

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Community-acquired pneumonia atau CAP merupakan salah satu dari tiga penyakit utama penyebab kematian pada pediatri akibat infeksi (Tannous *et al.*, 2020). Pada 2019, CAP menyebabkan 740.180 kematian pediatri di bawah 5 tahun dari seluruh kematian (WHO, 2020). Sementara itu, penelitian lain di negara Nepal mengalami 10% angka kejadian CAP pada tahun 2017, dengan 66 kasus per 1.000 pediatri (Pokhrel *et al.*, 2021). Sedangkan, pada tahun 2018 di Kolombia angka kematian sebanyak 14,89% dari 10.000 pediatri di bawah usia 5 tahun akibat CAP (Rueda *et al.*, 2022). Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Indonesia pada tahun 2013, diketahui bahwa angka kejadian CAP pada pediatri sebanyak 1,6% dan pada tahun 2018 sebanyak 2,0%. Hal ini, menjadikan Indonesia termasuk dalam 10 besar dengan angka kejadian infeksi CAP yang cukup tinggi (Fatia *et al.*, 2021).

Infeksi pada CAP disebabkan oleh mikroorganisme (bakteri, virus, jamur dan parasit) yang menyerang saluran pernapasan bawah, sehingga mengakibatkan peradangan pada paru-paru (Rahmawati *et al.*, 2023). Patogen penyebab CAP yang paling umum adalah *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.pneumoniae*, *Legionella*, *C.pneumonia* dan *Respiratory syncytial virus* (RSV) (Dipiro, 2020). Identifikasi mikroorganisme penyebab CAP hingga saat ini masih terkendala oleh keterbatasan fasilitas. Oleh karena itu pasien CAP pediatri harus diberikan antibiotik secara empiris berdasarkan patogen penyebabnya dengan mempertimbangkan usia dan kondisi klinis pasien (Abdullah Jannah & A., Melania, 2018).

Antibiotik merupakan salah satu kunci utama dalam penatalaksanaan terapi CAP. Tujuan utama pemberian terapi antibiotik sendiri untuk mengeradikasi organisme pada pasien CAP (Dipiro, 2020). Penatalaksanaan terapi CAP pada pediatri dilakukan dengan pemberian antibiotik tunggal maupun kombinasi yang sesuai dengan mikroorganisme penyebab CAP. Beberapa antibiotik umum yang

bisa diberikan adalah golongan *macrolida*, β -*lactam* dan *Fluoroquinolon* (Dipiro, 2020).

Beberapa penelitian menyatakan bahwa pemberian terapi antibiotik tunggal lebih unggul dibandingkan dengan antibiotik kombinasi. Penelitian di rumah sakit di Iran menyatakan bahwa monoterapi *levofloxacin* lebih efektif dan lebih cepat dibandingkan terapi kombinasi *macrolida* dan β -*lactam*, seperti *ceftriaxone* dan *azithromycin*. Peningkatan resistensi bakteri terhadap *macrolida* dan β -*lactam* membuat penggunaan monoterapi *levofloxacin* lebih disarankan. Selain itu, terapi monoterapi *levofloxacin* mengurangi durasi rawat inap (Yadegarynia *et al.*, 2022).

Namun, sebuah *systematic review* yang dilakukan oleh Al-Salloum *et al.*, (2021) melaporkan bahwa, penggunaan terapi kombinasi seperti *macrolida* dan β -*lactam* memiliki efektivitas yang baik dengan *clinical success rate* mencapai 87,55% dengan lama rawat inap 10 hingga 14 hari pada pasien pediatri. Pemberian terapi antibiotik lebih disarankan dilihat dari meningkatnya pola resistensi patogen terhadap CAP. Hasil penelitian terkait efektivitas penggunaan antibiotik tunggal dan kombinasi pada pasien pediatri dengan CAP masih menunjukkan hasil yang berbeda, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan efektivitas antibiotik tunggal dan kombinasi pada terapi pasien pediatri dengan CAP.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan efektivitas terapi dari penggunaan antibiotik tunggal dan kombinasi pada pasien pediatri dengan CAP?

