

EVALUASI RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK TERHADAP LUARAN PADA PASIEN ANAK PENDERITA PNEUMONIA

ANTIBIOTICS USE RATIONALITY EVALUATION IN CHILDREN WITH PNEUMONIA OUTCOMES

Yayuk Dwi Rahayu ¹⁾, Djoko Wahyono ¹⁾ dan Mustofa ²⁾

1) Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

2) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Pneumonia merupakan penyakit yang banyak membunuh anak usia dibawah 5 tahun dibanding penyakit lainnya di setiap negara di dunia. Diperkirakan hampir seperlima kematian anak di seluruh dunia, lebih kurang 2 juta anak balita, meninggal setiap tahun akibat pneumonia, sebagian besar terjadi di Afrika dan Asia Tenggara. Penemuan penderita pneumonia pada balita di Indonesia pada tahun 2011, sebanyak 168.019 penderita pneumonia balita usia dibawah 1 tahun dengan 10.770 balita menderita pneumonia berat dan sebanyak 312.014 penderita pneumonia balita usia 1 - 4 tahun dengan pneumonia berat sebanyak 10.797 balita. Pneumonia di RS Dr.R.Soetrasno Rembang termasuk dalam 10 besar penyakit rawat inap. Berdasarkan data tahun 2012 yang diperoleh dari bagian rekam medis RS Dr.R.Soetrasno Rembang, tercatat pasien yang dirawat inap karena pneumonia sebanyak 377 pasien, sebanyak 213 diantaranya (56,5%) merupakan pasien anak di bawah usia 14 tahun. Evaluasi penggunaan antibiotik pada anak dengan infeksi pneumonia di RS Dr.R.Soetrasno Rembang belum pernah dilakukan. Penelitian merupakan penelitian *cross-sectional* analitik dengan pengambilan data secara retrospektif berdasarkan data rekam medis pasien anak dengan infeksi pneumonia yang dirawat di bangsal anak RS Dr.R.Soetrasno Rembang periode Januari 2012 sampai Oktober 2012, dan menilai rasionalitasnya yang dievaluasi dengan Metode Gyssens serta *outcome* klinis yang dihasilkan setelah penggunaan antibiotik selama tiga hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik untuk terapi yang diberikan pertama kali kepada pasien anak penderita pneumonia di bangsal anak RS Dr.R.Soetrasno Rembang yang telah dievaluasi dengan metode Gyssens, diketahui sebanyak 49,7% penggunaannya rasional dan sebanyak 50,3% tidak rasional. Penggunaan antibiotik rasional memberikan *outcome* klinis (suhu, laju pernafasan, retraksi, angka leukosit dan neutofil segmen) yang lebih baik secara signifikan dibanding penggunaan antibiotik yang tidak rasional.

Kata kunci: pneumonia anak, antibiotik, rasionalitas terapi, metode Gyssens

ABSTRACT

Pneumonia disease kills more childrens under 5 years old than any other disease in every country throughout the world. Estimated nearly one-fifth of children's cause of death worldwide, approximately 2 million childrens under 5 years old die every year from pneumonia, mostly in Africa and Asia. From the children with pneumonia reported case data in Indonesia by 2011, about 168.019 infant under 1 years old cases pneumonia with 10.770 infant under 1 years old suffer from severe pneumonia, and 312.014 toddler from 1-4 years old cases suffer from pneumonia with 10.797 among them suffer from severe pneumonia. Pneumonia in the DR. R. Soetrasno Rembang Hospital listed in top 10 cause of hospitalizations disease. Based on data of DR. R. Soetrasno Rembang Hospital's medical records from 2012, two hundred and seventy-seven patients with pneumonia hospitalized. Two hundred and thirteen of them (56,5%) are children under 14 years old. The use of antibiotics evaluation in children with pneumonia at DR. R. Soetrasno Rembang has never been performed. This study was an analytical cross sectional study with retrospective data based on pediatrics medical record of patients with pneumonia whom admitted to the pediatrics wards in DR. R. Soetrasno Rembang Hospital from January 2012 to October 2012, and were assesed its rationality using Gyssen method and assesed its clinical outcomes results after using antibiotics for 3 days. The results showed that the use of antibiotics therapy given for the first time to patients with pneumonia in DR. R. Soetrasno Rembang Hospital pediatrics wards has been evaluated using Gyssen methods, 49,7% were rational and 50,3% were irrational. Rational use of antibiotics gives better clinical outcomes significantly (temperature, respiratory rate, retractions, leukocyte number, and segmental neutrophyl counts) than irrational use of antibiotics.

