat mencium bau surga pada hari kiamat”

*(Riwayat Abu Daud)*

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aisma Mirdhia Husnita

NIM : 122210101014

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Analisis Efektivitas Biaya Antibiotik Empiris Seftriakson dan Kombinasi Gentamisin-Sefotaksim pada Pasien Pneumonia Anak di Rumah Sakit Paru Jember Tahun 2013-2015” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun serta bukan jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 28 Juni 2016

Yang menyatakan,

Aisma Mirdhia Husnita

NIM 122210101014

**SKRIPSI**

**ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA ANTIBIOTIK EMPIRIS  
SEFTRIAKSON DAN KOMBINASI GENTAMISIN-SEFOTAKSIM  
PADA PASIEN PNEUMONIA ANAK DI RUMAH SAKIT PARU JEMBER  
TAHUN 2013-2015**

Oleh :

Aisma Mirdhia Husnita

122210101014

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : Afifah Machlaurin, S.Farm., M.Farm., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : dr. IGN Arya Sidemen, SE., M.PH



**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Analisis Efektivitas Biaya Antibiotik Empiris Seftriakson dan Kombinasi Gentamisin-Sefotaksim pada Pasien Pneumonia Anak di Rumah Sakit Paru Jember Tahun 2013-2015” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

hari : Selasa  
tanggal : 28 Juni 2016  
tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



Afifah Machlaurin, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP 198501262008012003



dr. IGN Arya Sidemen, SE., M.PH.

NIP 196309161989031008

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,



Antonius N. W. P., S.Farm., Apt., M.P.H.

NIP 198309032008121001



Drs. Wiratno, M.Sc., Apt.

NIP 195910271998021001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,



Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt.

NIP 197604142002122001

## RINGKASAN

**Analisis Efektivitas Biaya Antibiotik Empiris Seftriakson dan Kombinasi Gentamisin-Sefotaksim pada Pasien Pneumonia Anak di Rumah Sakit Paru Jember Tahun 2013-2015;** Aisma Mirdhia Husnita, 122210101014; 2016; 59 halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Pneumonia merupakan penyakit menular yang dapat disembuhkan, tetapi angka kegagalannya masih tinggi di negara-negara berkembang. Hal ini dapat disebabkan keterlambatan penanganan dan kurangnya sumber daya yang dibutuhkan. Terapi antibiotik empiris perlu segera diberikan sementara menunggu hasil pemeriksaan dari laboratorium mikrobiologi. Penanganan pada pasien pneumonia juga meliputi pengawasan durasi penggunaan antibiotik yang berkaitan dengan usaha meminimalisasi beban biaya di rumah sakit. Pilihan lini pertama terapi antibiotik secara empiris pada pasien pneumonia anak di bangsal rawat inap masih menjadi perdebatan karena keoptimalan pola penggunaannya belum diketahui secara pasti. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui antibiotik yang lebih *cost effective* antara seftriakson dan kombinasi gentamisin-sefotaksim sebagai terapi empiris pasien pneumonia anak di Rumah Sakit Paru Jember dengan menggunakan perhitungan ICER.

Penelitian ini merupakan studi farmakoekonomi secara retrospektif dengan membandingkan efektivitas dan biaya penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia anak rawat inap. Data diambil dengan metode *total sampling*. Biaya dilihat dari perspektif rumah sakit yaitu biaya total setiap pasien pneumonia anak dengan terapi antibiotik empiris dalam rentang waktu 3 tahun yaitu 2013 sampai 2015. Total sampel yang memenuhi kriteria dari penelitian berjumlah 28 pasien. Pengolahan data dan pengambilan keputusan dilakukan dengan metode statistik SPSS dan perhitungan ICER.

Hasil penelitian dari 28 pasien, sejumlah 18 pasien (64,29%) mendapat terapi antibiotik empiris tunggal dan sejumlah 10 pasien (35,71%) mendapat



terapi antibiotik empiris kombinasi. Penggunaan antibiotik terbanyak adalah antibiotik tunggal seftriakson (7 pasien, 25%), dan antibiotik kombinasi gentamisin-sefotaksim (6 pasien, 21,43%). Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai LOS dan LOSAR antara kelompok SFT, GN-SF, dan antibiotik lain tidak berbeda signifikan (p value LOS = 0,768 dan p value LOSAR = 0,167). Hasil uji *Chi Square* menunjukkan nilai success rate antara kelompok SFT, GN-SF, dan antibiotik lain tidak berbeda signifikan (p value = 0,638). Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan perbedaan signifikan antara antibiotik SFT dengan GN-SF pada biaya antibiotik (p value = 0.006) maupun biaya total (p value = 0,039). Analisis berdasarkan perhitungan ICER menunjukkan nilai antibiotik SFT (-140.086,06) lebih *cost-effective* daripada GN-SF (-1.947,38). Namun masih ada beberapa faktor lain yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan antibiotik seperti penyakit penyerta (Bochud *et al.*, 2004).

## PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas rahmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Analisis Efektivitas Biaya Antibiotik Empiris Seftriakson dan Kombinasi Gentamisin-Sefotaksim pada Pasien Pneumonia Anak di Rumah Sakit Paru Jember Tahun 2013-2015”. Skripsi ini menjadi dasar dan pedoman dalam menyelesaikan Tugas Akhir (Skripsi) yang merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan Strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penulis menyadari bahwa, skripsi ini tidak mungkin terwujud tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Afifah Machlaurin, S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama (DPU) dan dr. IGN Arya Sidemen, SE., M.PH selaku Dosen Pembimbing Anggota (DPA) yang dengan sabar memberikan arahan, bimbingan, dan saran kepada penulis;
3. Antonius Nugraha Widhi Pratama, S.Farm., Apt., M.P.H dan Drs. Wiratmo, M.Sc., Apt selaku dosen penguji yang banyak memberikan saran dan kritik membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. Diana Holiday, S.Farm., Apt., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Akademik atas bimbingan dan saran kepada penulis di tiap semester;
5. Bapak Andi dan Bapak Bagus atas bantuan tenaga di instalasi rawat inap Rumah Sakit Paru Jember sehingga pengambilan data terlaksana dengan baik;
6. Petugas bagian keuangan dan apoteker di apotek Rumah Sakit Paru Jember dalam penyediaan data sehingga terlaksana tanpa hambatan yang berarti;

7. Ibu Ning Sudarini, Bapak Bachrul Ulum, kakak-kakak serta para keponakan tersayang atas doa, motivasi, nasehat serta pengorbanan yang tulus dan tanpa henti;
8. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah membagikan ilmu pengetahuan, pengalaman hidup, dan semangat selama menempuh kuliah S1;
9. Keluarga besar, dan sahabat yang berperan aktif dalam pengerjaan skripsi ini;
10. Teman-teman angkatan tahun 2012 atas dukungan dan perjuangan bersama dalam melalui segala proses di masa perkuliahan;
11. Para kakak tingkat atas kesediaannya meluangkan waktu untuk memberi arahan dan bantuan yang berarti;
12. Segenap civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas yang telah banyak membantu dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini, oleh karena itu penulis mengharap kritik dan saran membangun. Penulis berharap, semoga skripsi ini dapat menjadi dasar dan pedoman yang akurat serta dapat dipercaya dalam menyelesaikan karya ilmiah yang lain.

Jember, 28 Juni 2016

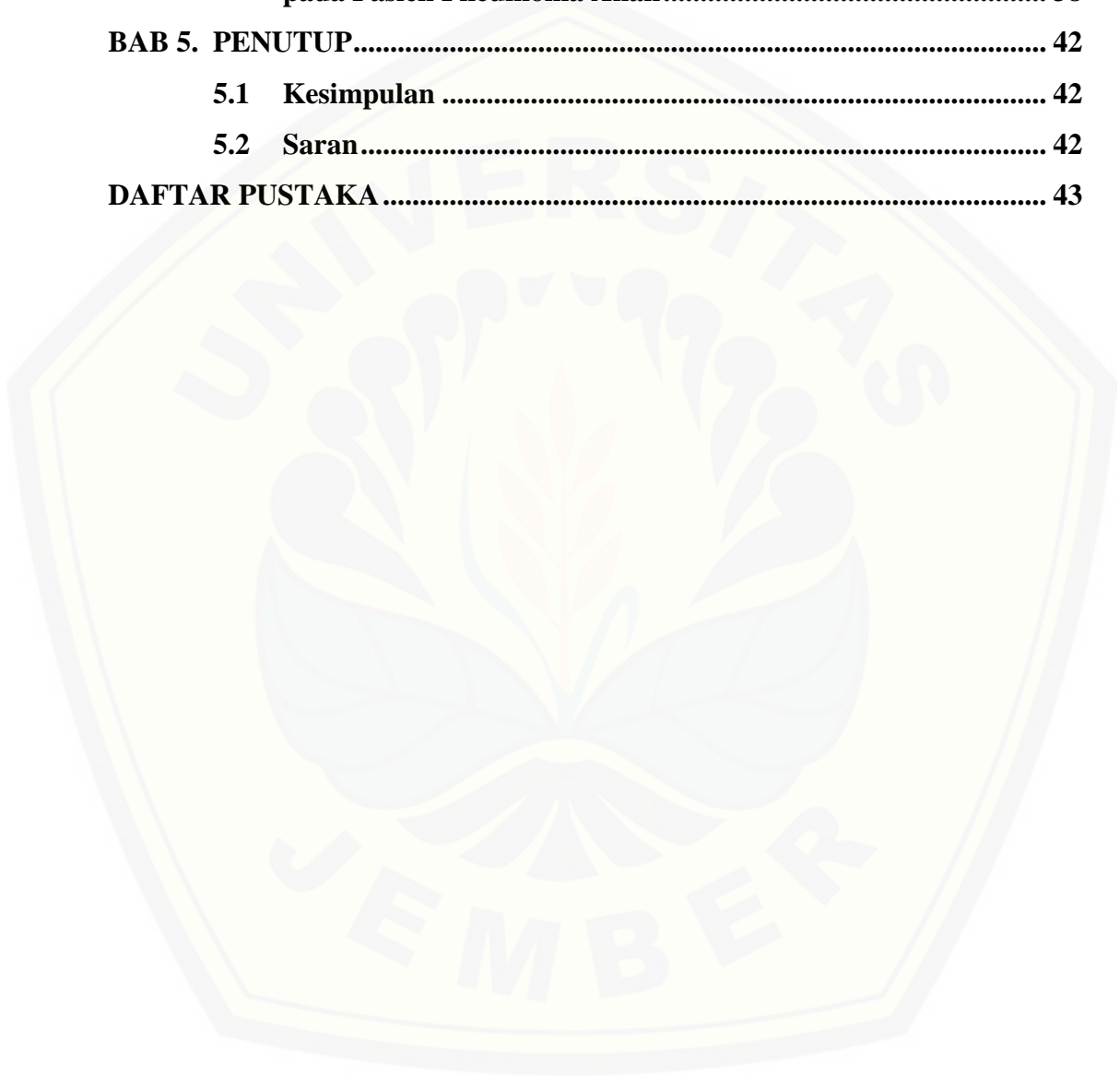
Penulis

**DAFTAR ISI**

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL.....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN MOTTO .....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN.....</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN BIMBINGAN.....</b>	<b>vi</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>vii</b>
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>viii</b>
<b>PRAKATA.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xviii</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Definisi Farmakoekonomi.....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Manfaat Farmakoekonomi dalam Dunia Kesehatan.....</b>	<b>5</b>
<b>2.3 Metode Analisa Farmakoekonomi.....</b>	<b>6</b>
2.3.1 Analisis Minimisasi Biaya .....	6
2.3.2 Analisis Manfaat Biaya.....	7
2.3.3 Analisis Efektivitas Biaya.....	7
2.3.4 Analisis Kegunaan Biaya .....	8
<b>2.4 Definisi Pneumonia.....</b>	<b>9</b>

2.5	Penilaian Tingkat Keparahan Pneumonia.....	9
2.6	Faktor Risiko Pneumonia .....	10
2.7	Manifestasi Klinis Pneumonia.....	10
2.8	Bakteri Penyebab Pneumonia .....	11
2.9	Jenis Pneumonia .....	12
2.9.1	Pneumonia Komuniti .....	12
2.9.2	Pneumonia Nosokomial .....	13
2.9.3	Pneumonia pada <i>Immunocompromised Host</i> .....	13
2.9.4	Pneumonia Aspirasi .....	14
2.10	Penatalaksanaan Pneumonia.....	14
2.11	Tinjauan Antibiotik Seftriakson dan Gentamisin-Sefotaksim pada Pneumonia Anak.....	20
2.11.1	Seftriakson .....	21
2.11.2	Gentamisin-Sefotaksim.....	21
<b>BAB 3.</b>	<b>METODE PENELITIAN.....</b>	<b>23</b>
3.1	Jenis Penelitian .....	23
3.2	Lokasi dan Waktu Penelitian .....	23
3.3	Populasi dan Jumlah Sampel .....	23
3.3.1	Populasi Penelitian.....	23
3.3.2	Sampel Penelitian.....	23
3.4	Besar Sampel.....	24
3.5	Definisi Operasional .....	24
3.6	Kerangka Penelitian.....	26
3.7	Prosedur Pengambilan Data.....	27
3.8	Alur Perijinan dan Teknik Analisa Data .....	27
3.8.1	Alur Penelitian .....	27
3.8.2	Analisa Data.....	28
<b>BAB 4.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>29</b>
4.1	Profil Pasien Pneumonia Anak.....	29
4.2	Profil Antibiotik Empiris pada Pasien Pneumonia Anak.....	32
4.3	Profil Efektivitas dan Biaya Pasien Pneumonia Anak.....	35

4.3.1 Profil Efektivitas Pasien Pneumonia Anak .....	35
4.3.2 Profil Biaya Pasien Pneumonia Anak .....	37
<b>4.4 Analisis Efektivitas Biaya Antibiotik Empiris Seftriakson (SFT) dan Gentamisin-Sefotaksim (GN-SF) pada Pasien Pneumonia Anak .....</b>	<b>38</b>
<b>BAB 5. PENUTUP.....</b>	<b>42</b>
5.1 Kesimpulan .....	42
5.2 Saran.....	42
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>43</b>





**DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1 Terapi Empiris Pneumonia Komuniti .....	15
Tabel 2.2 Terapi Pneumonia Komuniti dan Nosokomial pada Anak .....	18
Tabel 2.3 Terapi Antibiotik Empiris pada Pneumonia Anak .....	20
Tabel 4.1 Profil Pasien Pneumonia Anak .....	30
Tabel 4.2 Profil Antibiotik Empiris pada Pasien Pneumonia Anak.....	32
Tabel 4.3.1 Profil Efektivitas Pasien Pneumonia Anak .....	35
Tabel 4.3.2 Profil Biaya Pasien Pneumonia Anak .....	37
Tabel 4.4.1 Profil <i>Matching</i> antara Antibiotik SFT dan GN-SF.....	38
Tabel 4.4.2 Perbandingan Efektivitas dan Biaya antara SFT, GN-SF, dan Antibiotik Lain .....	39
Tabel 4.4.3 Analisis Efektivitas Biaya berdasarkan Perhitungan ICER .....	41

