

**KHASIAT PEMBERIAN PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN  
PADA PNEUMONIA BERAT ANAK**

***EFFICACY OF PROBIOTICS AS AN ADJUNCT THERAPY IN  
CHILDREN WITH SEVERE PNEUMONIA***



**OLEH**

**ELIS NUR BAETI  
NOMOR POKOK : P1507205034**

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER  
SPECIALIS TERPADU (*COMBINED DEGREE*)  
BIDANG ILMU KESEHATAN ANAK  
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2010**

**KHASIAT PEMBERIAN PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN  
PADA PNEUMONIA BERAT ANAK**

***EFFICACY OF PROBIOTICS AS AN ADJUNCT THERAPY IN  
CHILDREN WITH SEVERE PNEUMONIA***



**TESIS  
SEBAGAI SALAH SATU PERSYARATAN PENYELESAIAN PENDIDIKAN  
MAGISTER DAN DOKTER SPESIALIS ILMU KESEHATAN ANAK**

**OLEH**

**ELIS NUR BAETI  
NOMOR POKOK : P1507205034**

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER  
SPESIALIS TERPADU (*COMBINED DEGREE*)  
BIDANG ILMU KESEHATAN ANAK  
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2010**

**KHASIAT PEMBERIAN PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN  
PADA PNEUMONIA BERAT ANAK**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

Elis Nur Baeti

Kepada

**PROGRAM PASCA SARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2010**

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1. Latar Belakang Masalah

Pneumonia adalah salah satu dari beberapa infeksi saluran pernapasan bawah pada anak ( Atkuri, 2006 ). Di seluruh dunia pneumonia secara signifikan menyebabkan kesakitan, rawat inap dan kematian ( Sinave, 2004 )

*WHO's Global Burden of Disease 2000 Project* melaporkan bahwa infeksi saluran pernapasan bawah merupakan penyebab kematian nomor dua pada anak di bawah usia 5 tahun ( ± 2,1 juta (19,6%) ) ( Atkuri, 2006 ). Sebelum adanya imunisasi pneumokokus di Amerika Serikat, *S pneumonia* menyebabkan 500.000 kasus pneumonia, 60.000 kasus bakteremia, 3000 kasus meningitis, dan 200 anak meninggal setiap tahun ( Durbin, 2004 ). Menurut survei kesehatan nasional ( SKN ) 2001, 27,6% kematian bayi dan 22,8% kematian balita di Indonesia disebabkan oleh penyakit saluran pernapasan, terutama pneumonia ( Mardjanis, 2008 ).

Pneumonia adalah inflamasi yang mengenai parenkim paru. Sebagian besar disebabkan oleh mikroorganisme ( virus/bakteri ) dan sebagian kecil disebabkan oleh hal lain (aspirasi, radiasi, dll.) ( Mardjanis, 2008 ). Umumnya

pneumonia dapat ditemukan pada anak-anak usia 2 bulan sampai 5 tahun. Sebagian besar pneumonia pada anak disebabkan oleh virus. Virus utama adalah *Respiratory Syncytial Virus* ( RSV ), *Parainfluenza virus*, *Influenza virus*, *Adenovirus*. Sebelas persen kasus pneumonia disebabkan oleh bakteri. *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenza* adalah bakteri yang paling sering diisolasi ( Organisasi Kesehatan Sedunia, 1990 ).

*Streptococcus pneumonia* tidak selalu patogen. Bakteri ini merupakan flora normal saluran pernapasan atas dan dapat membentuk koloni di nasofaring untuk beberapa waktu pada anak yang sehat kemudian menyebar orang per orang melalui *droplet*. Akan tetapi bakteri ini juga dapat menyebabkan hal yang serius, yaitu penyakit yang dapat mengancam jiwa seperti pneumonia pneumokokus, sepsis pneumokokus dan meningitis pneumokokus ( Durbin, 2004, McIntosh, 2006 ).

Oleh karena angka kesakitan, rawat inap dan kematian cukup signifikan maka perlu diberikan pengobatan segera mungkin untuk mempercepat proses penyembuhan dan mencegah komplikasi atau kematian. Dengan demikian **penting** dilakukan penelitian tentang pneumonia terutama dalam hal yang berkaitan dengan penanganan penyakit secara dini yang bertujuan untuk menurunkan angka kematian.