Keywords: children pneumonia, antibiotics, therapuetic rationality, Gyssen method

PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan penyakit yang banyak membunuh anak usia di bawah 5 tahun dibanding penyakit lainnya di setiap

negara di dunia. Pada tahun 2004, sekitar 17% kematian anak usia di bawah 5 tahun karena pneumonia.

Korespondensi:

Yayuk Dwi Rahayu

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Jl. Kesehatan no.1, Sekip Utara, Yogyakarta.

Diperkirakan 9 juta kematian anak pada tahun 2007, sekitar 20% atau 1,8 juta kematian anak tersebut disebabkan karena pneumonia (Qazi *et al.*, 2008). Diperkirakan hampir seperlima kematian anak di seluruh dunia, lebih kurang 2 juta anak balita, meninggal setiap tahun akibat pneumonia, sebagian besar terjadi di Afrika dan Asia Tenggara (Rahajoe *et al.*, 2013). Penemuan penderita pneumonia pada balita di Indonesia pada tahun 2011, sebanyak 168.019 penderita pneumonia balita usia dibawah 1 tahun dengan 10.770 balita menderita pneumonia berat dan sebanyak 312.014 penderita pneumonia balita usia 1 – 4 tahun dengan pneumonia berat sebanyak 10.797 balita (Kementerian Kesehatan, 2012).

Rumah Sakit Dr. R. Soetrasno Rembang merupakan salah satu rumah sakit rujukan tingkat kabupaten di Jawa Tengah bagian timur. Pneumonia di RS Dr.R.Soetrasno Rembang termasuk dalam 10 besar penyakit rawat inap. Evaluasi penggunaan antibiotik pada anak dengan infeksi pneumonia di RS Dr.R.Soetrasno Rembang belum pernah dilakukan. Penelitian ini dilakukan untuk melihat rasionalitas penggunaan antibiotik pada anak dengan infeksi pneumonia di RS Dr.R.Soetrasno Rembang.

Dampak negatif dari penggunaan antibiotik yang tidak rasional adalah munculnya kuman- kuman kebal antibiotik (resisten). Resistensi dijumpai pada *Pneumococcus* semakin meningkat sepuluh tahun terakhir, khususnya terhadap penisilin. Kegagalan terapi dimungkinkan oleh bakteri yang resisten khususnya terhadap derivat penisilin, atau gagal mengidentifikasi bakteri penyebab pneumonia (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005). Dalam menangani infeksi berat pada anak seperti pneumonia, terdapat beberapa masalah yang perlu mendapat perhatian, antara lain pengobatan awal yang diberikan hanya secara empiris, maka kemungkinan dilakukan

penggantian antibiotik sangat besar, pemberian obat lebih dari 1 jenis (*multiple drug therapy*) akan menimbulkan masalah peningkatan biaya pengobatan, mempertinggi risiko terjadinya efek samping dan memudahkan proses resistensi, pemberian obat kadang- kadang mengalami hambatan karena vena untuk pemberian obat secara parenteral sulit dicari atau karena adanya inkomptabilitas antar obat (Soedarmo *et al.*, 2012).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian cross-sectional analitik dengan pengambilan data secara retrospektif berdasarkan data rekam medis di RS Dr.R.Soetrasno Rembang. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dievaluasi rasionalitas penggunaan antibiotiknya dengan menggunakan Metode Gyssens, kemudian dicatat outcome terapinya. Penggunaan antibiotik yang dievaluasi yaitu regimen antibiotik yang pertama kali diberikan kepada pasien pada saat dirawat. Untuk selanjutnya dibandingkan antara data klinis dan laboratorium setelah terapi antibiotik empiris diberikan selama 3 hari.

Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu penggunaan antibiotik, variabel tergantung berupa *clinical outcome* (perubahan suhu, laju pernafasan/RR, retraksi, angka leukosit, neutrofil segmen). Untuk melihat hubungan antara penggunaan antibiotik yang rasional dengan yang tidak rasional terhadap *outcome* klinis dilakukan analisa statistika uji Chi-square dengan interval kepercayaan (CI) sebesar 95% ($\alpha=5\%$) menggunakan program SPSS untuk Windows versi 20.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik dasar subyek penelitian diperoleh melalui analisa deskriptif.

Tabel I. Karakteristik pasien pneumonia anak dengan pneumonia yang memenuhi kriteria inklusi.

Karakteristik	Jumlah (n=91)	Persentase (%) Kelompok
usia		
0 – 2 bulan	21	23,1
2 – 12 bulan	41	45,1
1 – 5 tahun	24	26,4
5 –15 tahun	5	5,5
Jenis kelamin		
Laki-laki	55	60,4
Perempuan	36	39,6
Lama penggunaan antibiotik empiris		
3 – 5 hari	73	80,2
6 – 10 hari	16	17,6
11 –15 hari	2	2,2
Lama dirawat		
3 – 5 hari	44	48,4
6 – 10 hari	39	42,9
11 – 15 hari	7	7,7
>15 hari	1	1,1

Data ini sesuai dengan data epidemiologi dari *British Thoracic Society* (BTS) yang menyebutkan pneumonia pada anak-anak di bawah usia 5 tahun sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (*British Thoracic Society Standards of Care Committee, 2002; Harris et al., 2011*). Mekanisme atau penyebab mengapa terjadi perbedaan pada jenis kelamin tersebut belum diketahui. Dari Tabel I, data distribusi pasien anak berdasarkan kelompok usia diketahui jumlah pasien anak usia 2-12 bulan menunjukkan persentase terbesar yaitu 45,1% (41 pasien anak), diikuti berturut-turut usia 1-5 tahun 26,4% (24 pasien anak), usia 0-2 bulan 23,1% (21 pasien anak), dan usia di atas 5 tahun 5,5% (5 pasien anak). Data ini juga sesuai dengan data epidemiologi dari BTS dan profil data kesehatan Indonesia yang menyebutkan insiden pneumonia pada anak usia di bawah 5 tahun lebih besar daripada usia 5-14 tahun (*British Thoracic Society Standards of Care Committee, 2002; Kemenkes RI, 2012*). Lama penggunaan antibiotik yang pertama kali diberikan kepada pasien

(pemberian antibiotik empiris) sebagian besar selama 3-5 hari (80,2%), dan lama pasien anak dirawat sebanyak 48,4% selama 3-5 hari. Penelitian ini dilakukan secara retrospektif dan data hanya diperoleh dari rekam medis, tidak ada penggunaan antibiotik yang termasuk dalam kategori 1 karena waktu pemberian antibiotik dianggap sudah tepat. Semua data pasien sudah ada indikasi untuk diberikan antibiotik karena didiagnosa infeksi pneumonia, sehingga tidak ada penggunaan antibiotik yang termasuk dalam kategori 5.

Permasalahan ketidaktepatan penggunaan antibiotik yang paling banyak berkaitan dengan dosis dan interval pemberian antibiotik (kategori 2), yaitu sebanyak 50 regimen antibiotik (31,1%). Secara umum klinisi telah melakukan penyesuaian dosis dengan berat badan anak, namun masih ada kasus ketidaktepatan dosis dan interval yang terjadi. Pemberian dosis antibiotik yang tidak tepat (terutama dosis yang kurang), dapat menyebabkan terjadinya kegagalan terapi (*Gunawan et al., 2012*).

Tabel II. Sebaran penggunaan antibiotik dan kategorinya.

Regimen Antibiotik	Kategori Gyssens						Jumlah	Persentase (%)	
	0	1	2	3	4	5			
Amikasin	0	0	0	0	0	1	0	1	0,6
Ampisilin	16	0	12	7	0	0	0	35	21,7
Sefotaksim	23	0	17	8	0	0	0	48	29,8
Seftriakson	4	0	2	2	0	0	0	8	5,0
Kloramfenikol	17	0	12	10	0	0	0	39	24,2
Gentamisin	20	0	7	3	0	0	30	18,6	
Jumlah	80	0	50	30	1	0	161		
Persentase (%)	49,7	0,0	31,1	18,6	0,6	0,0		100,0	

Ketidaktepatan penggunaan antibiotik berikutnya berkaitan dengan pemberian antibiotik yang terlalu lama (kategori 3), yaitu sebanyak 30 regimen antibiotik (18,6%). Respon pasien terhadap antibiotik sebaiknya dievaluasi setelah tiga hari pemberian antibiotik tersebut, bila antibiotik yang diberikan tidak memberikan respon maka harus dievaluasi mengenai kemungkinan komplikasi, sumber infeksi lain, atau resisten terhadap antibiotik (Soedarmo *et al.*, 2012).