**DAFTAR SINGKATAN**

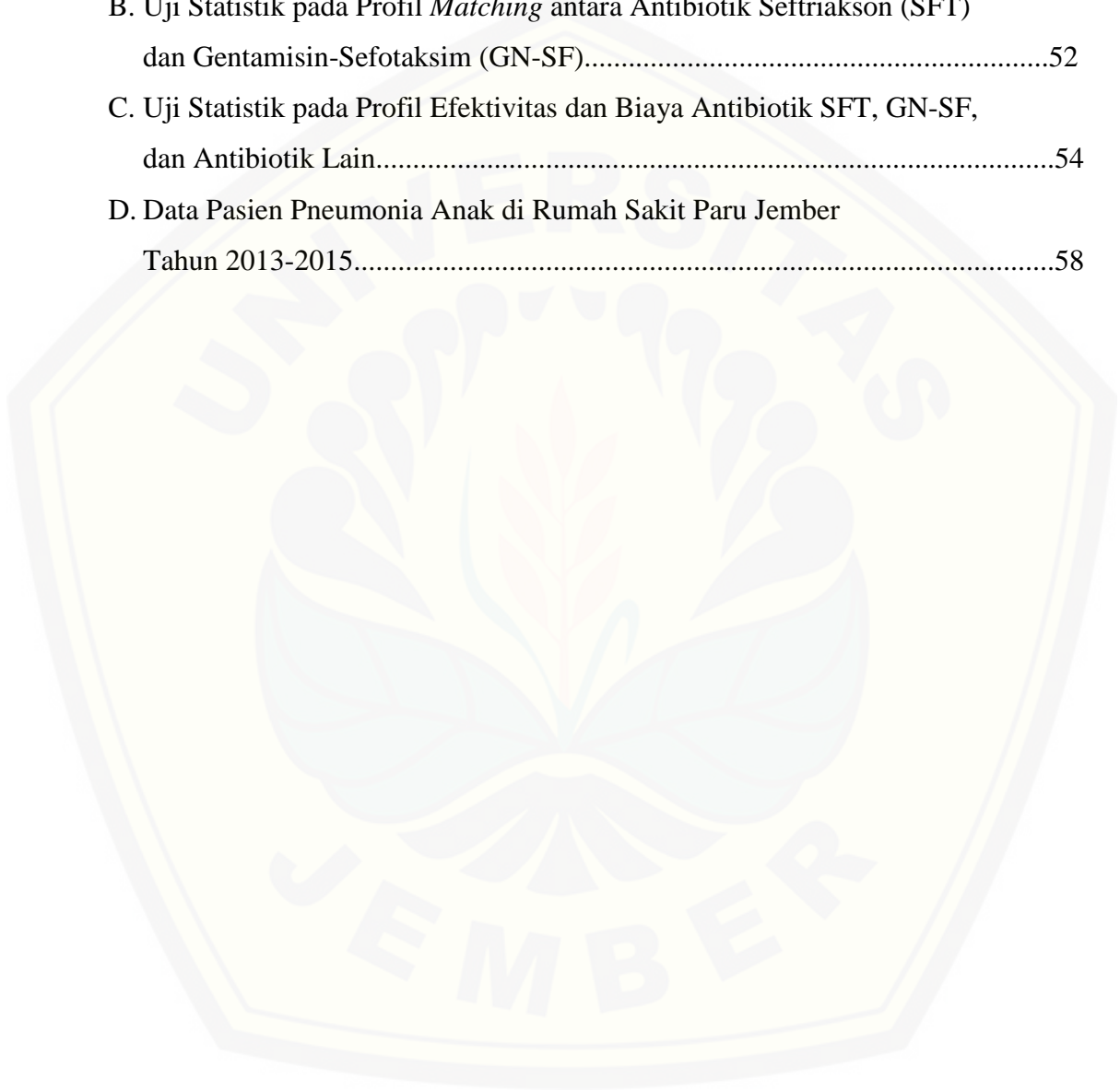
NICE	= <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>
Riskesmas	= Riset Kesehatan Dasar
IDSAs	= <i>Infectious Disease Society of America</i>
MDR	= <i>Multi-Drug Resistance</i>
PDPI	= Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia
ICER	= <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
CMA	= <i>Cost Minimization Analysis</i>
CBA	= <i>Cost Benefit Analysis</i>
CEA	= <i>Cost Effectiveness Analysis</i>
Kemkes	= Kementerian Kesehatan
CUA	= <i>Cost Utility Analysis</i>
QLAY	= <i>Quality-Adjusted Life Year</i>
CAP	= <i>Community-Acquired Pneumonia</i>
HAP	= <i>Hospital-Acquired Pneumonia</i>
BUN	= <i>Blood Urea Nitrogen</i>
ASI	= Air Susu Ibu
MSSA	= <i>Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus</i>
MRSA	= <i>Methicillin Resistant Staphylococcus aureus</i>
PCR	= <i>Polymerase Chain Reaction</i>
VAP	= <i>Ventilator-Associated Pneumonia</i>
HCAP	= <i>Health Care-Associated Pneumonia</i>
HIV	= <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
AIDS	= <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
Permenkes	= Peraturan Menteri Kesehatan
BTS	= <i>British Thoracic Society</i>
ESBL	= <i>Extended-Spectrum Beta Lactamase</i>
CXR	= <i>Chest X-Ray</i>



MC&S	= <i>Microscopy, Culture, and Sensitivities</i>
IV	= Intravena
RSV	= <i>Respiratory Syncytial Virus</i>
NHS	= <i>National Health Service</i>
APA	= <i>American Pharmacist Association</i>
AHFS	= <i>American Hospital Formulary Service</i>
SPSS	= <i>Statistical Package for Social Science</i>
LOS	= <i>Length of Stay</i>
LOSAR	= <i>Length of Antibiotic Related</i>
Bakesbangpol	= Badan Kesatuan Bangsa dan Politik
SFT	= Seftriakson
GN-SF	= Gentamisin-Sefotaksim
VIP	= <i>Very Important Person</i>
RS	= Rumah Sakit
Dinkes	= Dinas Kesehatan
RSUP	= Rumah Sakit Umum Pemerintah
RSU	= Rumah Sakit Umum
GN-AS	= Gentamisin-Ampisilin Sulbaktam
KL-AS	= Kloramfenikol-Ampisilin Sulbaktam
DRP	= <i>Drug Related Problem</i>
DIH	= <i>Drug Information Handbook</i>
BNFC	= <i>British National Formulary for Children</i>
ISO	= Informasi Spesialite Obat

**DAFTAR LAMPIRAN**

A. Referensi Penatalaksanaan Pneumonia Anak.....	49
B. Uji Statistik pada Profil <i>Matching</i> antara Antibiotik Seftriakson (SFT) dan Gentamisin-Sefotaksim (GN-SF).....	52
C. Uji Statistik pada Profil Efektivitas dan Biaya Antibiotik SFT, GN-SF, dan Antibiotik Lain.....	54
D. Data Pasien Pneumonia Anak di Rumah Sakit Paru Jember Tahun 2013-2015.....	58



## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pneumonia adalah suatu infeksi jaringan paru-paru. Pada pasien pneumonia, kantung udara paru-paru dipenuhi oleh mikroorganisme, cairan, dan sel-sel inflamasi sehingga tidak mampu bekerja dengan baik (NICE, 2014). Badan Kesehatan Dunia atau *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2013 menyebutkan dari 6,3 juta anak berusia di bawah 5 tahun yang meninggal karena penyebab infeksi adalah sebesar 51,8% (3,257 juta). Pneumonia merupakan penyakit infeksi penyebab kematian terbesar (14,9%) bahkan dibandingkan dengan diare (9,2%) dan malaria (7,3%) pada anak di bawah usia 5 tahun (Liu *et al.*, 2015). Sedangkan pada anak usia 5 sampai 14 tahun, penyebab kematian akibat penyakit infeksi adalah sebesar 58%. Sekitar 18% disebabkan oleh penyakit diare, 10% karena pneumonia, dan 12% karena penyakit menular lainnya (Shaun *et al.*, 2011). Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013 di Indonesia terjadi kecenderungan yang meningkat untuk periode prevalensi pneumonia semua umur dari 2,1% pada tahun 2007 menjadi 2,7% pada tahun 2013. Periode prevalensi pneumonia yang tinggi terjadi pada kelompok umur 1-4 tahun (Riskesdas, 2013).

Pneumonia merupakan penyakit menular yang dapat disembuhkan, tetapi angka kegagalannya masih tinggi di negara-negara berkembang. Hal ini disebabkan keterlambatan penanganan dan kurangnya sumber daya yang dibutuhkan (Rahayu, 2011). Pengobatan pneumonia terdiri atas antibiotik dan pengobatan suportif. Pemberian antibiotik sebaiknya berdasarkan pada mikroorganisme penyebab dan hasil uji kepekaannya. Terapi empiris perlu segera diberikan sementara menunggu hasil pemeriksaan dari laboratorium mikrobiologi, (Priyanti *et al.*, 2005). Namun sekitar 50% patogen penyebab tidak dapat diidentifikasi (Rusli, 2004).

Pola bakteri patogen penyebab pneumonia biasanya berbeda sesuai dengan distribusi umur pasien (Correa dan Starke, 1998). Penyebab tersering pada bayi usia 2-12 bulan yaitu bakteri gram positif (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *A. streptococcus*) sedangkan balita usia 13-60 bulan atau lebih penyebab tersering yaitu bakteri gram positif dan bakteri gram negatif (*Pseudomonas*, *Mycoplasma pneumonia*). *Guideline Infectious Disease Society of America* (IDSA) merekomendasikan pemilihan obat antibiotik sebagai terapi empiris pada pasien pneumonia usia 2-12 bulan yaitu ampisilin dan untuk pasien pneumonia usia 13-60 bulan atau lebih yaitu golongan sefalosporin generasi kedua dan ketiga (Smith *et al.*, 2012). Setelah *guideline* dari IDSA dipublikasikan secara nasional untuk pneumonia pada anak, penggunaan sefalosporin generasi ketiga mulai menurun sedangkan penggunaan ampisilin meningkat sesuai rekomendasi pedoman terapi. Namun, besar dan kecepatan perubahan resep tersebut bervariasi di setiap rumah sakit dan lebih substansial di lembaga-lembaga yang proaktif menyebarluaskan rekomendasi pedoman terapi. Pengembangan studi tambahan diperlukan untuk mengidentifikasi strategi paling efektif di rumah sakit dalam memfasilitasi secara cepat pelaksanaan pedoman terapi (Williams *et al.*, 2015).

Sefalosporin generasi ke-3 (seperti seftriakson atau sefotaksim) diindikasikan untuk anak yang belum melakukan imunisasi lengkap sebelumnya atau dengan pneumonia berat (McCracken, 2000). Saat ini penelitian mengungkapkan bahwa seftriakson sensitif terhadap bakteri patogen, tetapi belum menunjukkan perlawanan yang cukup terhadap *Klebsiella pneumoniae* dalam pengembangan penelitiannya (Rabia *et al.*, 2016). Terapi juga dituntut untuk mempertimbangkan pola resistensi antibiotik di rumah sakit, misalnya pada jenis pneumonia nosokomial. Pneumonia nosokomial dapat disebabkan oleh bakteri non *Multi-Drug Resistance* (MDR) maupun bakteri MDR, yaitu keadaan bakteri resisten terhadap minimal tiga jenis antibiotik. Pada pasien dengan kemungkinan terinfeksi bakteri MDR, perlu digunakan antibiotik kombinasi (PDPI, 2003). Antibiotik kombinasi yang terdapat kemungkinan terjadi interaksi sinergis adalah gentamisin dengan sefotaksim (Suharjono *et al.*, 2009).



Penanganan pada pasien pneumonia meliputi pengawasan durasi penggunaan antibiotik yang berkaitan dengan usaha meminimalisasi beban biaya di rumah sakit (*National Institute for Health and Care Excellence*, 2014). Hal ini menunjukkan perlunya perhatian terhadap efektivitas biaya antibiotik pada pasien pneumonia. Salah satu metode farmakoekonomi untuk memilih dan menilai program atau obat yang terbaik bila terdapat beberapa pilihan dengan tujuan yang sama adalah dengan analisis efektivitas biaya. Kelebihan analisis efektivitas biaya yaitu tidak perlu merubah *outcome* klinik dari suatu nilai mata uang. Selain itu, terapi berbeda dengan manfaat yang sama dapat dibandingkan (Andayani, 2013). Perhitungan analisis efektivitas biaya untuk intervensi yang berbentuk kombinasi dilakukan dengan menggunakan *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER) (Rahayu *et al.*, 2013).

Hasil penelitian analisis efektivitas biaya pengobatan antibiotik tunggal dan kombinasi pada pasien pneumonia anak rawat inap menyimpulkan bahwa efektivitas pengobatan dengan antibiotik tunggal lebih besar dibandingkan dengan antibiotik kombinasi. Sedangkan berdasarkan perhitungan rasio, pengobatan pasien pneumonia anak rawat inap menggunakan antibiotik kombinasi lebih *cost-effective* daripada menggunakan antibiotik tunggal (Andina *et al.*, 2008). Pilihan lini pertama terapi antibiotik secara empiris pada pasien pneumonia anak di bangsal rawat inap masih menjadi perdebatan karena keoptimalan pola penggunaannya belum diketahui secara pasti. Maka dilakukan penelitian analisis efektivitas biaya penggunaan antibiotik seftriakson dan kombinasi gentamisin-sefotaksim untuk mencari pilihan terapi antibiotik berefektivitas tertinggi dengan biaya terapi empiris yang rasional pada pasien pneumonia anak rawat inap di Rumah Sakit Paru Jember.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana gambaran pola pengobatan antibiotik sebagai terapi empiris pada pasien pneumonia anak di Rumah Sakit Paru Jember?

2. Bagaimana perbandingan efektivitas dan biaya antara antibiotik seftriakson dan kombinasi gentamisin-sefotaksim pada pasien pneumonia anak di Rumah Sakit Paru Jember?
3. Apakah antibiotik seftriakson lebih *cost effective* dibanding kombinasi gentamisin-sefotaksim sebagai terapi empiris pada pasien pneumonia anak di Rumah Sakit Paru Jember dengan menggunakan perhitungan ICER?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui gambaran pola penggunaan antibiotik sebagai terapi empiris pada pasien pneumonia anak di Rumah Sakit Paru Jember.
2. Membandingkan efektivitas dan biaya antara antibiotik seftriakson dan kombinasi gentamisin-sefotaksim pada pasien pneumonia anak di Rumah Sakit Paru Jember.
3. Mengetahui antibiotik yang lebih *cost effective* antara seftriakson dan kombinasi gentamisin-sefotaksim sebagai terapi empiris pasien pneumonia anak di Rumah Sakit Paru Jember dengan menggunakan perhitungan ICER.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan ilmiah untuk penelitian selanjutnya dan rekomendasi dalam pemilihan antibiotik yang *cost effective* sebagai terapi empiris pasien pneumonia anak pada perawatan di rumah sakit.