Pasien dengan gangguan sistem imun sangat rentan terhadap pneumonia ( Correa dan Starke, 1998., Simon, 2005., Underwood, 2003 ). Dalam hal ini pneumonia terjadi tidak secara langsung, tapi terjadi perubahan

lapisan mukosa paru, yang mempermudah tumbuhnya bakteri ( Simon, 2005 ). Mikroorganisme yang masuk akan difagositosis oleh makrofag alveolar. Jika diserang organisme virulen, makrofag alveolar dan lekosit *polymorphonuclear* (PMN) tidak dapat mengatasinya, sistem pertahanan tubuh komplemen ikut berperan, sehingga menimbulkan respons inflamasi. Imunitas seluler merupakan mekanisme pertahanan tubuh yang memperkuat fagositosis ( Underwood, 2003 ).

Mikrobiota usus dapat mempengaruhi sistem imun mukosa dan sistem imun sistemik. Pemberian *Lactobacillus casei* pada tikus secara oral dapat meningkatkan aktivitas fagosit dan respon imun ( Soegijanto, 2002 ). *Lactobacillus* dapat merangsang timbulnya sel *Natural Killer* ( NK ) dan sistem pertahanan lain, sistem imunitas yang dilibatkan adalah interferon gamma. Probiotik mempunyai kemampuan memproduksi antibakterial yang terdiri dari asam laktat, peroksida, bakteriosin, nisin, asam organik, mikrosin, reuterin, asam lemak volatil dan ion hidrogen, serta kemampuan proteolitik pada *Lactobacillus plantarum* untuk degradasi protein sehingga dapat memecah virus. Probiotik dapat meningkatkan sistem imun baik sistem imun seluler maupun humoral yang berperan dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap antigen ( Soegijanto, 2002, Sazawal,dkk, 2004 ).

Penelitian tentang probiotik telah banyak dilakukan khususnya penelitian tentang manfaat probiotik terhadap saluran cerna dan penelitian-penelitian tersebut membuktikan adanya manfaat pemberian probiotik

terhadap saluran cerna. Penelitian tentang manfaat probiotik pada saluran pernapasan masih terbatas dan memberikan hasil yang kontroversial khususnya pemberian probiotik pada anak-anak penderita pneumonia.

Hasil penelitian di Swedia terhadap pekerja dewasa sehat yang diberikan *Lactobacillus reuteri* atau plasebo secara randomisasi selama 80 hari, sebanyak 26,4% pada grup plasebo menderita sakit pada periode ini dibandingkan pada grup probiotik hanya 10,6%. Penyakit yang diteliti hanya penyakit yang berhubungan dengan saluran pernapasan dan atau saluran pencernaan, sehingga dikatakan pemberian probiotik dapat meningkatkan sistem imun mereka ( Tubelius, dkk., 2005 )

Penelitian pada anak usia 3 – 5 tahun yang diberi *Lactobacillus acidophillus* dan *Bifidobacterium animalis* selama 6 bulan, didapatkan hasil bahwa anak yang mengonsumsi probiotik mengalami penurunan kejadian dan lama demam dibandingkan plasebo. Probiotik yang digunakan adalah *Lactobacillus acidophillus* dan *Bifidobacterium animalis*, sedangkan gabungan kedua probiotik lebih baik dibandingkan *Lactobacillus acidophillus* saja, yaitu dapat menurunkan kejadian demam hingga 72,7% ( Gregory, dkk., 2009 ).

Beberapa penelitian sejenis telah dilakukan pada orang dewasa dengan menggunakan *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Penelitian lain pada orang dewasa yang mengonsumsi *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* didapatkan hasil bahwa probiotik tidak berperan terhadap kejadian *common*

*cold*, akan tetapi berperan dalam hal menurunkan beratnya gejala dan mempersingkat lamanya sakit (Vrese, dkk, 2006).

Atas dasar uraian tersebut **perlu** dilakukan penelitian untuk membuktikan adanya pengaruh pemberian probiotik terhadap proses penyembuhan pneumonia pada anak. Dengan harapan dapat mempercepat penyembuhan, mencegah komplikasi serta mengurangi angka kematian. Di Sulawesi Selatan penelitian tentang probiotik baru dilakukan pada penderita diare, sedangkan pada penderita pneumonia belum pernah dilakukan.

## **I.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Apakah probiotik mempunyai khasiat klinik pada pneumonia berat anak dalam hal mempercepat menghilangnya demam, perbaikan frekuensi pernapasan per menit, menghilangnya retraksi subkostal dan ronki nyaring ?

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1. Tujuan Umum**

Menilai khasiat klinik pemberian probiotik sebagai terapi tambahan pada pneumonia berat anak.