Terapi awal antibiotik pada Community Acquired Pneumonia (CAP) anak diberikan selama lima hari apabila setelah tiga hari dievaluasi penggunaan antibiotik memberikan respon yang baik (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2009). Belum ada data yang menegaskan mengenai durasi pemberian antibiotik, namun sebagian besar merekomendasikan terapi selama lima hari untuk pneumonia yang tidak komplikasi (Zar *et al.*, 2005).

Banyak terjadi salah pengertian tentang durasi pemberian antibiotik, sebagian besar klinisi maupun farmasis beranggapan bahwa pemberian antibiotik dengan durasi yang lebih lama lebih baik daripada pemberian antibiotik dengan durasi yang singkat (Van Der Meer dan Gyssens, 2001). Dari Tabel I, terdapat satu regimen antibiotik yang berkaitan dengan ketidaktepatan dalam pemilihan antibiotik (kategori 4), yaitu pemberian amikasin yang harganya lebih mahal dibandingkan dengan gentamisin yang masih berada dalam golongan antibiotik yang sama (aminoglikosida).

Menurut restriksi penggunaan obat yang terdapat di dalam DPHO Askes penggunaan amikasin hanya untuk kasus yang sudah resisten dengan gentamisin. Amikasin secara klinis lebih efektif karena lebih resisten terhadap berbagai enzim yang dapat merusak aminoglikosida lain seperti gentamisin, tidak ada resistensi silang antara amikasin dan streptomisin (Gunawan *et al.*, 2012).

Tabel III. Hasil analisa penggunaan antibiotik pada pasien yang rasional dan tidak rasional terhadap lama rawat.

Lama rawat	Rasional (n=43)		Tidak Rasional (n=48)		P	OR	95% CI
	n	%	n	%			
3-5 hari	27	62,8	17	35,4	0,009	3,08	1,31 – 7,24
>5 hari	16	32,2	31	64,6			

Dalam evaluasi ini, lama rawat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu pasien anak yang dirawat selama 3-5 hari dan pasien anak yang dirawat lebih dari 5 hari, selanjutnya dianalisa menggunakan uji *Chi-square* dengan interval kepercayaan (CI) sebesar 95% ($\alpha=5\%$), hasil analisa dapat dilihat pada Tabel III.

Dari Tabel III, terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan antibiotik yang rasional dengan lama pasien dirawat dengan nilai $p < 0,05$. Pada kelompok penggunaan antibiotik rasional sebanyak 27 pasien anak (62,8%) dirawat selama 3-5 hari dan sebanyak 16 pasien anak (32,2%) dirawat lebih dari 5 hari, sedangkan pada kelompok penggunaan antibiotik yang tidak rasional sebanyak 17 pasien anak (35,4%) dirawat selama 3-5 hari dan sebanyak 31 pasien anak (64,6%) dirawat lebih dari 5 hari. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat menyebabkan pasien dirawat lebih dari 5 hari sebanyak 3,08 kali dibandingkan penggunaan antibiotik yang rasional ($p=0,009$; OR=3,08; 95% CI 1,31-7,24), hasil dari 95% CI nya juga tidak melewati angka satu, sehingga hubungan ini bermakna. Hasil analisa rasionalitas penggunaan antibiotik yang dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-square* dapat dilihat pada Tabel IV. Secara keseluruhan signifikan terdapat hubungan

antara rasionalitas penggunaan antibiotik dengan perbaikan parameter klinis (luaran terapi), dengan nilai $p < 0,05$ untuk semua parameter klinis. Parameter klinis yang pertama yaitu suhu badan anak, suhu badan pasien anak dikatakan normal apabila berkisar dari $36^{\circ}\text{C} - 37,5^{\circ}\text{C}$, diluar dari rentang tersebut dikatakan tidak normal.