## **BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Definisi Farmakoekonomi**

Farmakoekonomi merupakan istilah baru, sedangkan bidang ekonomi yang mengacu tentang obat dan terapi masalah kesehatan lain merupakan istilah yang lebih lama. Keputusan terapi dalam sistem perawatan kesehatan selalu dipengaruhi oleh sumber daya yang tersedia untuk melakukan pembayaran (Taylor *et al.*, 2002). Farmakoekonomi dapat didefinisikan sebagai deskripsi dan analisis dari biaya terapi dalam suatu sistem pelayanan kesehatan. Secara spesifik merupakan sebuah penelitian tentang proses identifikasi, mengukur dan membandingkan biaya, risiko dan keuntungan dari suatu program, pelayanan dan terapi (Vogenberg, 2001).

Farmakoekonomi adalah suatu metode baru untuk mendapatkan pengobatan dengan biaya yang lebih efisien dan serendah mungkin tetapi efektif dalam merawat penderita untuk mendapatkan hasil klinik yang baik (*cost effective with best clinical outcome*). Salah satu cabang dalam bidang farmakologi ini, mempelajari mengenai pembiayaan pelayanan kesehatan, dimana pembiayaan dalam hal ini mencakup bagaimana mendapatkan terapi yang efektif, bagaimana dapat menghemat pembiayaan, dan bagaimana dapat meningkatkan kualitas hidup (Walley dan Davey, 1995).

### **2.2 Manfaat Farmakoekonomi dalam Dunia Kesehatan**

Data studi farmakoekonomi berperan penting pada pembuatan formularium, disamping data efikasi dan keamanan obat di rumah sakit. Sebagai penekan pembiayaan kesehatan, data ini dibutuhkan dalam mengatur biaya pengobatan yang sudah tinggi (Aqeel dan Al-Sultan, 2012). Farmakoekonomi dapat membandingkan obat yang berbeda untuk pengobatan pada kondisi yang

sama dan membandingkan pengobatan yang berbeda untuk kondisi yang berbeda. Adapun prinsip farmakoekonomi yaitu menetapkan masalah, mengidentifikasi alternatif intervensi, menentukan hubungan antara pemasukan dan pengeluaran sehingga dapat diambil kesimpulan yang tepat, mengidentifikasi dan mengukur *outcome* dari alternatif intervensi, menilai biaya dan efektivitas, serta menginterpretasi dan pengambilan keputusan. Farmakoekonomi diperlukan karena sumber daya terbatas, misalnya pada rumah sakit pemerintah dengan dana terbatas sehingga sangat penting bagaimana memberikan obat yang efektif dengan dana yang tersedia dan pengalokasian sumber daya yang tersedia secara efisien (Vogenberg, 2001).

### 2.3 Metode Analisa Farmakoekonomi

Metode analisa farmakoekonomi untuk pemilihan dalam intervensi kesehatan berfokus pada peningkatan efisiensi kesehatan yaitu kualitas dan aksesibilitas yang tidak berkurang dengan biaya yang rendah.. Penelitian farmakoekonomi yang membandingkan antara biaya dan hasil terapi dibagi menjadi 4 macam yaitu ; *cost minimisation analysis*, *cost-effectiveness analysis*, *cost-benefit analysis*, dan *cost-utility analysis*. Penggunaan metode dipilih berdasarkan masalah dan kebutuhan peneliti. Meskipun penelitian yang paling banyak digunakan dalam menilai pengeluaran bidang kesehatan adalah *cost effectiveness*.

#### 2.3.1 Analisis Minimisasi Biaya

Analisis minimisasi biaya atau *Cost Minimization Analysis (CMA)* adalah metode untuk menentukan biaya terendah dengan manfaat yang dianggap sama besar (Orion, 1997). Kelebihan dari metode ini adalah analisisnya sederhana karena hasil diasumsikan sama sehingga hanya biaya dari intervensi yang dibandingkan. Hal tersebut juga menjadi kekurangan dari metode ini karena tidak dapat digunakan jika hasilnya tidak bisa dianggap sama. Contohnya suatu obat yang baru diketahui mempunyai tingkat kesembuhan lebih tinggi tetapi dengan harga yang lebih mahal

dibandingkan dengan obat yang biasanya digunakan dalam terapi yang sama. Hal ini tidak tepat jika dipilih obat yang biasa digunakan hanya berdasarkan harga yang lebih murah. Tingkat kesembuhan yang lebih tinggi pada obat baru harus dibandingkan dengan harga yang tinggi (Andayani, 2013).

### 2.3.2 Analisis Manfaat Biaya

Analisis manfaat biaya atau *Cost Benefit Analysis* (CBA) merupakan metode yang mengukur biaya dan manfaat suatu intervensi dengan ukuran moneter dan pengaruhnya terhadap hasil perawatan kesehatan. Dapat digunakan untuk membandingkan perlakuan yang berbeda pada kondisi yang berbeda (Vogenberg, 2001). Mengukur hal kedua tersebut, biaya dan manfaat dalam bentuk mata uang mempunyai dua kelebihan, yaitu pertama, klinisi dapat menentukan apakah keuntungan dari suatu program lebih tinggi daripada biaya yang diperlukan. Kedua, klinisi dapat membandingkan beberapa program dengan hasil yang sama maupun tidak berhubungan. Kekurangan dari metode ini adalah kesulitan dalam menilai hasil kesehatan dalam nilai moneter (Andayani, 2013).

### 2.3.3 Analisis Efektivitas Biaya

Analisis efektivitas biaya atau *Cost Effectiveness Analysis* (CEA) merupakan metode yang membandingkan biaya suatu intervensi dengan beberapa ukuran non moneter yaitu unit natural (misalnya, tekanan darah mmHg, kadar glukosa mMol/L, kadar kolesterol, laboratorium klinik, atau pencegahan suatu penyakit (Andayani, 2013). CEA adalah salah satu cara untuk menilai dan memilih program terbaik bila terdapat beberapa program berbeda dengan tujuan yang sama untuk dipilih. Kriteria penilaian program mana yang akan dipilih adalah berdasarkan total biaya dari masing-masing alternatif program sehingga program yang mempunyai total biaya terendahlah yang akan dipilih oleh para analis/pengambil keputusan (Tjiptoherijanto dan Soesetyo, 1994).

CEA sering digunakan untuk merujuk seluruh evaluasi ekonomi tetapi harus pada jenis tertentu. Manfaat kesehatan dapat didefinisikan dan



diukur dalam satuan yang natural (contohnya penyakit sembuh) dan biaya yang diukur dalam bentuk uang sehingga dapat membandingkan terapi dengan hasil kualitatif yang mirip pada daerah terapi tertentu. Analisis ini adalah bentuk yang paling umum diterapkan sebagai rujukan, terutama dalam bidang kesehatan (Walley dan Davey, 1995).

Kelebihan CEA yaitu tidak perlu merubah *outcome* klinik dari suatu nilai mata uang. Selain itu, terapi berbeda dengan manfaat yang sama dapat dibandingkan. Namun alternatif yang dibandingkan harus memiliki *outcome* yang diukur dengan satuan klinik yang sama. Hasil dari CEA dapat digambarkan dengan rasio sebagai *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER). ICER adalah rasio perbedaan antara biaya dari dua obat (antibiotik) dengan perbedaan efektivitas dari masing-masing obat yang dihitung dengan rumus berikut :

$$\text{ICER} = \frac{\Delta \text{ biaya}}{\Delta \text{ efektivitas}} = \frac{\text{biaya antibiotik} - \text{biaya antibiotik lain}}{\text{efektivitas antibiotik} - \text{efektivitas antibiotik lain}}$$

(Thompson, 2011)

Jika, perhitungan ICER memberikan hasil negatif, maka suatu terapi dinilai lebih *cost-effective* dibanding terapi pembandingnya (Andayani, 2013). CEA dapat digunakan untuk memilih intervensi kesehatan yang memberi nilai tertinggi dengan dana terbatas, misalnya:

1. Membandingkan dua atau lebih jenis obat dari kelas terapi yang sama tetapi memberikan besaran hasil yang berbeda pada pengobatan.
2. Membandingkan dua atau lebih terapi yang hasil pengobatannya dapat diukur dengan unit alamiah yang sama, dengan mekanisme kerja yang berbeda (Kemenkes RI, 2013).

#### 2.3.4 Analisis Kegunaan Biaya

Analisis kegunaan biaya atau *Cost Utility Analysis* (CUA) merupakan metode yang membandingkan biaya terhadap program kesehatan yang diterima, dihubungkan dengan peningkatan kesehatan yang diakibatkan perawatan kesehatan (Orion, 1997). Kelebihan dari metode ini adalah hasil terapi kesehatan yang berbeda dan penyakit dengan beberapa



hasil dapat dibandingkan dengan *Quality-Adjusted Life Year* (QLAY). Metode ini menggabungkan morbiditas dan mortalitas ke dalam satu unit pengukuran tanpa mengukur nilai moneter dari hasil terapi kesehatan (Andayani, 2013).

#### 2.4 Definisi Pneumonia

Pneumonia didefinisikan sebagai peradangan pada parenkim paru, yaitu mulai dari bagian alveoli sampai bronkus atau bronkiolus, yang dapat menular dan ditandai dengan konsolidasi. Konsolidasi adalah proses patologis, ketika alveoli terisi dengan campuran inflamatori eksudat, bakteri dan sel-sel darah putih. Saat disinari dengan x-ray akan muncul bayangan buram yang biasanya nampak jelas pada paru-paru. Berbagai macam organisme dapat menyebabkan pneumonia sehingga perlu adanya penerapan beberapa jenis sistem klasifikasi, setidaknya sampai ditentukan etiologi kasus tertentu (Walker dan Whittlesea, 2012).

Pneumonia sering diklasifikasikan secara klinis menjadi pneumonia lobus, bronkopneumonia atau atipikal pneumonia, tapi ini tidak berkorelasi sepenuhnya dengan penyebab bakteriologis dan perbedaan di setiap kasus sering menjadi kurang jelas. Pengklasifikasian yang lebih praktis untuk pneumonia adalah menurut sifat akuisisinya. Istilah yang biasa digunakan yaitu *Community-Acquired Pneumonia* (CAP) dan *Hospital-Acquired Pneumonia* (HAP) (Walker dan Whittlesea, 2012).

#### 2.5 Penilaian Tingkat Keparahan Pneumonia

Penilaian tingkat keparahan pneumonia dapat dilakukan dengan menggunakan kriteria sistem skor seperti CURB-65. Sistem skoring CURB-65 menggunakan pengukuran sederhana berdasarkan 5 gambaran klinik yang meliputi *confusion*, konsentrasi urea atau *Blood Urea Nitrogen* (BUN >19 mg/dl), laju pernafasan ( $\geq 30$ /menit), tekanan darah (sistolik <90 mmHg dan/atau diastolic  $\leq 60$  mmHg), dan usia ( $\geq 65$  tahun). Pasien mendapatkan 1 skor dari masing-

masing poin. Pasien dengan skor 0 atau 1 dapat dipertimbangkan untuk pengobatan sebagai pasien rawat jalan. Skor dua atau lebih (derajat sedang sampai tinggi) merupakan indikasi dilakukan perawatan di rumah sakit. Pasien dengan skor 2 memerlukan pengobatan rawat inap dan pemantauan. Pasien dengan skor 3 atau lebih, termasuk CAP parah dan perlu perawatan lebih (Colville, 2011).

## **2.6 Faktor Risiko Pneumonia**

Faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian pneumonia terbagi atas dua kelompok besar yaitu faktor instrinsik dan faktor ekstrinsik. Faktor instrinsik meliputi umur, jenis kelamin, status gizi, berat badan lahir rendah, status imunisasi, pemberian ASI, dan pemberian vitamin A. Faktor ekstrinsik meliputi kepadatan tempat tinggal, polusi udara, tipe rumah, ventilasi, kelembaban, letak dapur, jenis bahan bakar, penggunaan obat nyamuk, asap rokok, penghasilan keluarga serta faktor ibu baik pendidikan, umur ibu, maupun pengetahuan ibu (Azwar, 2002).

## **2.7 Manifestasi Klinis Pneumonia**

Manifestasi klinis pneumonia yang berat bisa menampilkan gejala sesak, sianosis, dan dapat juga tidak jelas seperti pada neonatus. Gejala dan tanda klinis pneumonia bervariasi berdasarkan bakteri patogen penyebab, usia, pasien, status imunologis pasien dan tingkat keparahan penyakit. Gejala tersebut dapat dibedakan menjadi gejala umum infeksi (non spesifik), gejala pulmonal, pleural, dan ekstrapulmonal. Gejala non spesifik meliputi demam, gelisah, menggigil, sefalgia, dan mungkin beberapa mengalami gangguan gastrointestinal. Gejala pada paru biasanya timbul setelah proses infeksi berlangsung dan setelah gejala awal. Dapat digunakan otot bantu nafas interkostal dan abdominal dalam hal tersebut (Correa dan Starke, 1998).

Indeks paling sensitif untuk mengetahui beratnya penyakit adalah frekuensi nafas. Hal ini berguna dalam mendukung diagnosis dan memantau tatalaksana

pneumonia. WHO merekomendasikan perhitungan frekuensi nafas anak dengan batuk dalam keadaan tenang atau tidur. Frekuensi nafas yang lebih cepat dari normal serta adanya tarikan dinding dada bagian bawah ke dalam dengan adanya batuk, ditetapkan sebagai kasus pneumonia berat di lapangan dan memerlukan pemberian antibiotik di Rumah Sakit. Sulit membedakan pneumonia bakterial dengan viral pada anak secara klinis. Pneumonia bakterial biasanya lebih cepat, batuk produktif, pasien tampak toksik, leukositosis dan perubahan nyata pada pemeriksaan radiologis. Namun keadaan ini terkadang sulit dijumpai pada seluruh kasus. (Gittens, 2002).

## 2.8 Bakteri Penyebab Pneumonia

Menurut kepustakaan penyebab pneumonia komunitas banyak disebabkan bakteri gram positif dan dapat pula bakteri atipik. Akhir-akhir ini laporan dari beberapa kota di Indonesia menunjukkan bahwa bakteri yang ditemukan dari pemeriksaan dahak penderita pneumonia komunitas adalah bakteri gram negatif (PDPI, 2003). Bakteri vegetatif penyebab pneumonia komunitas yang paling umum adalah *S. pneumoniae*, *pneumokokus*, yang dapat menyebabkan pneumonia lobus dan bronkopneumonia, serta *H. influenzae* tanpa selaput yang biasanya menimbulkan bronkopneumonia (Walker dan Whittlesea, 2012).

Patogen penyebab pneumonia nosokomial berbeda dengan pneumonia komunitas. Pneumonia nosokomial dapat disebabkan oleh bakteri bukan MDR misalnya *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA) serta bakteri MDR misalnya *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp* dan Gram positif seperti *Methicillin Resistance Staphylococcus aureus* (MRSA) (PDPI, 2003). Penyebab paling sering adalah bakteri gram negatif bentuk basil (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* dan *Acinetobacter spp.*) serta *S. aureus*, yang termasuk MRSA (Walker dan Whittlesea, 2012).