### **I.3.2. Tujuan Khusus**

- a. Membandingkan lama pencapaian menghilangnya demam antara kelompok pneumonia berat anak yang diberi pengobatan standar dan probiotik dengan kelompok pneumonia berat anak yang diberi pengobatan standar dan plasebo.
- b. Membandingkan lama pencapaian menghilangnya napas cepat antara kelompok pneumonia berat anak yang diberi pengobatan standar dan probiotik dengan kelompok pneumonia berat anak yang diberi pengobatan standar dan plasebo.
- c. Membandingkan lama pencapaian menghilangnya retraksi subkostal antara kelompok pneumonia berat anak yang diberi pengobatan standar dan probiotik dengan kelompok pneumonia berat anak yang diberi pengobatan standar dan plasebo.
- d. Membandingkan lama pencapaian menghilangnya ronki nyaring antara kelompok pneumonia berat anak yang diberi pengobatan standar dan probiotik dengan kelompok pneumonia berat anak yang diberi pengobatan standar dan plasebo.

### **I.4. Hipotesis Penelitian**

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Lamanya pencapaian menghilangnya demam pada kelompok pneumonia berat anak yang mendapat pengobatan standar dan probiotik lebih cepat dibandingkan kelompok pneumonia berat anak yang mendapat pengobatan standar dan plasebo.
2. Lamanya pencapaian menghilangnya napas cepat pada kelompok pneumonia anak yang mendapat pengobatan standar dan probiotik lebih cepat dibandingkan kelompok pneumonia berat anak yang mendapat pengobatan standar dan plasebo.
3. Lamanya pencapaian menghilangnya retraksi subkostal pada kelompok pneumonia anak yang mendapat pengobatan standar dan probiotik lebih cepat dibandingkan kelompok pneumonia berat anak yang mendapat pengobatan standar dan plasebo.
4. Lamanya pencapaian menghilangnya ronki nyaring pada kelompok pneumonia berat anak yang mendapat pengobatan standar dan probiotik lebih cepat dibandingkan kelompok pneumonia berat anak yang mendapat pengobatan standar dan plasebo.

#### **I.5. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat sebagai berikut :

1. Memberi informasi ilmiah tentang khasiat klinik pemberian probiotik dalam hal memperpendek lama hilangnya demam, lamanya pencapaian menghilangnya napas cepat, lamanya pencapaian

menghilangnya retraksi subkostal dan hilangnya ronki nyaring pada pneumonia berat anak.

2. Menjadi bahan pertimbangan dalam penanganan pneumonia berat anak sehingga dapat dicapai efektivitas dan efisiensi pengobatan.
3. Memberi sumbangan ilmiah sebagai data dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya tentang peranan probiotik pada infeksi saluran pernapasan lainnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1. Probiotik**

##### **II.1.1. Definisi**

Probiotik adalah mikroorganisme hidup dalam makanan atau suplemen yang dapat memperbaiki keseimbangan mikroflora usus dan memiliki efek yang menguntungkan pada pejamu, tubuh manusia (NICUS).

Probiotik adalah mikroorganisme hidup nonpatogen yang berkoloni di usus dan dapat menyebabkan perubahan mikroflora usus dan mempengaruhi aktivitas metabolik dengan hasil yang menguntungkan bagi pejamu ( Weizman, dkk., 2005 ).

Kriteria mikroorganisme yang masuk dalam grup probiotik adalah ( Tomasik dan Tomasik, 2003, Suraatmaja, 2005 ) :

1. Memberikan pengaruh yang bermanfaat terhadap pejamu.
2. Tidak patogen dan tidak toksik.
3. Mengandung sejumlah besar sel-sel hidup.
4. Tahan terhadap asam lambung dan empedu.
5. Tetap hidup selama penyimpanan dan penggunaan.
6. Mampu berkolonisasi dalam saluran cerna.

7. Berasal dari manusia.

### **II.1.2. Mekanisme Kerja Probiotik**

Setiap makanan yang dikonsumsi manusia akan dicerna mulai dari lambung dengan bantuan asam lambung lalu diserap ke usus halus dan usus besar. Dalam usus besar bakteri “baik” seperti *Bifidobacteria* dan *Lactobacillus* akan menghambat bakteri “jahat” seperti *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium* dan beberapa bakteri *Coli*. Agar tubuh tetap sehat diupayakan populasi bakteri yang menguntungkan lebih dominan dibanding bakteri yang merugikan ( Republika, 2004 ).

Pada saluran cerna manusia probiotik menginduksi kolonisasi dan dapat tumbuh secara *insitu* di lambung, duodenum dan ileum. Pada epitel ileum manusia, mikroorganisme ini dapat menginduksi aktivitas imunomodulator, termasuk pengambilan CD4+ T *Helper cells*. Probiotik menginduksi sistem imun, produksi musin, *down regulation* dari respon inflamasi, sekresi bahan antimikroba, pengaturan permeabilitas usus, mencegah perlekatan bakteri patogen pada mukosa, stimulasi produksi imunoglobulin dan mekanisme probiotik lainnya ( Cornelius dan Niehl, 2005, Charrois, dkk., 2006 ).