1.3 Tujuan

Berdasarkan masalah diatas, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan efektivitas dalam penggunaan antibiotik tunggal dan kombinasi secara empirik pada pasien pediatri dengan CAP.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan ilmu mengenai efektivitas dalam pemberian antibiotik yang dapat mempengaruhi lama rawat inap atau LOS pada pasien pediatri dengan CAP.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar untuk pengembangan pedoman klinis yang lebih baik dalam terapi pengobatan pasien pediatri dengan CAP oleh tenaga kesehatan khususnya farmasi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi *Community-Acquired Pneumonia* (CAP)

Community-Acquired Pneumonia (CAP) merupakan istilah yang menggambarkan infeksi akut pada saluran pernafasan yang biasanya ditandai dengan gejala batuk, produksi dahak berlebih, sesak nafas, dan nyeri dada (Shoar & Musher, 2020). Penyebab utama dari CAP adalah *rhinovirus* dan *influenza*, *Streptococcus Pneumonia*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, spesies *Legionella*, *C. pneumoniae* (Dipiro, 2020).

2.2 Klasifikasi *Community-Acquired Pneumonia* (CAP)

Kategori CAP dibagi menjadi ringan dan berat. Kategori berat ditandai jika adanya sesak napas. Kategori ringan terjadi jika tidak ada sesak napas dan laju pernapasan lebih dari 50 kali/menit untuk usia 2 bulan hingga 1 tahun dan lebih dari 40 kali/menit untuk usia lebih dari 1 tahun hingga 5 tahun (Kharisma & Zahra, 2022). Radiografi dada serta pemeriksaan kultur dahak merupakan tes diagnostik yang disarankan untuk CAP bakteri gram positif dan gram negatif, dengan menunjukkan infiltrate konsolidasi lobar atau lobular yang padat (Dipiro, 2020). Pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan jumlah leukosit dan menghitung jenis leukosit perlu dilakukan untuk menentukan pemberian terapi antibiotik (Hildegardis Uruk Hane, 2023).

Gejala yang paling umum ditemui oleh pasien CAP adalah batuk yang disertai dengan lendir, dispnea, dan rasa nyeri dada pleuritik, serta munculnya tanda-tanda sindrom inflamasi sistemik seperti takikardi, takipnea, demam dan jumlah sel darah putih yang abnormal (Dipiro, 2020).

2.2.1 Etiologi

Penyebab CAP dapat dari berbagai mikroorganisme seperti bakteri, virus dan jamur. Bakteri penyebab CAP adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma*

pneumonia, *Chlamidia spp*, *Echerichia coli*. Sedangkan dari kelompok virus yaitu *Respiratory Syncytial virus*. Patogen jamur termasuk organisme mikotik primer, mikosis endemik seperti *Hitoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitia*, *Blastomuces dermatitis* dan *Paracoccidioides brasiliensis* dan organisme mikotik sekunder atau oportunistik seperti *Candida*, *Crptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii* (Dipiro, 2020). Dari jamur invasive *Aspergillus* merupakan yang paling umum dengan spesies *Mucorales* dan *Fusarium spp* (Palacios & Moffarah, 2021). Beberapa patogen dapat menyebabkan gejala CAP yang berat hingga kematian atau disebut juga dengan *severe acute respiratori infection* (Abdullah Jannah & A., Melania, 2018).

2.2.2 Patofisiologi

Sebagian besar bakteri CAP disebabkan oleh mikroorganisme yang bertranslokasi dari nasofaring ke saluran pernapasan bagian bawah. Setelah berada di nasofaring bakteri akan keluar dari mukus dan menempel pada epitel kemudian meniru inang dan memvariasikannya secara antigen dimana molekul meniru struktur inang agar dapat mengubah antigen didalam nasofaring supaya tidak dikenal oleh sel imun inang. Patogen ini dapat menyebar melalui kontak langsung maupun tidak langsung, atau melalui partikel lainnya hal ini didukung oleh faktor lainnya seperti kondisi lingkungan sekitar (Torres *et al.*, 2021).

2.3 Penatalaksanaan

Pengobatan CAP awalnya menggunakan terapi empiris sebelum kultur dan spesimen evaluasi laboratorium didapat. Apabila telah mendapatkan hasil kultur, terapi yang digunakan harus di persempit untuk mencangkup patogen tertentu setelah hasil kultur (Dipiro, 2020). Pada umumnya, dalam mengidentifikasi patogen penyebab CAP pada rawat jalan tidak dilakukan, sehingga terapi antibiotik di fokuskan pada penyebab umumnya. *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) dan *Pediatric Infectious Diseases Society* (PIDS) pada tahun 2011 bersama-sama menerbitkan pedoman yang merekomendasikan pengobatan antibiotik berdasarkan kelompok usia (Abdullah Jannah & A., Melania, 2018).