Pneumonia nosokomial yang disebabkan jamur, bakteri anaerob dan virus jarang terjadi. Bahan pemeriksaan untuk menentukan bakteri penyebab dapat

diambil dari dahak, darah, cara invasif misalnya bilasan bronkus, sikatan bronkus, biopsi aspirasi transtorakal dan biopsi aspirasi transtrakea (PDPI, 2003).

## 2.9 Jenis Pneumonia

Pneumonia dapat diklasifikasikan menjadi 4 jenis berdasarkan klinis dan epidemiologi dengan penatalaksanaan yang berbeda macam, yaitu antara lain:

### 2.9.1 Pneumonia Komuniti

Pneumonia komuniti atau *Community Acquired Pneumonia* (CAP) adalah pneumonia yang didapat di masyarakat. Pneumonia komuniti ini merupakan masalah kesehatan yang menyebabkan angka kematian tinggi di dunia (PDPI, 2003). Gambaran klinis pneumonia dengan lobus pneumokokus ditandai dengan batuk. Berawal dari batuk kering yang kemudian memproduksi purulen atau bercak darah, sputum, disertai *dyspnoea*, demam dan nyeri dada. Jumlah sel darah putih di jaringan perifer biasanya meningkat. Uji x-ray pada dada menunjukkan konsolidasi terbatas untuk satu atau lebih lobus (atau segmen lobus) dari paru-paru. Uji ini jarang dilakukan karena terapi awal adalah modifikasi penggunaan antibiotik berdasarkan riwayat penyakit (Walker dan Whittlesea, 2012).

Bronkopneumonia menunjukkan gambaran klinis yang lebih non-spesifik dengan batuk produktif, sesak napas, dan konsolidasi merata di dada saat uji x-ray biasanya dalam kedua basis paru-paru. Meski pneumonia relatif tanpa rasa sakit, namun dapat menyebabkan kematian. Pneumonia atipikal ditandai secara klinis oleh demam, gejala sistemik dan batuk kering. Radiologis pada konsolidasi merata luas di kedua paru-paru dan biokimia pada kelainan enzim hati dan mungkin bukti dari sekresi hormon antidiuretik, jelas menampakkan natrium plasma yang rendah. Kultur sputum adalah andalan diagnosis untuk pneumonia yang disebabkan oleh *Pneumococcus* dan *H. influenzae* (Walker dan Whittlesea, 2012).

Dahak mikroskopik tidak dapat diandalkan karena kontaminan orofaringeal sering tidak bisa dibedakan dari patogen. Keberhasilan kultur



dahak sangat tergantung pada kualitas dari spesimen yang mungkin tidak memadai karena pasien tidak mampu meludah atau akibat sifat penyakit. Pada penyakit *Pneumococcus*, kultur darah sering positif dan pedoman nasional (Lim *et al.*, 2009) menunjukkan bahwa laboratorium juga harus melakukan tes plasma dan tes urin untuk antigen *Pneumococcus*. Virus dapat dideteksi dengan imunofluoresensi, oleh kultur virus atau *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (Walker dan Whittlesea, 2012).

### 2.9.2 Pneumonia Nosokomial

Pneumonia nosokomial atau *Hospital Acquired Pneumonia* (HAP) juga sering disebut sebagai *Ventilator-Associated Pneumonia* (VAP), atau *Health Care-Associated Pneumonia* (HCAP). HAP adalah pneumonia yang terjadi setelah pasien 48 jam dirawat di rumah sakit dan disingkirkan semua infeksi yang terjadi sebelum masuk rumah sakit. VAP adalah pneumonia yang terjadi lebih dari 48 jam setelah pemasangan intubasi endotrakeal. Angka kejadian sebenarnya dari pneumonia nosokomial di Indonesia tidak diketahui disebabkan antara lain data nasional tidak ada dan data yang ada hanya berasal dari beberapa rumah sakit swasta dan pemerintah serta angkanya sangat bervariasi (PDPI, 2003).

Pneumonia nosokomial dalam presentase 10-15% dari semua kasusnya, biasanya disertai dengan sepsis dan/atau kegagalan pernafasan. Kasus yang diperoleh pada unit perawatan intensif mencapai 50%. Diagnosa biasanya dilakukan dengan pemeriksaan dahak meski terkadang tidak membantu karena mungkin terkontaminasi oleh flora mulut. Jika pasien telah menerima antibiotik, flora mulut yang normal sering diganti oleh organisme resisten seperti *Staphylococci* atau gram-negatif bentuk basil. Hal ini akan mempersulit pencarian hasil interpretasi kultur. Kultur pada darah mungkin menghasilkan nilai yang positif (Walker dan Whittlesea, 2012).

### 2.9.3 Pneumonia pada *Immunocompromised Host*

Pneumonia pada *immunocompromised host* terjadi pada pasien terinfeksi HIV AIDS dan kanker. Pada pasien HIV bisa terinfeksi pneumonia beberapa kali selama hidupnya, terutama pada stadium tinggi,

bakteri yang menginfeksi biasanya lebih dari satu jenis. Patogen yang biasanya menyerang adalah *Pneumocystis carinii*. Pada pasien kanker biasanya mengalami neutropenia yang disebabkan oleh agen kemoterapi atau dari penyakit kanker itu sendiri. Faktor risiko terserang pneumonia meningkat secara signifikan jika konsentrasi neutrophil kurang dari 500 sel/mm<sup>3</sup> dan terjadi selama lebih dari 7 hari. Patogen penyebab pneumonia pada pasien dengan neutropenia biasanya adalah bakteri spektrum luas dan jamur, yang paling sering adalah gram positif *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, dan *Candida* (Dipiro *et al.*, 2011).

#### 2.9.4 Pneumonia Aspirasi

Pneumonia aspirasi diprakarsai oleh inhalasi perut yang terkontaminasi oleh bakteri dari mulut. Faktor risiko termasuk alkohol, obat hipnotik dan anestesi umum, semua ini menjadi faktor yang dapat membuat pasien muntah dan tidak sadar sementara. Asam lambung yang sangat meningkat dapat merusak jaringan paru-paru dan menyebabkan nekrosis yang parah pada jaringan. Rusaknya jaringan ini kemudian menyebabkan rentannya infeksi sekunder dan juga pembentukan abses. Bakteri anaerob sangat terlibat, tapi ini sering disertai dengan organisme aerobik seperti *Viridans streptococci*. Pengobatan dengan metronidazol ditambah amoksisilin biasanya sudah memadai, tapi obat spektrum yang lebih luas dapat digunakan jika ada alasan untuk mencurigai keterlibatan Gram-negatif, misalnya jika pasien telah dirawat di rumah sakit atau yang sebelumnya mengkonsumsi antibiotik (Walker dan Whittlesea, 2012).

### 2.10 Penatalaksanaan Pneumonia

Terapi awal antibiotik pada pneumonia sebagian besar dilakukan secara empiris dengan mempertimbangkan usia pasien, riwayat penyakit, penyakit penyerta, tempat perawatan, tanda-tanda dan gejala klinik, serta status alergi pasien (Walker dan Whittlesea, 2012). Terapi empiris adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya.



Tujuan pemberian antibiotik untuk terapi empiris adalah penghambatan pertumbuhan bakteri yang diduga menjadi penyebab infeksi, sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologi. Kemudian dapat dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya (Peraturan Menteri Kesehatan, 2011).

Tabel 2.1 Terapi Empiris Pneumonia Komunitas

Penyebab	Tipe Regimen (Antibiotik)	Keterangan
Organisme pneumonia ringan sampai sedang, dan tidak diketahui.	Amoksisilin ditambah makrolida.	Amoksisilin menangani <i>S. pneumoniae</i> dan <i>H. Influenzae</i> . Makrolida memberikan perlindungan terhadap patogen atipikal.
Pneumonia berat, dan organisme yang tidak diketahui.	<i>Co-amoxiclav</i> (/sefuroksim jika alergi penisilin) ditambah makrolida.	<i>Co-amoxiclav</i> dan sefuroksim untuk menangani <i>S. aureus</i> , <i>Coliform</i> dan $\beta$ -laktamase memproduksi <i>haemophili</i> yang mempertahankan <i>Pneumococcus</i> dari amoksisilin.
<i>Pneumococcal pneumoniae</i>	Penisilin/amoksisilin/makrolida.	resistensi tingkat tinggi terhadap penisilin tetap jarang di Inggris.
<i>H. influenzae</i>	Non- $\beta$ -laktamase memproduksi amoksisilin. $\beta$ -laktamase memproduksi sefuroksim/ <i>co-amoxiclav</i> .	Juga sensitif terhadap kuinolon.
<i>Staphylococcal pneumoniae</i>	Non-MRSA: flukloksasilin +/- agen kedua seperti rifampisin/asam fusidik. MRSA: membutuhkan masukan mikrobiologi, pilihan termasuk linezolid/glikopeptida.	Isolasi <i>S. aureus</i> dari dahak mungkin mencerminkan kontaminasi dengan <i>commensals orofaringeal</i> dan harus ditafsirkan secara hati-hati. MRSA pneumonia juga dapat diobati dengan linezolid.
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Makrolida/tetrasiklin	Perlakuan selama 14 hari
<i>Chlamydothila spp.</i>	Tetrasiklin	Perlakuan selama 14 hari
<i>Legionella spp.</i>	Fluorokuinolon seperti siprofloksasin. Makrolida seperti klaritromisin adalah alternatif jika tidak toleran.	Adisi makrolida atau rifampisin pada kasus yang berat.

Sumber: Walker dan Whittlesea (2012)

Rekomendasi yang paling otoritatif untuk pengobatan awal CAP adalah pedoman terapi oleh *British Thoracic Society* (Lim *et al.*, 2009). Untuk penyakit ringan, direkomendasikan pengobatan dengan amoksisilin karena aktif terhadap

*Pneumococcus* dan sebagian besar strain *H. influenzae*, dengan doksisisiklin atau klaritromisin menjadi alternatif pilihan pada pasien alergi terhadap penisilin. Terapi pada tipe penyakit sedang atau berat yang membutuhkan rawat inap di rumah sakit harus mencakup dua hal yaitu bakteri penyebab pneumonia tipikal (seperti *S. pneumoniae* dan *H. influenzae*) dan bakteri penyebab pneumonia atipikal (seperti *M. pneumoniae*, *Chlamydomphila spesies* dan *Legionella*). Maka pedoman untuk pasien dengan CAP sedang atau berat, direkomendasikan kombinasi  $\beta$ -laktam ditambah makrolida. Pilihan yang tepat dari agen dan rute akan memutuskan kesesuaian dengan tingkat keparahan infeksi secara klinis. Dalam prakteknya, biasanya amoksisilin ditambah makrolida untuk penyakit kurang parah, dan *co-amoxiclav* ditambah makrolida (atau sefuroksim ditambah makrolida) untuk penyakit lebih parah (Walker dan Whittlesea, 2012).

Moksifloksasin adalah sebuah fluorokuinolon baru yang berlisensi di Inggris. Moksifloksasin digunakan untuk pengobatan pneumonia non-parah jika antibiotik lain tidak dapat digunakan. Saat ini, lisensi tersebut hanya dalam bentuk lisan. Tekanan untuk mengobati pneumonia dengan rejimen spektrum luas secara empiris, khususnya dengan sefalosporin dan fluoroquinolones, telah dikutip sebagai faktor dalam insiden meningkatnya *Clostridium difficile* dan infeksi *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Perawatan pneumonia menggambarkan banyak dilema dan konflik prioritas resep antibiotik (Walker dan Whittlesea, 2012).

Sedangkan terapi pada HAP yang menjadi rekomendasi utama adalah *Co-amoxiclav* untuk *Enterobacteriaceae* dan *S. aureus* (dalam waktu 5 hari dari penerimaan) pada pasien tanpa faktor risiko lain. Ureidopenisilin ditambah aminoglikosida (misalnya piperasilin ditambah gentamisin) memiliki aktivitas yang baik terhadap gram-negatif basil seperti *P. aeruginosa* dan juga terhadap *Pneumococcus*. Kombinasi piperasilin dengan  $\beta$ -laktamase inhibitor tazobaktam, memperluas spektrum termasuk *S. aureus* (tanpa MRSA), bakteri anaerob, *E. coli*, *Klebsiella*, dan lainnya yang tahan terhadap piperasilin saja. Piperasilin-tazobaktam juga dapat digunakan sebagai monoterapi. Sefalosporin ditambah aminoglikosida (misalnya cefuroksim ditambah gentamisin) memiliki aktivitas

yang baik terhadap basil gram-negatif seperti *E. coli*, *Klebsiella*, dan organisme gram positif, tapi tidak terhadap *P. aeruginosa* dan bakteri anaerob. Klindamisin ditambah aminoglikosida memiliki aktivitas yang baik terhadap organisme gram-positif dan anaerob tetapi jauh lebih sedikit terhadap gram-negatif. Siprofloksasin ditambah glikopeptida (vankomisin atau Teikoplanin) memberikan aktivitas yang baik terhadap gram-negatif basil termasuk *P. aeruginosa* dan memberikan aktivitas terhadap *S. aureus* (termasuk MRSA) serta *pneumococcus*, meskipun penetrasi ke dalam saluran pernapasan relatif sedikit (Walker dan Whittlesea, 2012).

Meropenem (monoterapi) merupakan agen spektrum luas yang memiliki aktivitas terhadap *Extended-Spectrum Beta Lactamase* (ESBL) memproduksi *Enterobacteriaceae*. Tidak aktif terhadap MRSA. Ertapenem tidak mengatasi *Pseudomonas spp.* atau *Acinetobacter spp.* sehingga tidak cocok dikombinasi dengan linezolid. Hal ini semakin diperlukan untuk menutupi MRSA dalam terapi empirik atau perawatan pneumonia di rumah sakit. Linezolid (oksazolidinon) memiliki aktivitas yang terpercaya. Kombinasi dengan aztreonam memiliki aktivitas yang baik terhadap gram negatif basil. Termasuk *Pseudomonas* tetapi tidak beraktivitas terhadap organisme gram-positif dan anaerob. Harganya mahal meskipun merupakan agen  $\beta$ -laktam yang penggunaannya aman pada pasien dengan riwayat alergi penisilin parah (Walker dan Whittlesea, 2012).

Temosilin memiliki aktivitas sangat baik terhadap gram negatif organisme termasuk ESBL yang memproduksi *Enterobacteriaceae*. Tidak ada aktivitas terhadap organisme gram-positif dan *Pseudomonas*. Seftazidim (monoterapi) sangat aktif terhadap basil gram-negatif termasuk *Pseudomonas* tapi kurang terhadap organisme gram positif dan anaerob. Karena tingginya insiden infeksi *Clostridium difficile* dan pemilihan organisme multi-resisten yang terkait dengan penggunaannya, agen ini sebagian besar telah diganti oleh agen baru lain. (Walker dan Whittlesea, 2012).