Penggunaan antibiotik yang rasional menghasilkan suhu badan normal sebesar 95,3%, sedangkan penggunaan antibiotik yang tidak rasional menghasilkan suhu badan normal sebesar 50,0%. Penggunaan antibiotik yang rasional signifikan berpengaruh terhadap perubahan suhu badan pasien anak menjadi normal sebesar 20,50 kali dibandingkan dengan penggunaan antibiotik yang tidak rasional ($p=0,001$; OR=20,50; 95% CI 4,45-94,48), hasil dari 95% CI nya juga tidak melewati angka 1, sehingga hubungan ini bermakna.

Laju pernafasan atau *Respiratory Rate* (RR) merupakan parameter klinis yang kedua, diukur dengan menghitung frekuensi nafas selama satu menit penuh, nilai RR normal berbeda-beda menurut kelompok usia anak. Anak usia 0-2 bulan nilai RR normal 25-60 nafas/menit, anak usia 2-12 bulan nilai RR normal 25-50 nafas/menit, anak usia 1-5 tahun nilai RR normal 20-40 nafas/menit, dan anak usia di atas 5 tahun nilai RR normal 16

Tabel IV. Hasil analisa penggunaan antibiotik pada pasien yang rasional dan tidak rasional terhadap outcome klinis setelah 72 jam penggunaan antibiotik.

Outcome klinis	Rasional		Tidak Rasional		p	OR	95% CI
	n	%	n	%			
Suhu							
Normal	41	95,3	24	50,0	0,001	20,50	4,45 - 94,48
Tidak	2	4,7	24	50,0			
Laju pernafasan (RR)							
Normal	39	90,7	22	45,8	0,001	11,52	3,56 - 37,32
Tidak	4	9,3	26	54,2			
Retraksi							
Tidak ada	39	90,7	9	18,8	0,001	42,25	12,00 - 148,75
Ada	4	9,3	39	81,2			
Angka leukosit							
Normal	34	79,1	4	8,3	0,001	41,56	11,79 - 146,49
Tidak	9	20,9	44	91,7			
Neutrofil segmen							
Normal	41	95,3	22	45,8	0,001	24,23	5,25 - 111,74
Tidak	2	4,7	26	54,2			

nafas/menit (Bradley *et al.*, 2011; Taketomo *et al.*, 2012). Penggunaan antibiotik yang rasional menghasilkan RR normal sebesar 90,7%, sedangkan penggunaan antibiotik yang tidak rasional menghasilkan RR normal sebesar 45,8%. Penggunaan antibiotik yang rasional signifikan berpengaruh terhadap perbaikan laju pernafasan (RR) pasien anak sebesar 11,52 kali dibandingkan dengan penggunaan antibiotik yang tidak rasional ($p=0,001$; $OR=11,52$; 95% CI 3,56- 37,32), hasil dari 95% CI nya juga tidak melewati angka 1, sehingga hubungan ini bermakna.

Parameter klinis yang ketiga yaitu retraksi atau tarikan dinding dada ke dalam (chest wall indrawing). Retraksi dapat dilihat pada saat anak menarik nafas, jika terdapat retraksi berarti anak berusaha keras untuk mengambil nafas. Penggunaan antibiotik yang rasional tidak memperlihatkan adanya retraksi sebesar 90,7%, sedangkan penggunaan antibiotik yang tidak rasional tidak memperlihatkan adanya retraksi sebesar 18,8%. Penggunaan antibiotik yang rasional signifikan berpengaruh terhadap tidak adanya retraksi 42,25 kalinya dibanding penggunaan antibiotik yang tidak rasional ($p=0,001$; $OR=42,25$; 95% CI 12,00-148,75), karena nilai 95% CI tidak

melewati angka 1, maka hubungan ini bermakna.

Parameter klinis yang keempat yaitu angka leukosit, dapat dilihat dari pemeriksaan darah. Menurut standar pemeriksaan laboratorium di RS Dr.R.Soetrasno Rembang, angka leukosit normal berada dalam rentang 5,5.10³-8,0.10³ /mm³. Penggunaan antibiotik yang rasional nilai angka leukosit normal sebesar 79,1%, sedangkan penggunaan antibiotik yang tidak rasional nilai angka leukosit normal sebesar 8,3%. Penggunaan antibiotik yang rasional pada pasien anak dengan infeksi pneumonia signifikan berpengaruh terhadap perubahan angka leukosit menjadi normal sebesar 41,56 kali daripada pada penggunaan antibiotik yang tidak rasional ($p=0,001$; $OR=41,56$; 95% CI 11,79-146,49), hubungan ini bermakna karena 95% CI tidak melewati angka 1.