Pemberian *amoxicillin* direkomendasikan pada bayi dan anak yang sudah diimunisasikan dan direkomendasikan untuk CAP ringan hingga sedang dengan

dugaan *Streptococcus pneumonia* sebagai penyebabnya selama 7 hingga 10 hari. Pada pediatri yang alergi terhadap *amoxicillin* terapi alternatif yang di berikan yaitu *cephalosporin* generasi kedua dan ketiga, atau *levofloxacin* oral. Pemberian *macrolida* selama 5 hari apabila penyebab patogen tipikal yaitu *mycoplasma pneumonia*. Terapi antivirus *influenza* diberikan segera pada pediatri yang mengalami CAP berat selama pengobatan rawat jalan (Abdullah Jannah & A., Melania, 2018).

Dalam pelaksanaan terapi CAP pada bayi rawat inap, perlu dilakukan pemeriksaan kultur untuk mengetahui patogen penyebabnya dan pemberian antibiotik *ampicilin* atau *cefotaxim* harus segera diberikan. Pemberian *azitromycin* pada bayi lebih direkomendasikan apabila diketahui penyebab utamanya yaitu *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* dan *Pertusi* dengan dosis 10 mg/kg/hari selama 5 hari. Pemberian *Ampicilin* merupakan terapi lini pertama yang diberikan pada pediatri usia >3 bulan yang sudah diimunisasi dengan CAP tanpa komplikasi (Abdullah Jannah & A., Melania, 2018).

Pediatri yang mengalami infeksi CAP berat dengan rawat inap ICU, tidak mendapatkan imunisasi atau tinggal didaerah dengan pneumokokus tinggi, dan memiliki resistensi terhadap penisilin dapat diberikan terapi alternatif lain yaitu *Cephalosporin* generasi ketiga (*ceftriaxone* atau *cefotaxime*). Apabila terdapat kecurigaan penyebab lainnya seperti patogen tipikal (*Streptococcus pneumonia* dan *Haemophilus influenzae*) atau tidak membaik dengan regimen ini, maka perlu ditambahkan golongan *macrolida* (Abdullah Jannah & A., Melania, 2018).

Tabel 2. 1 Pilihan terapi CAP pada pasien pediatri

Rawat jalan		
Umur	Patogen penyebab	Terapi
<1 bulan	<i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> (nontypeable), <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Listeria</i> CMV**, RSV**, adenovirus	<i>Ampicilin-sulbaktam</i> , <i>cefalosporin*</i> , <i>carbapenem*</i> <i>Ribavirin</i> RSV*

Lanjutan

Rawat jalan		
Umur	Patogen penyebab	Terapi
1-3 bulan	<i>Chlamydia pneumoniae</i> , possibly Ureaplasma, CMV, <i>Pneumocystis carinii</i> (afebrile pneumonia syndrome)	<i>Macrolida/azalid*</i> , <i>trimetoprim-sulfamethoxazol</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Semisynthetic penicillin*/cephalosporin*</i>
Anak pra sekolah (6 hingga 14 tahun)	Virus <i>rhinovirus</i> , RSV, <i>influenza A dan B</i> , <i>parainfluenzae</i> , <i>adenovirus</i> , <i>human metapneumovirus</i> , <i>corona virus</i>)	Terapi antimikroba tidak diperlukan secara teratur
Anak usia sekolah yang sudah diimunisasi dan remaja dengan CAP ringan-sedang.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Amoxicillin</i> , <i>cefalosporin***</i> , <i>macrolida/azalid/fluoroquinolon</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> atau lainnya	
Sebelumnya sehat, bayi yang diimunisasi dan anak prasekolah dengan kemungkinan terkena CAP ringan	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Amoxicillin</i> , <i>cefalosporin***</i> / <i>fluoroquinolon</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> atau lainnya	
CAP sedang-berat selama wabah virus influenza	<i>Influenza A dan B</i> dan virus lainnya	<i>Oseltamivir</i> atau <i>zanamivir</i>
Rawat inap		
Bayi yang di imunisasi lengkap dan anak sekolah	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Ampicillin</i> , <i>penicillin G</i> , <i>cephalosporin</i>