Tabel 2.2 Terapi Pneumonia Komuniti dan Nosokomial pada Anak

Infeksi	Terapi Antibiotik	Alergi Penisilin	Keterangan
<b>Pneumonia komuniti tanpa komplikasi</b>	<b>≤ 5 tahun:</b> Amoksisilin oral, tambah makrolida jika tidak ada respon.  <b>5-18 tahun:</b> (Amoksisilin + Eritromisin atau Klaritromisin) oral jika <i>mycoplasma</i> /atipikal lainnya mungkin atau jika tidak ada respon. Jika <i>S. aureus</i> dicurigai (misalnya <i>bullae</i> pada CXR) + Flukloksasilin/ Klindamisin. Pneumonia terkait influenza, gunakan <i>Co-amoxiclav</i> . <b>Durasi:</b> 7-10 hari, 14 hari untuk <i>S. aureus</i> , dan 2-3 minggu untuk <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> .	<b>≤ 5 tahun:</b> (Eritromisin/ Klaritromisin) oral.  <b>5-18 tahun:</b> (Eritromisin/ Klaritromisin) oral	Antibiotik tidak secara rutin, dipertimbangkan jika <6 minggu atau suhu > 39°C. Antibiotik tidak diperlukan terutama jika pasien sudah memiliki vaksin <i>Pneumococcus</i> .  <i>Mycoplasma</i> disarankan jika: - Usia > 5 tahun - Onset sub akut - Batuk - (+/-) Sakit kepala dan atau sakit tenggorokan
<b>Pneumonia komuniti parah</b>	IV Sefotaksim + IV Klaritromisin	IV Klaritromisin + IV Vankomisin  Jika <i>S. aureus</i> dicurigai (misalnya <i>bullae</i> pada CXR) + Klindamisin (Klaritromisin dihentikan)	Didapatkan kultur darah dan dahak untuk MC&S jika mampu. Jika anak demam setelah 48 jam pengobatan dievaluasi ulang: - Apakah pasien memiliki perawatan tepat dosis? - Apakah ada komplikasi lain?
RSV, virus respiratori, <i>Strep. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>	Jika <i>S. aureus</i> dicurigai (misalnya <i>bullae</i> pada CXR) ditambahkan Flukloksasilin / Klindamisin (Klaritromisin dihentikan)	IV Klaritromisin + IV Vankomisin + IV Aztreonam	Terapi seperti CAP jika onset <5 hari setelah masuk ke rumah sakit dan tidak ada riwayat pengobatan antibiotik.
Atipikal ( <i>M. pneumoniae</i> , <i>Chlamydia</i> )	<b>Durasi:</b> 2-3 minggu		Pertimbangkan pengobatan orang dengan penyakit kronis seperti kecacatan neuro berat dan HAP.
<b>Pneumonia nosokomial</b>	IV Piperacillin/Tazobaktam Pertimbangkan penambahan IV Gentamisin untuk infeksi <i>Pseudomonas</i> parah.		
RSV, virus respiratori, <i>Strep. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> .			
Atipikal ( <i>M. pneumoniae</i> , <i>Chlamydia</i> )	<b>Durasi:</b> 7-10 hari 2 minggu untuk <i>S. aureus</i> / MRSA 2-3 minggu untuk <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .		
Organisme resisten seperti <i>Enterobacteriaceae</i> dan <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .			

Sumber: East Cheshire NHS Trust (2014)



Amoksisilin direkomendasikan sebagai pilihan pertama untuk terapi antibiotik oral pada semua anak karena efektif terhadap mayoritas patogen yang menyebabkan CAP dalam kelompok ini, baik ditoleransi dan murah. Alternatif lainnya adalah *co-amoxiclav*, sefaklor, eritromisin, azitromisin dan klaritromisin. Antibiotik makrolida dapat ditambahkan pada usia berapa pun jika tidak ada respon terhadap terapi empiris lini pertama. Antibiotik makrolida harus digunakan jika *Mycoplasma* atau klamidia pneumonia dicurigai atau pada penyakit yang sangat parah. Pneumonia terkait dengan influenza direkomendasikan *co-amoxiclav*. Antibiotik diberikan secara oral yang aman dan efektif untuk anak bahkan yang mengalami CAP berat (Harris et al., 2011).

Antibiotik intravena digunakan dalam pengobatan pneumonia pada anak ketika tidak dapat mentoleransi cairan mulut atau penyerapan antibiotik oral (misalnya, karena muntah) atau ada tanda-tanda septikemia dan pada pneumonia dengan komplikasi. Antibiotik intravena direkomendasikan untuk pneumonia berat termasuk amoksisilin, *co-amoxiclav*, sefuroksim dan sefotaksim atau seftriaksone. Pasien yang menerima terapi antibiotik intravena untuk pengobatan CAP, perlu mempertimbangkan bukti perbaikan pengobatan secara peroral. Jika anak tetap demam atau tidak enak badan 48 jam setelah pengobatan dimulai, evaluasi ulang harus dilakukan dengan pertimbangan kemungkinan adanya komplikasi. Anak-anak dengan pneumonia berat, emfisema dan abses pada paru-paru harus ditindaklanjuti sampai pulih sepenuhnya. Pemeriksaan dada dengan x-ray dapat dilakukan hingga hasil mendekati normal. Tindak lanjut radiografi tidak diperlukan pada mereka yang sebelumnya sehat dan yang baru sembuh, tetapi harus dipertimbangkan kondisi pneumonia tetap utuh, mulai berkurang atau gejala yang masih bertahan (Harris et al., 2011).

Selain itu, penatalaksanaan untuk terapi empiris antibiotik pada pasien pneumonia anak juga dipaparkan oleh *guidlines* IDSA. Pedoman terapi tersebut membagi berdasarkan jenis pneumonia bakterial dan atipikal. Pada setiap jenis pneumonia, dibagi berdasarkan pasien yang dirawat jalan dan rawat inap. Terapi dibedakan pula berdasarkan pasien yang menerima imunisasi lengkap dan imunisasi tidak lengkap.

Tabel 2.3 Terapi Antibiotik Empiris pada Pneumonia Anak

Kelas Perawatan	Asumsi Pneumonia Bakterial	Asumsi Pneumonia Atipikal
<b>Rawat jalan</b>	<b>&lt;5 tahun:</b> amoksisilin oral (90 mg/kg/hari per 2 dosis) <b>Alternatif:</b> amoksisilin klavulanat oral (90mg/kg/hari per 2 dosis)	azitromisin oral (10mg/kg 1hari, diikuti oleh 5mg/kg sekali sehari pada 2-5 hari) <b>Alternatif:</b> klaritromisin oral (15mg/kg /hari per 2 dosis, 7-14 hari) atau eritromisin (40mg/kg/hari per 4 dosis)
	<b>≥5 tahun :</b> amoksisilin oral (90 mg/kg/hari per 2 dosis, maks. 4g/hari) untuk anak diduga CAP, tanpa tes lab/radiografi, makrolida dapat ditambahkan ke β-laktam <b>Alternatif :</b> oral amoksisilin klavulanat (90mg/kg/hari per 2 dosis untuk maksimum 4g/ hari)	azitromisin oral (10mg/kg sehari, diikuti 5mg/kg/hari sekali, 2-5 hari untuk maks. 500mg/hari, diikuti 250mg, 2-5 hari) <b>Alternatif :</b> klaritromisin oral (15mg/kg /hari per 2 dosis, maks. 1g/hari); eritromisin, doksisisiklin untuk anak usia > 7 tahun
<b>Rawat inap</b>	<b>Imunisasi lengkap</b> (dengan vaksin konjugasi untuk <i>H. influenzae</i> tipe b dan <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; lokal resistensi penisilin di strain invasif pneumokokus) : ampicilin/penisilin G; <b>Alternatif :</b> seftriakson atau sefotaksim, untuk dicurigai CA-MRSA : vankomisin/klindamisin	azitromisin (+β-laktam, jika diagnosis pneumonia atipikal dalam keraguan); <b>Alternatif :</b> klaritromisin/eritromisin; doksisisiklin untuk anak usia >7 tahun; levofloksasin untuk anak yang mencapai kematangan pertumbuhan, atau yang tidak dapat mentoleransi makrolida
	<b>Tidak diimunisasi lengkap</b> (untuk <i>H. influenzae</i> tipe b dan <i>S. pneumoniae</i> ; lokal resistensi penisilin di strain invasif pneumokokus): seftriakson atau sefotaksim; untuk dicurigai CA-MRSA : vankomisin/klindamisin; <b>Alternatif :</b> levofloksasin	azitromisin (+β-laktam, jika diagnosis pneumonia atipikal dalam keraguan); <b>Alternatif :</b> klaritromisin/eritromisin; doksisisiklin untuk anak usia >7 tahun; levofloksasin untuk anak yang mencapai kematangan pertumbuhan, atau yang tidak dapat mentoleransi makrolida

Sumber: IDSA (2011)

### 2.11 Tinjauan Antibiotik Seftriakson dan Gentamisin-Sefotaksim pada Pneumonia Anak

Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme dan dalam jumlah kecil mampu membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri. (Tjay & Rahardja, 2007). Antibiotik dapat diberikan secara tunggal maupun kombinasi. Antibiotik tunggal adalah pemberian satu jenis antibiotik untuk mengatasi infeksi. Antibiotik kombinasi adalah pemberian antibiotik lebih dari satu jenis untuk mengatasi infeksi. Tujuan pemberian antibiotik kombinasi adalah meningkatkan aktivitas antibiotik pada infeksi spesifik (efek sinergis) (Peraturan



Menteri Kesehatan, 2011). Kombinasi antibiotik diberikan pada pasien dengan kemungkinan terinfeksi bakteri MDR (PDPI, 2003).

#### 2.11.1 Seftriakson

Seftriakson merupakan golongan sefalosporin generasi ketiga. Aktivitas obat ini dibandingkan dengan generasi kedua memiliki cakupan gram negatif yang lebih luas dan beberapa obat ini mampu melewati sawar darah-otak. Sefalosporin generasi ketiga digunakan untuk mengobati berbagai macam infeksi berat yang disebabkan oleh organisme yang resisten terhadap kebanyakan obat lain. Aktivitas antibiotik ini bersifat bakterisid dengan spektrum kerja luas terhadap banyak bakteri Gram positif dan Gram negatif, termasuk *E. coli*, *Klebsiella* dan *Poteus*. Terhadap *Pseudomonas* dan *Bacterosides* hanya derivat-derivat baru yang berdaya, sedangkan *Streptococcus fecalis* resisten terhadap semua sefalosporin (Tjay dan Rahardja, 2002).

Dosis seftriakson pada pasien pneumonia pediatrik adalah 50 sampai 70 mg/kg/hari, dalam 1 dosis jam pemberian melalui injeksi intravena, injeksi intramuscular atau intravena infus. Penggunaan sefotaksim adalah 5 sampai 7 hari (*American Pharmacist Association*, 2008). Seftriakson mempunyai mekanisme kerja dengan cara menghambat sintesa dinding sel mikroba, enzim transpeptidase dihambat pada pembentukan dinding sel (AHFS, 2008).

#### 2.11.2 Gentamisin-Sefotaksim

Gentamisin merupakan antibiotik bakterisidal golongan aminoglikosida yang aktif terhadap mikroorganisme gram negatif aerob dan gram positif. Beberapa bakteri gram negatif antara lain *Brucella*, *Calymmatobacterium*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Francisella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Vibrio*, dan *Yersinia*. Sedangkan bakteri gram positif yang masih sangat sensitif terhadap gentamisin yaitu *Staphylococcus aureus*. Mekanisme kerja antibiotik gentamisin sama seperti mekanisme kerja antibiotik golongan aminoglikosida lainnya yaitu dengan menghambat sintesis protein bakteri. Dalam hal ini,

gentamisin berikatan secara *irreversible* pada ribosom bakteri sub unit 30s dan menyebabkan kesalahan translokasi kode genetik. Kode genetika pada mRNA tidak terbaca dengan baik sehingga tidak terbentuk sub unit 70 S, akibatnya biosintesis protein bakteri dikacaukan. Efek ini terjadi tidak hanya pada fase pertumbuhan bakteri melainkan bila bakteri tidak membelah diri. Semua aminoglikosida terikat pada ribosom sub unit 30 S secara selektif (Tjay dan Rahardja, 2002).

Sefotaksim merupakan golongan sefalosporin generasi ketiga. Sefalosporin generasi ketiga digunakan untuk mengobati berbagai macam infeksi berat yang disebabkan oleh organisme yang resisten terhadap kebanyakan obat lain. Aktivitas antibiotik ini bersifat bakterisid dengan spektrum kerja luas terhadap banyak bakteri gram positif dan gram negatif, termasuk *E. coli*, *Klebsiella* dan *Poteus*. Terhadap *Pseudomonas* dan *Bacterosides* hanya derivat-derivat baru yang berdaya, sedangkan *Streptococcus fecalis* resisten terhadap semua sefalosporin. Mekanisme kerjanya berdasar perintangian sintesis dinding sel (Tjay dan Rahardja, 2002). Dosis sefotaksim untuk pasien pneumonia anak usia 1 bulan hingga 12 tahun adalah 200 mg/kg/hari, dibagi dalam dosis setiap 8 jam pemberian melalui injeksi intravena, injeksi intramuscular atau intravena infus. Penggunaan sefotaksim adalah 5 sampai 7 hari (American Pharmacist Association, 2008).

Antibiotik sering diberikan kepada pasien sebagai kombinasi untuk mengatasi infeksi dan kombinasi antibiotik ini dapat bersifat sinergis. Sinergisme dapat terjadi bila kombinasi antibiotik menghasilkan efek yang lebih besar daripada jumlah dari masing-masing antibiotik (Tjay dan Rahardja, 2002). Antibiotik kombinasi gentamisin-sefotaksim terdapat kemungkinan interaksi sinergis peningkatan aktivitas bakterisidal untuk pneumonia dengan tingkat keparahan menengah (Suharjono *et al.*, 2009).

## **BAB 3. METODE PENELITIAN**

### **3.1 Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan studi farmakoekonomi secara retrospektif dengan membandingkan efektivitas dan biaya penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia anak rawat inap. Data diambil dengan metode *total sampling*. Biaya dilihat dari perspektif rumah sakit yaitu biaya total setiap pasien pneumonia anak dengan terapi antibiotik empiris dalam rentang waktu 3 tahun yaitu 2013 sampai 2015. Pengolahan data dan pengambilan keputusan dilakukan dengan metode statistik SPSS dan perhitungan ICER.

### **3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Paru Jember, bagian rekam medik dan bagian keuangan Rumah Sakit Paru Jember. Waktu penelitian dilaksanakan pada bulan April 2016 sampai dengan bulan Mei 2016.