Mekanisme kerja probiotik untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen dalam mukosa usus belum sepenuhnya jelas tetapi beberapa laporan menunjukkan adanya kompetisi untuk mengadakan perlekatan

dengan enterosit ( sel epitel mukosa ). Enterosit yang telah jenuh dengan bakteri probiotik di dalam mukosa usus dapat mencegah kolonisasi oleh bakteri patogen ( Suraatmaja, 2005, Soegijanto, 2002 ).

*Lactobacillus acidophilus* LA 1 mempunyai kemampuan untuk mencegah perlekatan *diarrhoeagenic Escherichia Coli (EPEC)* dan bakteri yang *enteroinvasive* seperti *Salmonella typhimurium*, *Yersinia tuberculosis* ( Suraatmaja, 2005, Soegijanto, 2002 ). *Lactobacillus* juga berperan dalam sistem *immunoregulatory* yaitu dengan meningkatkan aktivitas makrofag dan meningkatkan produksi immunoglobulin A (Narayan,dkk.,2010)

Probiotik mempunyai kemampuan memproduksi antibakterial yang terdiri dari asam laktat, peroksida, bakteriosin, nisin, asam organik, mikrosin, reuterin, asam lemak volatil dan ion hidrogen, serta kemampuan proteolitik pada *Lactobacillus plantarum* untuk degradasi protein sehingga dapat memecah virus. *Bifidobacteria* dapat tumbuh dengan cepat dan tahan terhadap lingkungan asam. *Bifidobacteria* memproduksi asam organik seperti asam laktat, asam asetat dan asam format yang dapat membuat lingkungan lebih asam, sehingga pertumbuhan *coliforms* dan organisme patogen lain dapat dihambat ( Soegijanto, 2002 ).

Salah satu dari efek probiotik yang diterima dan diteliti adalah perannya dalam modulasi sistem imun. Probiotik memiliki beberapa komponen yang berperan dalam respon imun termasuk repon imun humoral dan seluler. Komponen spesifik dalam respon imun humoral adalah sekresi

sitokin spesifik yang dapat meningkatkan T *helper cells* yang kemudian menjadi Th1 dan Th2 dominan. Probiotik dapat membantu meningkatkan pelepasan sitokin spesifik yang kemudian berperan dalam imunitas mukosa ( Gillingham dan Lescheid, 2009 ).

### **II.1.3. Manfaat Probiotik**

Bakteri probiotik memberikan efek yang menguntungkan bagi keseimbangan mikroba usus pejamu dan dapat memperbaiki atau meningkatkan sistem imun ( Weizman,dkk, 2005 ). Sejak dipublikasikan pertama kali oleh seorang peneliti Rusia, Eli Metchnikoff, pada awal abad 20, penelitian tentang probiotik hingga saat ini banyak dilakukan untuk menguji manfaatnya pada populasi anak ( Bawono, 2009 ).

Dari beberapa penelitian probiotik bermanfaat dalam :

1. Menjaga keseimbangan flora normal usus/ anti mikroba.
2. Meningkatkan sistem imun.
3. Meningkatkan resistensi alamiah terhadap penyakit–penyakit infeksi pada saluran cerna.
4. Meningkatkan sintesis dan daya guna biologi nutrien.
5. Mengurangi intoleransi laktosa.
6. Menurunkan prevalensi alergi.
7. Menurunkan risiko kanker.
8. Pencegahan terhadap infeksi pada saluran pernapasan.

9. Probiotik juga berperan dalam mengurangi infeksi bakteri seperti *Helicobacter pylori*, *irritable bowel syndrome*, konstipasi dan menurunkan kolesterol darah (Collin dan Gibson, 1999, Bawono, 2009, Flemming, 2009, NICUS ).

#### **II.1.4. Dosis Penggunaan**

Dari literatur ada perbedaan yang signifikan mengenai dosis yang sesuai untuk anak, hal ini tergantung pula dari jenis probiotik. Beberapa probiotik sensitif terhadap asam lambung dan empedu, sehingga sebaiknya diberikan pada saat lambung kosong. Lama pemberian bervariasi antara 1 sampai 4 minggu tergantung pada penyembuhan gejala ( Charrois, dkk, 2006).

Pemberian probiotik diberikan 3 jam setelah pemberian antibiotik untuk menghindari efek antibiotik terhadap probiotik (Yeo, 2009).