	CA-MRSA**	β -lactam+ vancomycin/ clindamycin
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>	β -lactam+ macrolide/ fluoroquinolone/ doxycycline
Terapi klinis /berdasarkan karakteristik pasien		
Umur	Patogen penyebab	Terapi
Bayi dan anak-anak tidak diimunisasi secara lengkap atau tinggal di daerah dengan pneumokokus tinggi, memiliki resistensi terhadap penisilin dan memiliki infeksi yang mengancam jiwa	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , resistensi terhadap PCN**	Cephalosporin*
	MRSA** <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , patogen atipikal lainnya	Cephalosporin, ditambahkan vankomicin/ clindamycin macrolide/ azalide, β -lactam/ doxycycline/ fluoroquinolone

(Dipiro, 2020)

Keterangan :

1. ***Listeria CMV* : *Listeria Cytomegalovirus*
2. **RSV: *Respiratory syncytial virus*
3. **CA-MRSA: *Community acquired - Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

Bagian pemilihan agen antimikroba:

1. **Macrolida* : eritromycin, klaritromycin, dan azithromycin
2. ****Cephalosporin* generasi ketiga : ceftriaxone dan cefotaxime.
Catatan : pemberian *cephalosporin* tidak di anjurkan jika patogen penyebabnya *Listeria CMV*
3. *Carbapenem* : imipenem-cilastatin dan meropenem
4. *Macrolida/azalid*: erythromycin dan clarithromycin atau azithromycin
5. *Semisynthetic penicilin* : nafcilin dan oxacilin
6. *Cephalosporin* generasi kedua : cefuroxime dan cefprozi

Tabel 2. 2 Pilihan dosis terapi antibiotik CAP pada pasien pediatri rawat inap

Kategori Antibiotik	Antibiotik	Dosis	
		Pediatri	Dewasa
Penisilin	Ampisilin ±sulbaktam	150-200mg/kg/hari IV	2 g IV setiap 4-6 jam (jika ampisilin/sulbaktam)
	<i>Amoxicillin</i> ± <i>clavulanate</i>	45-100 mg/kg/hari oral	875-2000 mg oral 2x sehari
Sefalosporin spektrum luas	<i>Ceftolozane- tazobactam</i>	-	3 g IV setiap 8 jam
	<i>Ceftazidime- avibactam</i>	-	2,5 g IV setiap 8 jam
	<i>Ceftazidime</i>	90-150 mg/kg/hari IV	1-2 g IV setiap 8 jam
	<i>Cefepime</i>	100-150 mg/kg/hari IV	1-2 g IV setiap 6-8 jam
	<i>Ceftriaxone</i>	50-75 mg/kg/hari IV	1-2 g IV setiap hari
	<i>Cefotaxime</i>	150 mg/kg/hari IV	jam 1-2 g IV setiap 8 jam
<i>Macrolide/ alalida</i>	<i>Clarithromisin</i>	15 mg/kg/hari oral	0,5-1 g oral 1x sehari atau 2x sehari
	<i>Eritromysin</i>	30-50 mg/kg/hari IV atau oral	500 mg IV atau oral 6-8 jam
	<i>Azithromycin</i>	10 mg/kg 1x sehari atau 2x sehari (jika parenteral), selanjutnya 5 mg/kg/hari 2-5 IV atau oral	500 mg 1x sehari atau 2x sehari (jika parenteral) dan selanjutnya 250 mg/hari 2-5 IV atau oral
Terapi penunjang	<i>Vancomycin</i>	45-60 mg/kg/hari IV	15-20 mg/kg IV setiap 8-12 jam
	<i>Linezolid</i>	20-30 mg/kg/hari IV atau oral	600 mg IV atau oral setiap 8 jam atau 450 mg oral setiap 6 jam
	<i>Clindamycin</i>	30-40 mg/kg/hari IV atau oral	600 mg IV atau oral setiap 8 jam atau 450 mg oral setiap 6 jam

(Dipiro, 2020)

2.4 Metode Penelitian

Metode penelitian adalah serangkaian kegiatan yang mencari kebenaran dalam suatu studi penelitian. Metode penelitian dibuat berdasarkan suatu pemikiran yang dapat membentuk rumusan masalah sehingga terbentuknya hipotesis (Sahir,

2022). Suatu penelitian dapat dilakukan secara ekperimental ataupun non-eksperimental. Adapun yang termasuk dalam penelitian non-eksperimental yaitu penelitian survei, penelitian *historical*, dan observasional (Fauzi & *et al.*, 2022). Pada umumnya penelitian observasional di bidang kesehatan yang sering digunakan adalah *Cross-sectional*. *Cross-sectional* merupakan penelitian yang diteliti dalam satu waktu atau dalam waktu tertentu (Abduh *et al.*, 2022).