### **3.3 Populasi dan Jumlah Sampel**

#### **3.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi penelitian ini adalah pasien pneumonia anak di rawat inap Rumah Sakit Paru Jember pada periode 2013 sampai 2015

#### **3.3.2 Sampel Penelitian**

Sumber data meliputi catatan rekam medik dan catatan pembayaran pada pasien pneumonia anak rawat inap. Kriteria sampel penelitian ini adalah:

a. Kriteria Inklusi

- 1) Pasien anak dengan usia 0 hari sampai 18 tahun
- 2) Pasien pneumonia yang memerlukan perawatan di rumah sakit selama periode 3 tahun yaitu 2013 sampai 2015
- 3) Pasien pneumonia yang mendapat terapi empiris antibiotik

b. Kriteria Eksklusi

- 1) Pasien pneumonia aspirasi
- 2) Pasien pneumonia yang *immunocompromize* seperti HIV/AIDS atau kanker ganas (stadium tinggi)
- 3) Pasien pneumonia dengan penyakit penyerta infeksi di jaringan lain
- 4) Pasien dengan catatan rekam medik dan catatan pembayaran tidak lengkap, hilang dan tidak jelas.
- 5) Pasien pneumonia dengan status pulang paksa

### 3.4 Besar Sampel

Sampel yang digunakan adalah seluruh sampel (*total sampling*) yang memenuhi kriteria inklusi dan dibatasi oleh waktu (*time-limited*) yaitu periode 2013 sampai 2015.

### 3.5 Definisi Operasional

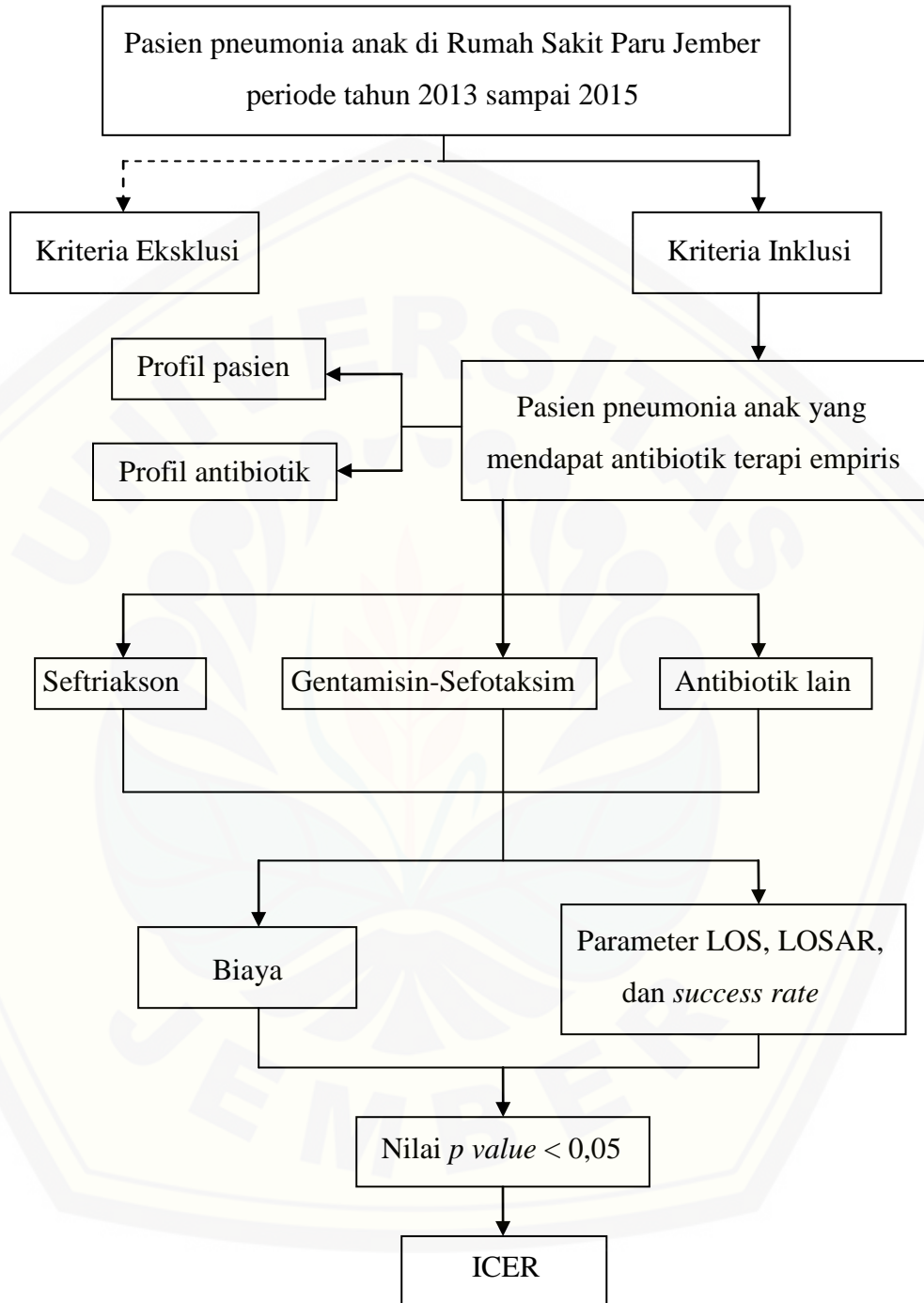
Definisi operasional dalam penelitian ini adalah :

- a. Pneumonia adalah infeksi jaringan paru-paru yang dipenuhi oleh mikroorganisme, cairan, dan sel-sel inflamasi sehingga tidak mampu bekerja dengan baik. Diagnosis pneumonia tertulis dalam rekam medik dengan kode J18.0 dan J18.9.
- b. Profil pasien adalah keterangan pasien yang tercantum pada rekam medik meliputi identitas pasien (jenis kelamin, usia dan kelas perawatan) serta penyakit penyerta.

- c. Profil antibiotik adalah antibiotik intravena yang tercantum dalam rekam medik meliputi nama antibiotik, jenis antibiotik, dan golongan antibiotik.
- d. Terapi empiris pada antibiotik adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya dan digunakan pertama kali sebagai terapi awal melalui jalur intravena.
- e. Biaya adalah biaya total setiap pasien pneumonia anak yang tercantum dalam catatan pembayaran di bagian keuangan Rumah Sakit Paru Jember.
- f. Analisis efektivitas biaya adalah suatu analisa untuk membandingkan biaya yang dikeluarkan oleh pasien pneumonia anak terhadap hasil terapi.
- g. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER) adalah rasio perbedaan antara biaya dari dua obat (antibiotik empiris) dengan perbedaan efektivitas (*succes rate*) dari masing-masing obat.
- h. Efektivitas adalah pengukuran tercapainya tujuan yang telah ditentukan sebelumnya. Efektivitas dalam penelitian ini meliputi :
  - 1) *Length of Stay* (LOS) adalah lama rawat inap pasien mulai pasien masuk rumah sakit dan jumlah malam yang dihabiskan untuk perawatan di rumah sakit.
  - 2) *Length of Antibiotik Related* (LOSAR) adalah lama penggunaan antibiotik intravena yang didapat oleh pasien selama rawat inap di rumah sakit.
  - 3) *Success rate* adalah keberhasilan terapi pada pasien. Dikatakan sukses pada pasien dengan status sembuh dan dikatakan gagal pada pasien dengan status meninggal.



3.6 Kerangka Penelitian



- > Bagian yang diteliti
- - - - -> Bagian yang tidak diteliti

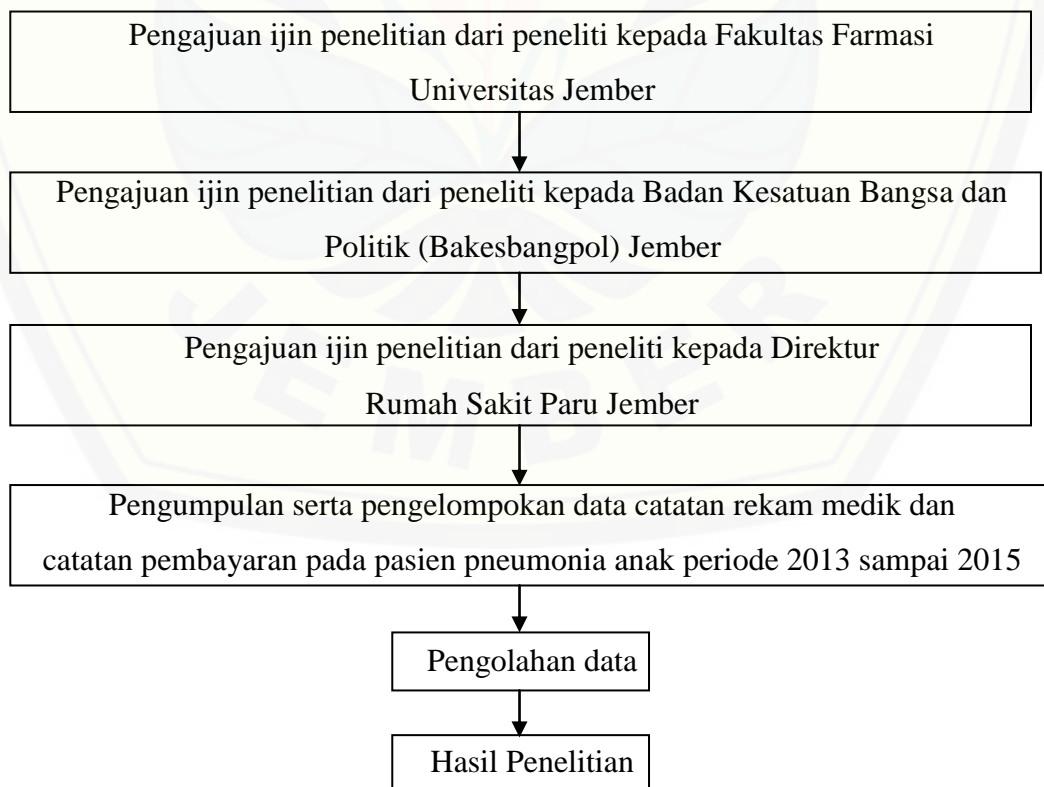


### 3.7 Prosedur Pengambilan Data

- a. Pengambilan data dilakukan dengan penelusuran data rekam medik dan catatan pembayaran yang digunakan.
- b. Data yang diambil meliputi identitas pasien, penyakit penyerta, data pengobatan pasien, dan biaya.
- c. Data yang telah dikumpulkan kemudian dikelompokkan menjadi dua, data deskriptif (gambaran pola pengobatan antibiotik empiris) dan data analitik (parameter efektivitas dan biaya).
- d. Data analitik kemudian diuji secara statistik hingga didapat hasil analisis perbandingan efektivitas dan biaya antara dua kelompok.
- e. Hasil pengolahan data kemudian dibahas dan dilakukan pengambilan kesimpulan.

### 3.8 Alur Perijinan dan Teknik Analisa Data

#### 3.8.1 Alur Penelitian



### 3.8.2 Analisa Data

Parameter efektivitas LOS dan LOSAR dianalisa dengan uji *Kruskal-Wallis*. Parameter efektivitas *success rate* menghasilkan data berbentuk proporsi dan dianalisa dengan uji *Chi Square*, namun jika *expected count cell* dengan nilai kurang dari 5 lebih dari 20%, maka digunakan uji Fischer Exact. Parameter biaya dianalisa dengan uji t-tidak berpasangan, namun jika distribusi data tidak normal digunakan uji *Mann-Whitney*, uji normalitas menggunakan *Kolmogorv-Smirnov*. Uji normalitas hanya dilakukan jika jumlah sampel lebih dari 50 pasien. Uji statistik dilakukan dengan tingkat kepercayaan 95%. Parameter efektivitas (*success rate*) dan biaya kemudian dihitung menggunakan ICER dengan rumus :

$$\text{ICER} = \frac{\Delta \text{ biaya}}{\Delta \text{ efektivitas}} = \frac{\text{biaya antibiotik} - \text{biaya antibiotik lain}}{\text{efektivitas antibiotik} - \text{efektivitas antibiotik lain}}$$

### 3.9 Kelemahan Penelitian

Penelitian belum ditinjau dari tingkat keparahan penyakit, namun hanya dari faktor penyakit penyerta. Jumlah inklusi pasien selama periode tiga tahun masih belum memadai untuk dilakukan *matching*. Tidak memungkinkan dilakukan penambahan periode tahun penelitian karena dapat berpengaruh pada hasil biaya maupun pilihan antibiotik. Penyajian catatan rekam medis maupun catatan pembayaran, kurang memuat data yang lengkap.

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Pasien pneumonia anak yang mendapat terapi antibiotik empiris tunggal sebanyak 18 pasien (64,29%) dan kombinasi sebanyak 10 pasien (35,71%). Penggunaan antibiotik terbanyak adalah antibiotik tunggal seftriakson (7 pasien, 25%), dan antibiotik kombinasi gentamisin-sefotaksim (6 pasien, 21,43%).
2. Terdapat perbedaan signifikan antara antibiotik SFT dengan GN-SF pada biaya antibiotik ( $p$  value = 0.006) maupun biaya total ( $p$  value = 0,039). Nilai LOS, LOSAR, dan *success rate* antara kelompok SFT, GN-SF, dan antibiotik lain tidak berbeda signifikan ( $p$  value LOS = 0,768;  $p$  value LOSAR = 0,167; dan  $p$  value *success rate* = 0,638).
3. Antibiotik SFT (-140.086,06) lebih *cost-effective* daripada GN-SF (-1.947,38) berdasarkan perhitungan ICER, namun beberapa faktor perlu dipertimbangkan dalam pemilihan antibiotik seperti penyakit penyerta.

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian maka penulis dapat memberikan saran sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan studi pendahuluan untuk memperoleh jumlah pasien yang memadai sehingga hasil menjadi lebih akurat setelah dilakukan *matching*.
2. Perlu dilakukan penelitian sejenis secara prospektif dengan memperhatikan faktor-faktor lain seperti kondisi keparahan pasien.
3. Terapi antibiotik empiris memerlukan studi lebih lanjut tentang pola resistensi dan pertimbangan mengenai efek samping yang ditimbulkan, khususnya pada pasien pneumonia anak.

**DAFTAR PUSTAKA**

- American Pharmacist Association. 2008. *Drug Information Handbook A Comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals*. USA: Lexicomp.
- Andayani, T. M. 2013. *Farmakoekonomi Prinsip dan Metodologi*. Yogyakarta: Bursa Ilmu.
- Andina, Doddy, dan Monique. 2008. "Analisis Efektivitas Biaya (Cost-Effectiveness Analysis) Pengobatan Antibiotik Tunggal dan Kombinasi pada Pasien Pneumonia Anak Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Haji Surabaya Selama 1 Januari - 31 Desember 2006." Tidak Diterbitkan. Skripsi. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.
- Aqeel, S. A. & Al-Sultan, M. 2012. The Use of Pharmacoeconomic Evidence to Support Formulary Decision Making in Saudi Arabia: Methodological Recommendations. *Saudi Pharmaceutical Journal*. Vol. 20: 187-94.
- Azwar, A. 2002. *Pengantar Epidemiologi: Edisi Revisi*. Jakarta Barat: Penerbit Binarupa Aksara.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Bakti Husada.
- Bochud, P. Y., Bonten, M., Marchetti, O., & Calandra, T. 2004. Antimicrobial Therapy For Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: an Evidence-Based Review. *Crit Care Med*. Vol. 32 (11): 495-512.
- British Thoracic Society of Standards of Care Committee. 2002. British Thoracic Society for Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. *Thorax*. Vol. 57: 12-19.
- Carolus, W., Rompis, J., & Wilar, R. 2013. Hubungan Apgar Skor dan Berat Badan Lahir dengan Sepsis Neonatrum. *Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado*.
- Colville. 2011. *Adult Community Acquired Pneumonia (CAP) Severity Assessment and Empirical Antimicrobial Treatment Guidelines*. United Kingdom: NHS Foundation Trust.
- Correa, A. & Starke, J. 1998. "Bacterial Pneumonias". Dalam V, C., & F, B. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children : Edisi ke-6*. Philadelphia: WB Saunders: 485-503.
- Darwin E. 2016. *Imunologi dan Infeksi*. Padang: Andalas University Press.