Menurut Mitsuoka, populasi *Lactobacillus* adalah 10 pangkat 6, sedangkan *Bifidobacteria* adalah 10 pangkat 8. Dosis probiotik yang dianjurkan adalah 10 pangkat 7 hingga 10 pangkat 9. Rekomendasi dari Mitsuoka untuk bakteri *Lactobacillus* memang sekitar 10 pangkat 6. Jika kita memberikan kurang dari itu, maka proses keseimbangan tidak tercapai yang berarti tidak bisa disebut probiotik. Oleh karena itu, preparat probiotik *Lactobacillus* umumnya diberikan pada dosis 10 pangkat 7 hingga pangkat 9 (Mitsuoka, 1990, Mitsuoka, 1996).

Isolauri,dkk., (1991) menggunakan sediaan bubuk kering yang mengandung *Lactobacillus GG* sebanyak  $10^{10-11}$  colony forming units (cfu) setiap dosis diberikan 2 kali sehari selama 5 hari untuk tambahan pengobatan diare pada anak.

Saavedra, dkk., (2004) melakukan penelitian efek jangka panjang pemberian susu formula yang mengandung probiotik terhadap bayi sehat usia 3-24 bulan yang dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok 1 mengonsumsi susu formula yang diberi tambahan masing-masing  $1 \times 10^7$  cfu *Bifidobacterium lactis* dan *Streptococcus thermophilus*, kelompok 2 mengonsumsi susu formula yang diberi tambahan masing-masing  $1 \times 10^6$  cfu *Bifidobacterium lactis* dan *Streptococcus thermophilus*, kelompok 3 mengonsumsi susu formula yang diberi tambahan plasebo. Efek jangka panjang dapat ditoleransi dan aman bagi kelompok yang mengonsumsi susu formula dengan tambahan *Bifidobacterium lactis* dan *Streptococcus thermophilus*, selain itu dilaporkan pula bahwa pada kelompok tersebut frekuensi kolik dan penggunaan antibiotik menurun.

Kolonisasi probiotik menetap selama perlangsungan masukkan oral, berkurang atau menghilang dalam waktu 1 minggu setelah konsumsi probiotik dihentikan (Abbas, 2003)

Penggunaan probiotik dalam bentuk susu fermentasi dan yoghurt terbukti aman, karena tidak ada laporan tentang efek samping yang bermakna. Dari analisis terhadap 143 uji klinik pada manusia yang

berlangsung antara tahun 1961 sampai 1998 dengan melibatkan 7500 subyek, ternyata juga tidak didapatkan adanya laporan efek samping (Naidu,dkk., 1999).

## **II.2. Pneumonia**

### **II.2.1. Definisi**

Pneumonia adalah inflamasi dari parenkim paru, yang sebagian besar disebabkan oleh mikroorganisme (virus, bakteri, jamur) ataupun oleh penyebab noninfeksi (Sectish dan Prober, 2004).

### **II.2.2. Epidemiologi**

Menurut *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, angka kematian oleh karena *Streptococcus pneumonia* adalah 40.000 dan ada 500.000 kasus pneumonia di Amerika Serikat ( Thomas, 2005 ) . Kejadian pneumonia pada balita di Indonesia diperkirakan antara 10% - 20% pertahun, yaitu sekitar 2,33 juta pertahun dan angka kematian pneumonia pada balita diperkirakan 6 per 1000 balita ( Dirjen Pemberantasan Penyakit Menular dan Pemeliharaan Lingkungan Pemukiman, 1995 ).

Di Canada, penelitian *surveillance* berdasarkan populasi pada tahun 1995 – 1997 insiden *Infection Pneumococcal Disease* adalah 11,8 – 16,1 kasus per 100.000 orang.Di Inggris insiden pneumokokus kurang lebih 30-50% dan 8% di antaranya adalah pneumonia nosokomial ( Sinave, 2004 ).

Penelitian *surveillance* di Canada yang dilakukan dari tahun 1991 – 1998 oleh *Immunization Monitoring Program Active (IMPACT)*, meneliti *Infection Pneumococcal Disease (IPD)* pada anak yang datang ke-11 *pediatric centres* di Canada. Pada kasus ini, lebih dari (61,5%) terjadi sebelum usia 2 tahun dan 87,7% terjadi pada anak di bawah usia 6 tahun. Kebanyakan anak pada penelitian ini sehat sebelum mereka menderita infeksi. Penelitian yang sama dilakukan di Amerika Serikat, data dikumpulkan dari 8 rumah sakit dari tahun 1993-1996. Penelitian ini terdiri dari 1291 kasus, hasil penelitian 66,5% IPD terjadi pada anak di bawah usia 2 tahun dan sebagai tambahan 20,2% kasus terjadi pada anak usia 2 dan 5 tahun (Scheifelle, 2001).