Pada pelaksanaan penelitian observasional yang dilakukan, pengumpulan data dapat dilakukan secara restrospektif ataupun prospektif. Restrospektif merupakan penelitian yang hasil paparan serta perkembangannya diambil dari data sebelumnya, sementara prospektif merupakan penelitian yang perkembangannya diambil hingga terapi selesai diberikan sehingga membutuhkan waktu yang lama dalam mengumpulkan data. Keuntungan menggunakan restrospektif yaitu data yang diperlukan sudah tersedia. Ketersediaan ini menjadikan desain retrospektif relatif lebih murah dan jangka penelitiannya lebih pendek, namun data yang didapatkan beresiko tidak lengkap (Abduh *et al.*, 2022).

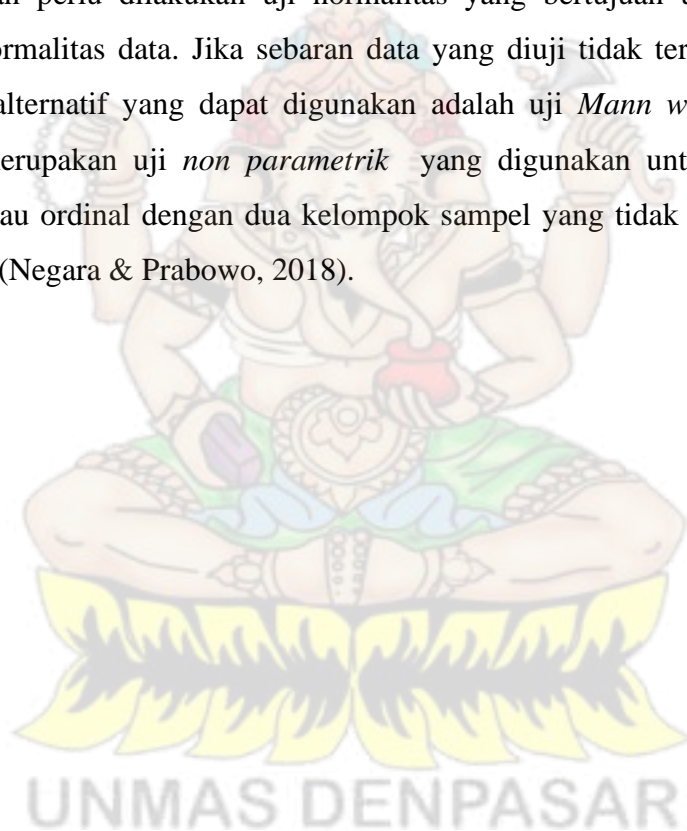
Teknik pengumpulan sampel dalam penelitian observasional dapat dilakukan dengan teknik *sampling* yang terdiri dari *probability* dan *non-probability*. Pada penentuan sampel dengan *probability* setiap populasi memiliki kesempatan atau peluang untuk menjadi sampel, sedangkan *non-probability sampling* setiap populasi tidak memiliki kesempatan ataupun peluang untuk dipilih menjadi sampel (Firmansyah & Dede, 2022). Dalam hal ini teknik *non-probability* lebih praktis digunakan dan mudah dilakukan dibandingkan dengan *probability sampling*. Pada *non-probability sampling* teknik yang banyak digunakan adalah *total sampling*, *total sampling* merupakan teknik pengambilan sampel dimana jumlah sampel sama dengan populasi (Suryanhi & M, 2020).