- Dipiro, J., Talbert, R. L., Yee, G., Matzke, G., Wells, B., & Posey, L. M., 2011. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8th Edition, 8th ed.* McGraw-Hill Medical.
- Domili, M. F. H., Nontji, W., dan Kasim, U. N. A. 2012. "Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Pneumonia." Tidak Diterbitkan. Skripsi. Gorontalo: Universitas Negeri Gorontalo.
- East Cheshire NHS Trust. 2014. Pediatric Antibiotic Policy for Children 1 Month – 18 Years. *Antimicrobial Stewardship Group and Medicines Management Group*: 1-31.
- Endriastuti, N. E., Wahyono, D., dan Sukarno, R. 2015. Evaluasi Pendosisan Gentamisin pada Pasien Anak Pneumonia Berat. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. Vol. 5 (1): 27-32.
- Falcone, M., Venditti, M., Shindo, Y., & Kollef, M. H. 2011. Healthcare-Associated Pneumonia: Diagnostic Criteria and Distinction from Community-Acquired Pneumonia. *International Journal of Infect Diseases*. Vol. 15 (5): 45–50.
- Fattah, A. M. M. 2008. Nosocomial Pneumonia: Risk Factors, Rates and Trends. *Eastern Mediterranean Health Journal*. Vol. 14 (5): 46-55.
- Gittens, M. 2002. Pediatric Pneumonia. *Clin Ped Emerg Med J*: 200-214.
- Gulani, A. 2009. *Effectiveness of Shortened Course ( $\leq 3$  Days) of Antibiotics for Treatment of Acute Otitis Media in Children*. Switzerland: WHO.
- Harris, M. *et al.* 2011. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Children: Update 2011. *British Thoracic Society Guidelines* Vol. 2 (66): 1-23.
- IDSA. 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*. San Diego: Clinical Infectious Diseases Advance.
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2013. Informasi Spesialite Obat Indonesia: Volume 47. Jakarta: PT. ISFI.
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2016. Informasi Spesialite Obat Indonesia: Volume 50. Jakarta: PT. ISFI.
- Irene. 2014. *Laporan tahunan ISPA*. Padang: Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat.



- Kang, J. S., & Lee, M. H. 2009. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *The Korean Journal of Internal Medicine*. Vol. 24 (1): 1-10.
- Kaparang, P. C., Tjitrosantoso, H., dan Yamlean, P. V. Y. 2014. Evaluasi Kerasionalan Penggunaan Antibiotika pada Pengobatan Pneumonia Anak di Instalasi Rawat Inap RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Januari-Desember 2013. *Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT*. Vol. 3 (3): 247-254.
- Kemenkes RI. 2013. *Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi*. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- Koda-Kimble, M. A., Young, L. Y., Kradjan, W. A., Guglielmo, B. J., Alldredge, B. K., Pharm, D. R. L. C., & Williams, B. R. 2008. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs: Point, Ninth. ed.* Lippincott Williams & Wilkins.
- Kurniawan, Y., dan Indriyani, S. A. K. 2012. Karakteristik Pasien Pneumonia di Ruang Rawat Inap Anak Rumah Sakit Umum Provinsi Nusa Tenggara Barat. *CDK-191*. Vol. 39 (3): 196-197.
- Langke, N., Ali, R. H., dan Simanjuntak, M. L. 2016. "Gambaran Foto Toraks Pneumonia di Bagian/Smf Radiologi FK UNSRAT / RSUP Prof. Dr. R. D Kandou Manado Periode 1 April – 30 September 2015." Tidak Diterbitkan. Skripsi. Manado: Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado.
- Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Perin, J., Rudan, I., & Lawn, J. E. 2015. Global, Regional, & National Causes of Child Mortality in 2000–13, with Projections to Inform Post-2015 Priorities: an Updated Systematic Analysis. *Lancet*. Vol. 385: 430–40.
- Machlaurin, A. 2015. Dampak Pergantian Terapi Antibiotik Intravena ke Rute Per Oral terhadap Analisis Farmakoekonomi Pasien Pneumonia Selama Rawat Inap. *Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development*: 144-152
- Mark, B., Amir, Z., Donald I. H., & Vannes, D.J. 2011. Cost-Effectiveness Analysis of Linezolid, Daptomycin, and Vancomycin in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Complicated Skin and Skin Structure Infection Using Bayesian Methods for Evidence Synthesis. *International Society for Pharmacoeconomics*: 631-639.
- Marsono, Y. 2013. "Evaluasi Penggunaan Anibiotik pada Pasien Pneumonia dengan Metode Gyssens di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Dokter Moewardi Surakarta." Tidak Diterbitkan. Skripsi. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.

- McCracken, G. H. J. R. 2000. Etiology and treatment of Pneumonia. *Pediatric Infectious*: 373-77.
- McEvoy, G. K. 2008. *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists Inc.
- Mia, Rusdi dan Desmawati. 2016. Hubungan Status Gizi dengan Derajat Pneumonia pada Balita di RS. Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. Vol. 5 (1): 250-255.
- NICE. 2014. *Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults*. UK: NICE Clinical Guideline.
- Nisar, N., Guleria, R., Kumar, S., Chawla, T.C., & Biswas, N.R. 2007. Mycoplasma Pneumoniae and Its Role in Asthma. *Postgraduate Medical Journal*. Vol. 83 (976): 100–104.
- Orion. 1997. *Pharmacoeconomics Primer and Guide Introduction to Economic Evaluation*. Virginia: Hoesch Marion Rousell Incorporation.
- PDPI. 2003a. *Pneumonia Komuniti: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- PDPI. 2003b. *Pneumonia Nosokomial: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Permenkes. 2011. *Permenkes RI Nomor: 2406/XII tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*. Jakarta: Permenkes.
- Porto, J. P., Mantese, O. C., Arantes, A., Freitas, C., & Filho, P. P. G. 2012. Nosocomial Infections in A Pediatric Intensive Care Unit of A Developing Country: NHSN Surveillance. *Rev Soc Bras Med Trop*. Vol. 45 (4): 475-479.
- Priyanti, Marase, L. & Ida, B. 2005. *Pneumonia Komuniti: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Putra, D. 2010. *Pengolahan Citra Digital*. Yogyakarta: Penerbit Andi.
- Rabia, Ali, Mehwish, Yousra, Nousheen & Nusrat, B. 2016. Sensitivity Pattern of Ceftriaxone Against Different Clinical Isolates. *Pak. J. Pharm. Sci*. Vol. 29 (1): 249-253.
- Rahayu, A. S. 2011. Pneumonia pada Anak. *Jurnal Biologi Papua*. Vol. 3 (2): 82–88.

- Rahayu, C., Purwanti, O. S., Sinurya, R. K., dan Destiani, D. P. 2013. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antibiotik Pasien Sepsis di Rumah Sakit Bandung. Vol. 2 (2).
- Rahmawati, D., dan Budiono, I. 2015. Faktor Pelayanan Kesehatan yang Berhubungan dengan Keberhasilan Pengobatan (Success Rate) TB Paru di Kabupaten Sragen. *Unnes Journal of Public Health*. Vol. 4 (4): 115-125.
- Resse, R. E., Betts, & Gumustop. 2000. *Handbook of Antibiotics: 3rd Ed.* Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins.
- Rimasati, R. 2013. "Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Pneumonia Pada Balita di Wilayah Kerja Puskesmas Miroto Semarang Tahun 2013." Tidak Diterbitkan. Skripsi. Semarang: Universitas Dian Nuswantoro Semarang.
- Roberto, B. 2009. Template Matching Techniques in Computer Vision. *John Wiley & Sons. Inc.*
- Rusli, A. 2004. "Perbandingan Terapi Sulih Levofloxasin Intravena Oral dengan Seftriakson Intravena dan Sefuroksim Asetil Oral pada Penatalaksanaan Pneumonia Komunitas Risiko Sedang atau Berat." Tidak Diterbitkan. Skripsi. Jakarta: Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI.
- Shaun, Bassani, Awasthi, Kumar & Suraweera, W. 2011. Diarrhea, Pneumonia, and Infectious Disease Mortality in Children Aged 5 to 14 Years in India. *Plos One*. Vol. 6 (5): 1-7.
- Smith, J., Kong, M., Cambon, A., & Charles, P. M. 2012. Effectiveness of Antimicrobial Guidelines for Community-Acquired Pneumonia in Children. *Pediatrics*: 2.
- Stockley, I. H., 2010. *Drug Interactions: 9th Ed.* London : Pharmaceutical Press: 365.
- Suharjono, Yuniati, Sumarno, dan Semedi. 2009. Studi Penggunaan Antibiotika pada Penderita Rawat Inap Pneumonia (Penelitian di Sub Departemen Anak Rumkital Dr. Ramelan Surabaya). *Majalah Ilmu Kefarmasian*. Vol. 4 (3): 142-155.
- Sunarko, A. 2013. "Efektivitas Penggunaan Antibiotik Empirik pada Pneumonia di Ruang Rawat Inap Anak RSUD Dr. Saiful Anwar Malang." Tidak Diterbitkan. Skripsi. Surabaya: Universitas Surabaya.
- Tamma, P. D., Cosgrove, S. E., & Maragakis, L. L. 2012. Combination Therapy for Treatment of Infections with Gram-Negative Bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*. Vol. 25: 450-470.

- Taylor, D., Knapp, M. & Kerwin, R. 2002. *Pharmacoeconomics in psychiatry, 1st ed.* Martin Duniz Ltd.
- Thompson, C. P. 2011. What is Cost-effectiveness? *Education For Health Journal*. Vol. 24 (3): 573.
- Tjay, T.H. & Rahardja, K. 2002. *Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya : Edisi ke 5.* Jakarta: PT Elex Media Komputindo Kelompok Kompas-Gramedia.
- Tjay, T.H. & Rahardja, K. 2007. *Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya : Edisi ke 6.* Jakarta: PT Elex Media Komputindo Kelompok Kompas-Gramedia.
- Tjiptoherijanto, P. & Soesetyo, B. 1994. *Ekonomi Kesehatan.* Jakarta: Penerbit Rineka Cipta.
- Vogenberg, F. R. 2001. *Introduction to Applied Pharmacoeconomics.* New York: McGraw-Hill.
- Walker, R. & Whittlesea, C. 2012. *Clinical Pharmacy and Therapeutics : Fifth Edition.* London: Churchill Livingstone Elsevier.
- Walley, T. & Davey, P. 1995. Pharmacoeconomics: a Challenge for Clinical Pharmacologists. *Br J Clin Pharmacol*. Vol. 40: 199-202.
- Waty, C. E. 2014. "Evaluasi Penggunaan Antibiotika dan Analisis Biaya pada Pasien Rawat Inap Bedah Orthopedhi di Rsud Moewardi Surakarta Tahun 2013." Tidak Diterbitkan. Tesis. Yogyakarta: Program Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada.
- Williams, Edwards, Pavia, Arnold, McCullers, Bramley, & Grijalva. 2015. Antibiotic Choice for Children Hospitalized With Pneumonia and Adherence to National Guidelines. *Pediatrics*. Vol. 136 (1).



**LAMPIRAN A. REFERENSI PENATALAKSANAAN PNEUMONIA ANAK****A1. Treatment of Community-Acquired Pneumonia**

Scenario	Typical regimen	Comments
Mild to moderate pneumonia, organism unknown	Amoxicillin plus a macrolide	Amoxicillin covers <i>S. pneumoniae</i> and most <i>H. influenzae</i> while macrolide provides cover against atypical pathogens. It is debatable whether clinical outcomes are improved by using antibiotics active against atypical pathogens in all-cause nonsevere community-acquired pneumonia
Severe pneumonia, organism unknown	Co-amoxiclav plus a macrolide. Cefuroxime plus a macrolide in penicillin allergy	Co-amoxiclav and cefuroxime provide cover against <i>S. aureus</i> , coliforms and $\beta$ -lactamase producing haemophili while retaining the pneumococcal cover of amoxicillin
Pneumococcal pneumonia	Penicillin or amoxicillin or a macrolide	High-level penicillin resistance remains uncommon in the UK
<i>H. influenzae</i>	Non- $\beta$ -lactamase producing: amoxicillin. $\beta$ -lactamase producing: cefuroxime or co-amoxiclav	Also sensitive to quinolones
Staphylococcal pneumonia	Non-MRSA: flucloxacillin +/- a second agent such as rifampicin or fusidic acid MRSA: requires microbiology input, options include linezolid or glycopeptides	Isolation of <i>S. aureus</i> from sputum may reflect contamination with oropharyngeal commensals and should be interpreted cautiously. MRSA pneumonia may also be treated with linezolid
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Macrolide or tetracycline	Treat for 14 days
<i>Chlamydophila</i> spp.	Tetracycline preferred	Treat for 14 days
<i>Legionella</i> spp.	A fluoroquinolone such as ciprofloxacin. A macrolide such as clarithromycin is an alternative if intolerant	Addition of a macrolide or rifampicin in severe cases

Sumber: Walker dan Whittlesea (2012)