### **II.2.3. Etiologi**

Penyebab pneumonia sulit untuk dibuktikan, oleh karena fokal infeksi di paru dan untuk memperoleh sampel tidak mudah, sehingga para klinisi, hanya mampu menegakkan diagnosis kurang lebih 50% kasus (Mehta, 2003).

Pada beberapa penelitian penyebab spesifik pneumonia tidak dapat diidentifikasi pada 40 - 60% kasus (Alberta Medical Association, 2006).

Penelitian prospektif multisenter pada 154 anak yang menderita *Community-Acquired Pneumonia (CAP)* akut dengan menggunakan beberapa teknik pemeriksaan yang terdiri dari pemeriksaan mikrobiologi, serologi, *biochemical* dan tes molekuler membuktikan adanya penyebab

patogen pada 79% anak. Bakteri sebagai penyebab CAP sebanyak 60% , 73 % dihubungkan dengan *Streptococcus pneumoniae* sedangkan *Mycoplasma pneumoniae* sebanyak 14% dan *Chlamydia pneumoniae* sebanyak 9%, pneumonia yang disebabkan oleh virus sebanyak 45%, sedangkan anak yang menderita penyakit oleh karena infeksi virus dan bakteri secara bersamaan sebanyak 23% ( Atkuri, 2006 ).

#### **II.2.4. Patofisiologi dan Patogenesis**

Kolonisasi pneumokokus dapat terjadi pada seluruh anak. Ketika anak terpapar dengan pneumokokus melalui *droplet* udara, bakteri dapat membentuk koloni di nasofaring. Setelah terpapar, satu dari tiga kemungkinan dapat terjadi, yaitu 1) hilang secara spontan yang terjadi jika anak memiliki antibodi terhadap serotipe, 2) koloni dapat menetap beberapa minggu sampai beberapa bulan hingga terbentuk imunitas terhadap serotipe, 3) infeksi dapat timbul sebagai komplikasi kolonisasi (Scheifele,2001).

Infeksi dapat terjadi pada seluruh bagian jalan napas ( telinga tengah, sinus dan paru) atau invasi langsung ke pembuluh darah. Periode kolonisasi dapat berlangsung lebih dari 6 bulan, dan bakteri secara frekuen dapat ditularkan kepada anak lainnya ( Scheifele, 2001 ).

Pneumonia adalah inflamasi pada alveolar dan sering merupakan komplikasi dari infeksi saluran pernapasan bawah seperti bronkiolitis atau laringotrakeobronkitis, pneumonia dapat juga terjadi oleh karena penyebaran

secara hematogen atau aspirasi. Secara umum, inflamasi ini disebabkan oleh karena invasi bakteri, virus atau jamur, atau dapat pula terjadi oleh karena iritasi kimia ( Atkuri, 2006 ).

Dalam keadaan normal saluran sistem pernapasan bawah mulai dari sublaring hingga unit terminal dalam keadaan steril. Paru terlindungi dari infeksi dengan beberapa mekanisme :

1. Filtrasi partikel di lubang hidung.
2. Pencegahan aspirasi dengan refleks epiglotis.
3. Pengeluaran benda asing melalui refleks batuk.
4. Pembersihan ke arah kranial oleh selimut mukosilier.
5. Fagositosis kuman oleh makrofag alveolar.
6. Netralisasi bakteri oleh respons imun lokal.
7. Transpor partikel dari paru dengan drainase limfatik.

Pneumonia terjadi jika satu atau lebih mekanisme di atas mengalami gangguan ( Supriyatno, 2006).

Terjadinya pneumonia tergantung pada faktor yang saling mempengaruhi antara pertahanan tubuh dan mikroba. Sistem pertahanan saluran napas normalnya berfungsi untuk mencegah terjadinya infeksi saluran napas bagian bawah, termasuk di dalamnya *barier* anatomi, imunitas seluler dan humoral, serta fungsi fagosit. Kerusakan mekanisme ini (paling sering disebabkan virus) mengubah sifat-sifat normal bahan-bahan sekresi, menghambat fagositosis, memodifikasi flora bakteri dan untuk

sementara merusak lapisan - lapisan epitel normal pada saluran - saluran pernapasan, yang dapat menjadi predisposisi terjadinya infeksi pernapasan (Abinash dan Wilson, 2001).