Parameter klinis yang terakhir yaitu neutrofil segmen, dapat dilihat dari pemeriksaan darah (hitung jenis). Menurut standar pemeriksaan laboratorium di RS Dr.R.Soetrasno Rembang, nilai neutrofil segmen normal berada dalam rentang 17,0%-60,0%. Penggunaan antibiotik yang rasional nilai neutrofil segmen normal

sebesar 95,3%, sedangkan penggunaan antibiotik yang tidak rasional nilai neutrofil segmen normal sebesar 45,8%. Penggunaan antibiotik yang rasional pada pasien anak dengan infeksi pneumonia signifikan berpengaruh terhadap perubahan persentase neutrofil segmen menjadi normal sebesar 24,23 kali daripada pada penggunaan antibiotik yang tidak rasional ($p=0,001$; $OR=24,23$; 95% CI 5,25-111,74). hubungan ini bermakna karena 95% CI tidak melewati angka 1.

KESIMPULAN

Penggunaan antibiotik untuk terapi yang diberikan pertama kali kepada pasien anak penderita pneumonia di bangsal anak RS Dr.R.Soetrasno Rembang yang telah dievaluasi dengan metode Gyssens, diketahui sebanyak 49,7% penggunaannya rasional dan sebanyak 50,3% tidak rasional. Penggunaan antibiotik rasional yang diberikan selama tiga hari kepada pasien anak penderita pneumonia di bangsal anak RS Dr.R.Soetrasno Rembang memberikan outcome klinis (suhu, laju pernafasan, retraksi, angka leukosit dan neutofil segmen) yang lebih baik secara signifikan dibanding penggunaan antibiotik yang tidak rasional ($p < 0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

Bradley, J.S., Byington, C.L., Shah, S.S., Alverson, B., Carter, E.R., Harrison, C., *et al.*, 2011, Executive Summary: The Management of Community- Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, **53**: 617-630.

British Thoracic Society Standards of Care Committee, 2002, British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood, *Thorax*, **57 (1)**: i1-24.

Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005, *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Infeksi Saluran Pernafasan*, Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, DepKes RI, Jakarta.

Gunawan, S.G., Setiabudy, R., Nafrialdi, dan Elysabeth, 2012, *Farmakologi dan Terapi*, 5th Ed. Badan Penerbit FKUI, Jakarta.

Harris, M., Clark, J., Coote, N., Fletcher, P., Harnden, A., McKean, M., *et al.*, 2011, British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Children: Update 2011, *Thorax*, **66 (2)**: ii1-23.

IDAI, 2009, *Pedoman Pelayanan Medis*, Ikatan Dokter Anak Indonesia, Jakarta.

KemenKes, R.I., 2012, *Profil Data Kesehatan Indonesia Tahun 2011*, Jakarta.

Qazi, S., Weber, M., Boschi-Pinto, C., dan Cherian, T., 2008. Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia (GAPP), WHO, Swiss.

Rahajoe, N.N., Supriyatno, B., Setyanto, 2013, *Buku Ajar Respirologi Anak*, Badan Penerbit IDAI, Jakarta.

Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., Satari, 2012, *Buku Ajar Infeksi dan Pediatri Tropis*, Badan Penerbit IDAI, Jakarta.

Taketomo, C.K., Hodding, J.H., Kraus, D.M., 2012, *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook: A Comprehensive Resource for All Clinicians Treating Pediatric and Neonatal Patients*, Lexi-Comp Incorporated.

Van Der Meer, J. W. M., Gyssens, I. C., 2001, Quality of Antimicrobial Drug Prescription in Hospital, *Clinical Microbiology and Infection*, **7**: 12-15.

Zar, H.J., Jeena, P., Argent, A., Gie, R., Madhi, S.A., 2005, Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in childhood--South African Thoracic Society Guidelines, **95**: 977-981, 984-990.