## A2. Antibiotic Treatment Guidelines for Children 1 Month to 18 Years

Infection	Antibiotic Therapy	Penicillin Allergy	Comments
<b>Uncomplicated Community Acquired Pneumonia</b> RSV, respiratory viruses, <b>Strep pneumoniae</b> . <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> In school age also atypicals ( <i>M. pneumoniae</i> , Chlamydia)	<b>≤ 5 years:</b> PO Amoxicillin. Add macrolide if no response. <b>5-18 years:</b> PO Amoxicillin + PO Erythromycin or PO Clarithromycin if Mycoplasma or other atypicals likely or if no response If <i>S.aureus</i> suspected (e.g. bullae on CXR) add Flucloxacillin or Clindamycin In pneumonia associated with influenza use Co-amoxiclav	<b>≤ 5 years:</b> PO Erythromycin or PO Clarithromycin <b>5-18 years:</b> PO Erythromycin or PO Clarithromycin <b>Duration:</b> 7-10 days 14 days for <i>S. aureus</i> 2-3 weeks for mycoplasma, chlamydia	Do not routinely prescribe antibiotics but consider if <6 weeks old or temp >39C. Antibiotics unlikely to be needed especially if had pneumococcal vaccine. Mycoplasma suggested by: - Age >5 years - Subacute onset - Prominent cough - +/- headache - +/- sore throat
<b>Severe CAP</b> RSV, respiratory viruses, <b>Strep pneumoniae</b> . <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> In school age also atypicals ( <i>M. pneumoniae</i> , Chlamydia)	IV Cefotaxime + IV Clarithromycin If <i>S.aureus</i> suspected (e.g. bullae on CXR) add Flucloxacillin or Clindamycin (stop Clarithromycin) <b>Duration:</b> 2-3 weeks	IV Clarithromycin + IV Vancomycin If <i>S.aureus</i> suspected (e.g. bullae on CXR) add Clindamycin (stop Clarithromycin)	Obtain blood cultures and send sputum for MC&S if able to obtain. If child remains unwell or feverish after 48hrs treatment re-evaluate: - Is the patient having appropriate treatment at adequate dose? - Is there a lung complication?
<b>Hospital acquired pneumonia</b> RSV, respiratory viruses, <b>Strep pneumoniae</b> . <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> . Atypicals ( <i>M. pneumoniae</i> , Chlamydia) <b>Resistant organisms such as Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa.</b>	IV Piperacillin / Tazobactam Consider adding IV Gentamicin for severe Pseudomonas infection. <b>Duration:</b> 7-10 days 2 weeks for <i>S. aureus</i> /MRSA 2-3 weeks for Pseudomonas	IV Vancomycin + IV Aztreonam	Treat as Community Acquired Pneumonia if onset <5 days after admission to hospital and no recent history of antibiotic treatment. <b>Consider treating those with chronic illness such as severe neuro disability or frequent hospital admissions as HAP.</b>

Sumber: East Cheshire NHS Trust (2014)

## A3. Empiric Therapy for Pediatric Community-Acquired Pneumonia (CAP)

Site of care	Presumed bacterial pneumonia	Presumed atypical pneumonia
<b>Outpatient</b>		
<5 years old (preschool)	Amoxicillin, oral (90 mg/kg/day in 2 doses) Alternative: oral amoxicillin clavulanate (amoxicillin component, 90 mg/kg/day in 2 doses)	Azithromycin oral (10 mg/kg on day 1, followed by 5 mg/kg/day once daily on days 2–5); Alternatives: oral clarithromycin (15 mg/kg/day in 2 doses for 7-14 days) or oral erythromycin (40 mg/kg/day in 4 doses)
≥5 years old	Oral amoxicillin (90 mg/kg/day in 2 doses to a maximum of 4 g/day); for children with presumed bacterial CAP who do not have clinical, laboratory, or radiographic evidence that distinguishes bacterial CAP from atypical CAP, a macrolide can be added to a b-lactam antibiotic for empiric therapy; alternative: oral amoxicillin clavulanate (amoxicillin component, 90 mg/kg/day in 2 doses to a maximum dose of 4000 mg/day, eg, one 2000-mg tablet twice daily)	Oral azithromycin (10 mg/kg on day 1, followed by 5 mg/kg/day once daily on days 2–5 to a maximum of 500 mg on day 1, followed by 250 mg on days 2–5); alternatives: oral clarithromycin (15 mg/kg/day in 2 doses to a maximum of 1 g/day); erythromycin, doxycycline for children >7 years old
<b>Inpatient (all ages)</b>	<b>Fully immunized</b> with conjugate vaccines for <i>Haemophilus influenzae</i> type b and <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; local penicillin resistance in invasive strains of pneumococcus is minimal Ampicillin or penicillin G; <b>Alternatives:</b> ceftriaxone or cefotaxime; addition of vancomycin or clindamycin for suspected CA-MRSA	Azithromycin (in addition to b-lactam, if diagnosis of atypical pneumonia is in doubt); alternatives: clarithromycin or erythromycin; doxycycline for children >7 years old; levofloxacin for children who have reached growth maturity, or who cannot tolerate macrolides
	<b>Not fully immunized</b> for <i>H. influenzae</i> type b and <i>S. pneumoniae</i> ; local penicillin resistance in invasive strains of pneumococcus is significant Ceftriaxone or cefotaxime; addition of vancomycin or clindamycin for suspected CA-MRSA; <b>Alternative:</b> levofloxacin; addition of vancomycin or clindamycin for suspected CA-MRSA	Azithromycin (in addition to b-lactam, if diagnosis in doubt); alternatives: clarithromycin or erythromycin; doxycycline for children >7 years old; levofloxacin for children who have reached growth maturity or who cannot tolerate macrolides

Sumber: IDSA (2011)

**LAMPIRAN B. UJI STATISTIK PADA PROFIL MATCHING ANTARA ANTIBIOTIK SEFTRIAKSON (SFT) DAN GENTAMISIN-SEFOTAKSIM (GN-SF)**

**terapi antibiotik \* jenis kelamin Crosstabulation**

Count		jenis kelamin		Total
		perempuan	laki-laki	
terapi antibiotik	sft	5	2	7
	gm-sf	3	3	6
Total		8	5	13

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.627 <sup>a</sup>	1	.429		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.048	1	.826		
Likelihood Ratio	.630	1	.427		
Fisher's Exact Test				.592	.413
Linear-by-Linear Association	.579	1	.447		
N of Valid Cases <sup>b</sup>	13				

a. 4 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,31.

b. Computed only for a 2x2 table

**Mann-Whitney Test**

**Ranks**

terapi antibiotik		N	Mean Rank	Sum of Ranks
usia	sft	7	7.86	55.00
	gm-sf	6	6.00	36.00
Total		13		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	usia
Mann-Whitney U	15.000
Wilcoxon W	36.000
Z	-.995
Asymp. Sig. (2-tailed)	.320
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.445 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: terapi antibiotik

## Mann-Whitney Test

### Ranks

terapi antibiotik		N	Mean Rank	Sum of Ranks
kelas perawatan	sft	7	9.14	64.00
	gm-sf	6	4.50	27.00
	Total	13		

### Test Statistics<sup>b</sup>

	kelas perawatan
Mann-Whitney U	6.000
Wilcoxon W	27.000
Z	-2.293
Asymp. Sig. (2-tailed)	.022
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.035 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: terapi antibiotik

### terapi antibiotik \* penyakit penyerta Crosstabulation

Count		penyakit penyerta		Total
		tanpa penyakit	dengan penyakit	
terapi antibiotik	sft	4	3	7
	gm-sf	0	6	6
Total		4	9	13

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.952 <sup>a</sup>	1	.026		
Continuity Correction <sup>b</sup>	2.633	1	.105		
Likelihood Ratio	6.488	1	.011		
Fisher's Exact Test				.070	.049
Linear-by-Linear Association	4.571	1	.033		
N of Valid Cases <sup>b</sup>	13				

a. 4 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,85.

**LAMPIRAN C. UJI STATISTIK PADA PROFIL EFEKTIVITAS DAN BIAYA ANTIBIOTIK SFT, GN-SF, DAN ANTIBIOTIK LAIN**

**Kruskal-Wallis Test**

**Ranks**

terapi antibiotik		N	Mean Rank
lama rawat inap	SFT	7	12.64
	GN-SF	6	15.58
	Antibiotik lain	15	14.93
	Total	28	

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	lama rawat inap
Chi-Square	.527
df	2
Asymp. Sig.	.768

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: terapi antibiotik

**Kruskal-Wallis Test**

**Ranks**

terapi antibiotik		N	Mean Rank
lama terapi antibiotik	SFT	7	9.57
	GN-SF	6	16.58
	Antibiotik lain	15	15.97
	Total	28	

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	lama terapi antibiotik
Chi-Square	3.580
df	2
Asymp. Sig.	.167

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: terapi antibiotik



## terapi antibiotik \* keberhasilan terapi Crosstabulation

Count

		keberhasilan terapi		Total
		Meninggal	Sembuh	
terapi antibiotik	SFT	0	7	7
	GN-SF	0	6	6
	Antibiotik lain	1	14	15
Total		1	27	28

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.899 <sup>a</sup>	2	.638
Likelihood Ratio	1.280	2	.527
Linear-by-Linear Association	.725	1	.395
N of Valid Cases	28		

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,21.

## Mann-Whitney Test

## Ranks

terapi antibiotik		N	Mean Rank	Sum of Ranks
biaya antibiotik	SFT	7	6.71	47.00
	Antibiotik lain	15	13.73	206.00
Total		22		

Test Statistics<sup>b</sup>

	biaya antibiotik
Mann-Whitney U	19.000
Wilcoxon W	47.000
Z	-2.369
Asymp. Sig. (2-tailed)	.018
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.017 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: terapi antibiotik

## Mann-Whitney Test

## Ranks

terapi antibiotik		N	Mean Rank	Sum of Ranks
biaya antibiotik	GN-SF	6	8.67	52.00
	Antibiotik lain	15	11.93	179.00
Total		21		

Test Statistics<sup>b</sup>

	biaya antibiotik
Mann-Whitney U	31.000
Wilcoxon W	52.000
Z	-1.092
Asymp. Sig. (2-tailed)	.275
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.302 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: terapi antibiotik

### Mann-Whitney Test

		Ranks		
terapi antibiotik		N	Mean Rank	Sum of Ranks
biaya antibiotik	SFT	7	4.29	30.00
	GN-SF	6	10.17	61.00
Total		13		

		biaya antibiotik
Mann-Whitney U		2.000
Wilcoxon W		30.000
Z		-2.776
Asymp. Sig. (2-tailed)		.006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.005 <sup>a</sup>

- a. Not corrected for ties.  
 b. Grouping Variable: terapi antibiotik

### Mann-Whitney Test

		Ranks		
terapi antibiotik		N	Mean Rank	Sum of Ranks
biaya total	SFT	6	4.17	25.00
	Antibiotik lain	5	8.20	41.00
Total		11		

		biaya total
Mann-Whitney U		4.000
Wilcoxon W		25.000
Z		-2.008
Asymp. Sig. (2-tailed)		.045
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.052 <sup>a</sup>

- a. Not corrected for ties.  
 b. Grouping Variable: terapi antibiotik

### Mann-Whitney Test

		Ranks		
terapi antibiotik		N	Mean Rank	Sum of Ranks
biaya total	GN-SF	3	4.33	13.00
	Antibiotik lain	5	4.60	23.00
Total		8		

		biaya total
Mann-Whitney U		7.000
Wilcoxon W		13.000
Z		-.149
Asymp. Sig. (2-tailed)		.881
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		1.000 <sup>a</sup>

- a. Not corrected for ties.  
 b. Grouping Variable: terapi antibiotik

**Mann-Whitney Test**

		Ranks		
terapi antibiotik		N	Mean Rank	Sum of Ranks
biaya total	SFT	6	3.67	22.00
	GN-SF	3	7.67	23.00
	Total	9		

Test Statistics <sup>b</sup>	
	biaya total
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	22.000
Z	-2.066
Asymp. Sig. (2-tailed)	.039
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.048 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: terapi antibiotik

**LAMPIRAN D. DATA PASIEN PNEUMONIA ANAK DI RUMAH SAKIT PARU JEMBER TAHUN 2013-2015**

No.	No RM	Jenis kelamin	Umur (Tahun)	LOS (Hari)	LOSAR (Hari)	Kelas	Success Rate		Nama Antibiotik Empiris							Biaya antibiotik	Biaya total
							Sembuh	Meninggal	Seftriakson	Sefotaksim	Ampisilin Sulbaktam	Gentamisin	Ampisilin	Levofloksasin	Kloramfenikol		
1	1500328	1	1	4	4	I	1	0	0	0	1	1	0	0	0	Rp 1.359.120	Rp 2.762.776
2	15001193	2	3	2	2	I	1	0	0	0	1	1	0	0	0	Rp 232.660	Rp 2.115.536
3	15001561	1	3	2	2	III	1	0	1	0	0	0	0	0	0	Rp 38.800	Rp 1.185.868
4	14001686	2	5	3	2	III	1	0	1	0	0	0	0	0	0	Rp 38.800	Rp 1.396.446
5	15003829	2	9	5	2	I	1	0	1	0	0	0	0	0	0	Rp 38.800	Rp 610.791
6	15002310	1	13	4	2	III	1	0	0	0	0	0	0	1	0	Rp 187.000	Rp 2.558.976
7	15005846	1	14	3	3	II	1	0	1	0	0	0	0	0	0	Rp 19.400	Rp 2.347.014
8	14000180	2	2	5	5	I	1	0	0	1	0	1	0	0	0	Rp 153.525	Rp 2.448.164
9	14000196	1	15	3	3	II	1	0	1	1	0	0	0	0	0	Rp 64.900	Rp 440.927
10	14001595	2	2	2	2	II	0	1	0	1	0	0	0	0	0	Rp 52.200	Rp 151.000
11	14001903	1	8	4	4	III	1	0	1	0	0	0	0	0	0	Rp 77.600	Rp 70.000
12	14002314	1	3	6	6	III	1	0	0	1	0	0	0	0	0	Rp 156.600	Rp 24.000
13	14002535	2	2	4	4	VIP	1	0	0	1	0	0	0	0	0	Rp 104.400	Rp 544.764
14	14004967	1	15	6	4	III	1	0	1	0	0	0	0	0	0	Rp 77.600	Rp 2.227.099
15	14005624	2	2	4	4	I	1	0	0	0	1	1	0	0	0	Rp 465.320	Rp 2.707.545
16	14006393	1	12	2	2	III	1	0	1	0	0	0	0	0	0	Rp 38.800	Rp 1.337.938
17	16000280	2	1	3	3	I	1	0	0	0	0	1	0	0	0	Rp 13.815	Rp 2.114.665
18	13000976	2	3	2	2	I	1	0	0	1	0	1	0	0	0	Rp 61.410	Rp 2.561.522
19	13000599	1	4	2	2	III	1	0	0	0	0	0	1	0	0	Rp 26.400	Rp 42.249
20	13000935	1	7	3	3	III	1	0	0	1	0	1	0	0	0	Rp 92.115	Rp 169.000
21	13001169	2	3	5	5	VIP	1	0	0	1	0	1	0	0	0	Rp 153.525	Rp 40.000
22	13002906	1	14	4	3	I	1	0	0	1	0	1	0	0	0	Rp 92.115	Rp 2.307.048
23	13003401	1	4	7	7	III	1	0	0	0	1	0	0	0	1	Rp 386.047	Rp 327.700
24	13003950	1	13	5	5	III	1	0	0	1	0	0	0	1	0	Rp 78.900	Rp 74.000
25	13005066	2	2	5	5	III	1	0	0	0	1	0	1	0	1	Rp 523.034	Rp 129.000
26	13005283	2	3	4	4	II	1	0	0	0	1	0	0	0	0	Rp 446.900	Rp 24.000
27	13005676	1	7	5	5	VIP	1	0	0	1	0	1	0	0	0	Rp 153.525	Rp 271.200
28	13005677	1	7	5	5	II	1	0	0	0	1	0	0	0	1	Rp 558.625	Rp 104.000