Pneumonia dimulai dengan kolonisasi mikroorganisme pada mukosa saluran napas atas. Pertahanan mukosilier hidung merupakan alat yang secara efisien akan menyingkirkan partikel-partikel dengan cara membatukkan keluar atau menelan. Saliva, aktivitas komplemen, imunitas humoral (IgA) dan persaingan antara flora normal dan patogen akan menghambat kolonisasi di orofaring. Bakteri dapat mengalahkan pertahanan awal ini karena inokulasi dalam jumlah besar atau karena faktor virulensi bakteri. Glottis dan refleks batuk membantu mengeluarkan bakteri yang mencapai batas mukosilier trakeobronkial. Mukus membantu sel epitel kolumnar silia menangkap bakteri, dan pergerakan silia mendorong mukus ke arah glottis, lalu dibatukkan atau ditelan. Imunitas seluler dan humoral membantu mengeluarkan bakteri yang mencapai bronkiolus terminalis dan alveoli. Makrofag alveoli merupakan lini pertama pertahanan pada saluran napas terminal dan alveoli. Fungsi fagositosisnya menginduksi substansi kemotaksis seperti komplemen, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 dan TNF. Substansi ini merangsang monosit lokal dan netrofil (Abinash dan Wilson, 2001).

### **II.2.5. Diagnosis**

Diagnosis pada penderita pneumonia ditegakkan berdasarkan beberapa pemeriksaan meliputi ; anamnesis, pemeriksaan fisis, radiologi , laboratorium dan kultur sputum ( Stephen, 2010 , Cornell University, 2003, Thomas, 2005 ).

Diagnosis etiologi berdasarkan pemeriksaan mikrobiologi dan atau serologis merupakan dasar pengobatan yang optimal. Akan tetapi, penemuan bakteri penyebab tidak selalu mudah. Oleh karena itu, pneumonia pada anak umumnya didiagnosis berdasarkan gambaran klinis yang menunjukkan keterlibatan saluran pernapasan, serta gambaran radiologis. Prediktor paling kuat adanya pneumonia adalah demam, sianosis, dan lebih dari satu gejala sistem saluran pernapasan sebagai berikut; napas cepat, batuk, napas cuping hidung, retraksi, ronki, dan suara napas melemah ( Mardjanis, 2008).

WHO menyebutkan bahwa kriteria diagnosis pneumonia pada anak adalah jika didapatkan batuk, napas cepat (takipnu), dan retraksi subkostal (*subcostal indrawing*) ( Organisasi Kesehatan Sedunia, 1990 ). .

#### **II.2.5.1. Manifestasi Klinik**

Diagnosis pneumonia bakteri dapat menjadi sulit oleh karena gejalanya mirip dengan *common cold* / flu ( Thomas, 2005 ). Para klinisi mungkin memikirkan bahwa pasien mereka menderita infeksi virus biasa

oleh karena gejalanya tidak spesifik pada awal penyakit (McIntosh, 2006). Yang paling sulit adalah membedakan antara infeksi virus dan bakteri ( Alberta Medical Association, 2006 ).

Faktor etiologi, usia, penyakit lain yang mendasari penting untuk menggambarkan riwayat penyakit ( Atkuri, 2006 ).

#### 1. Neonatus

- a. Neonatus mungkin memperlihatkan tanda napas cepat, tanda distress pernapasan seperti *grunting*, pernapasan cuping hidung dan retraksi, letargi, malas minum atau gelisah. Demam mungkin tidak ada pada neonatus, tetapi hipotermia dan temperatur yang tidak stabil dapat diperhatikan.
- b. Jika penyakitnya berat, neonatus mungkin sianosis.
- c. Neonatus yang gejala penyakitnya kurang jelas keluhan yang paling sering adalah gelisah atau malas minum.
- d. Batuk jarang pada neonatus.
- e. Infeksi dini *Streptococcus group B* biasanya timbul oleh karena infeksi perinatal dengan manifestasi sebagai sepsis atau pneumonia dalam 24 jam pertama kehidupan. Pneumonia oleh karena *Chlamydia trachomatis* sering timbul bersamaan dengan konjungtivitis dan muncul selama minggu kedua atau ketiga kehidupan.

#### 2. Bayi

- a. Setelah umur satu bulan, batuk merupakan gejala yang paling sering.

- b. Bayi mungkin memiliki riwayat gejala pada saluran pernapasan atas.
  - c. Napas cepat, grunting dan retraksi mungkin dapat diperhatikan, tergantung beratnya penyakit. Muntah, malas minum dan gelisah merupakan gejala yang umum.
  - d. Demam sering timbul pada pneumonia bakteri, tetapi pada pneumonia virus atau pneumonia atipik biasanya tidak terlalu demam atau bahkan tidak demam. Pengasuh anak mungkin mengeluhkan *wheezing* atau suara napas yang ribut.
3. *Toddlers* dan anak pra sekolah
- a. Biasanya ada riwayat sakit saluran pernapasan atas sebelumnya.
  - b. Batuk merupakan gejala yang paling sering.
  - c. Muntah, khususnya setelah batuk, mungkin timbul. Nyeri dada merupakan gejala yang sering. Nyeri atau rasa tidak enak pada perut bukan gejala biasa pada pneumonia lobus bawah dan nyeri dada, akan tetapi jika gejala ini muncul biasanya pleura sudah terlibat pada anak dengan gejala virus.
  - d. Beratnya demam tergantung bakteri penyebab.
4. Anak yang lebih besar dan remaja
- a. Bakteri atipik, seperti *Mycoplasma* sering pada pasien usia ini.
  - b. Selain gejala yang sering timbul pada anak kecil, gejala lain yang dapat timbul adalah sakit kepala, nyeri dada, nyeri perut, muntah, diare, faringitis, dan otalgia/otitis.