2.5 Analisis Statistik

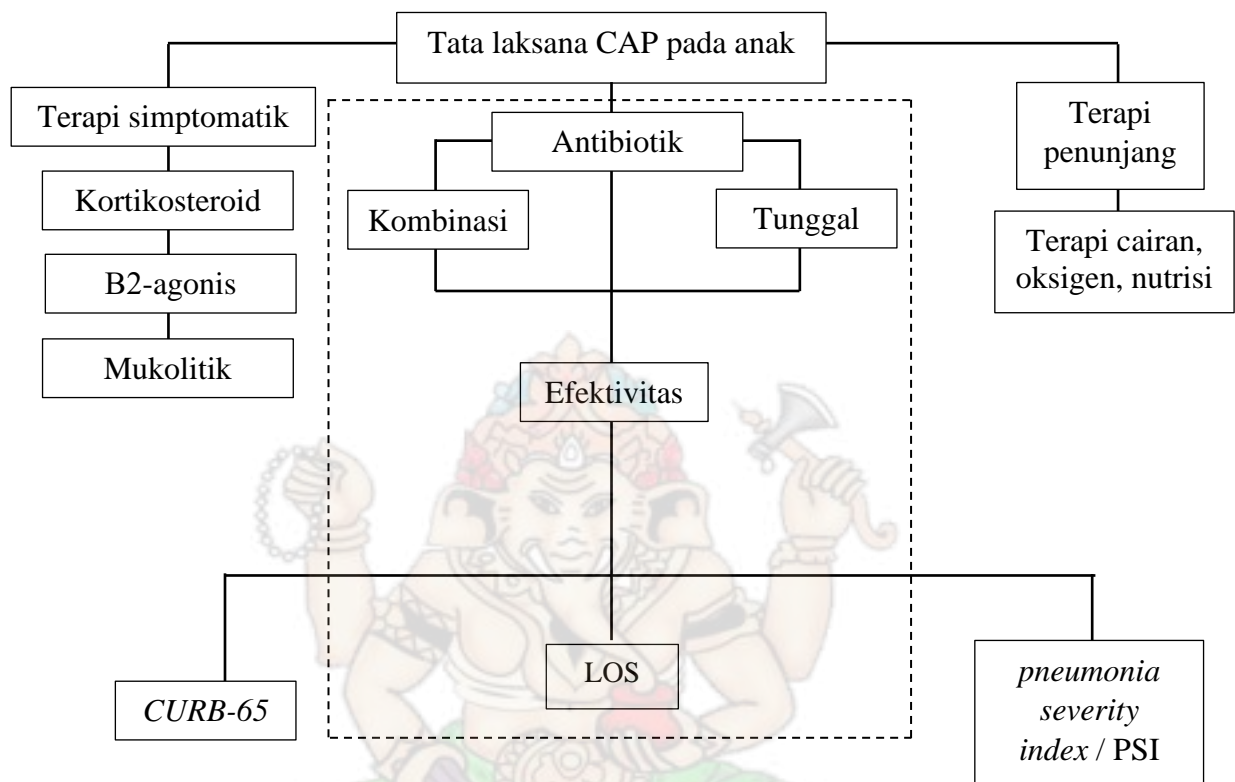
Analisis statistik merupakan rekapitulasi fakta dalam bentuk angka yang disusun dalam bentuk tabel atau diagram yang dapat menjelaskan masalah (Udin, 2021). Salah satu analisis statistik yang dapat digunakan adalah analisis bivariat. Analisis bivariat merupakan analisis yang digunakan untuk menganalisis hubungan dari dua variabel (Sarwono & Handayani, 2021). Pada analisis bivariat jenis data

(kategorik atau numerik) dapat mempengaruhi uji statistik yang akan digunakan (Heryana, 2023). Salah satu uji bivariat yang dapat dilakukan adalah uji komperatif yang dimana bertujuan untuk menguji dua atau lebih objek yang berbeda dibandingkan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan variabel diantara keduanya (Syah & Andrianto, 2022).

Uji t tidak bepasangan merupakan salah satu jenis pengujian pada analisis bivariat untuk melihat perbedaan antar variabel. Sebelum dilakukan uji t tidak berpasangan perlu dilakukan uji normalitas yang bertujuan untuk mengetahui sebaran normalitas data. Jika sebaran data yang diuji tidak terdistribusi normal, maka uji alternatif yang dapat digunakan adalah uji *Mann whitney*. Uji *Mann whitney* merupakan uji *non parametrik* yang digunakan untuk variabel skala nominal atau ordinal dengan dua kelompok sampel yang tidak berhubungan satu sama lain. (Negara & Prabowo, 2018).



2.6 Kerangka Konseptual



Skema Kerangka Konsep Gambar 2. 1

Keterangan :

 = Variabel yang diteliti

2.7 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah diduga terdapat perbedaan efektivitas antara terapi antibiotik tunggal dan kombinasi pada pasien CAP anak pada periode 2018 hingga 2020.