Pada auskultasi, dapat terdengar suara pernapasan menurun. *Fine crackles* ( ronki basah halus ) khas pada anak besar, tetapi tidak selalu ditemukan pada bayi. Gejala lain pada anak besar adalah *dull* ( redup ) pada perkusi, vokal fremitus menurun, suara napas menurun, dan terdengar *fine crackles* di daerah yang terkena. Iritasi pleura akan mengakibatkan nyeri dada, bila berat gerakan dada menurun waktu inspirasi, anak berbaring ke arah yang sakit dengan kaki fleksi. Rasa nyeri dapat menjalar ke leher, bahu dan perut ( IDAI, 2004 ). Distensi abdomen yang hebat menandakan prognosis yang jelek. Pembesaran hati perlu diamati karena bisa merupakan tanda dini dari korpulmonal sebagai komplikasi pneumonia ( Sectish dan Prober, 2004).

#### **II.2.5.2. Klasifikasi Pneumonia**

Klasifikasi pneumonia berdasarkan kriteria pneumonia atau bukan pneumonia dapat dilihat sebagai berikut.

##### **Bayi dan anak berusia 2 bulan-5 tahun (Mardjanis, S., 2008)**

1. Pneumonia berat
  - a. Bila ada sesak napas.
  - b. Harus dirawat dan diberikan antibiotika.
2. Pneumonia
  - a. Bila tidak ada sesak napas

- b. Ada napas cepat dengan laju napas : > 50 x/menit untuk anak usia 2 bulan-1 tahun, >40 x/menit untuk anak >1-5 tahun
  - c. Tidak perlu dirawat, diberikan antibiotika oral.
3. Bukan pneumonia
- a. Bila tidak ada napas cepat dan sesak napas.
  - b. Tidak perlu dirawat dan tidak perlu antibiotika, hanya diberikan pengobatan simptomatis seperti penurun panas.

Untuk bayi dan anak usia > 2 bulan – 5 tahun, klasifikasi pneumonia dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu ( Omar, dkk., 2002, Organisasi Kesehatan Sedunia, 1990).

1. Pneumonia ringan :
  - a. Napas cepat.
  - b. Tidak ada tarikan dinding dada ke dalam.
2. Pneumonia berat :
  - a. Napas cepat.
  - b. Ada tarikan dinding dada ke dalam.
3. Pneumonia sangat berat
  - a. Tidak bisa minum.
  - b. Kejang.
  - c. Kesadaran menurun.
  - d. Malnutrisi.

**Bila berusia di bawah 2 bulan ( Mardjanis,S., 2008)**

Pada bayi berusia < 2 bulan, perjalanan penyakitnya lebih bervariasi, mudah terjadi komplikasi, dan sering menyebabkan kematian.

1. Pneumonia
  - a. Bila ada napas cepat (> 60 x/menit) atau sesak napas
  - b. Harus dirawat dan diberikan antibiotika.
2. Bukan pneumonia
  - a. Tidak ada napas cepat atau sesak napas.
  - b. Tidak perlu dirawat, cukup diberikan pengobatan simptomatis.

Untuk bayi < 2 bulan, WHO membagi pneumonia ke dalam 2 kelompok, yaitu ( Omar, dkk., 2002, Organisasi Kesehatan Sedunia, 1990)

1. Pneumonia berat :
  - a. Napas cepat.
  - b. Ada tarikan dinding dada ke dalam.
2. Pneumonia sangat berat :
  - a. Tidak dapat minum atau menetek.
  - b. Kejang, letargi.
  - c. Demam atau hipotermi.
  - d. Pernapasan yang tidak teratur/irregular.

### **II.2.5.3. Radiologi**

Pemeriksaan radiologi sangat diperlukan karena sering terjadi ketidaksesuaian antara diagnosis pneumonia dengan pemeriksaan klinis dan diagnosis tersebut dapat ditegakkan melalui pemeriksaan radiologi. Pemeriksaan radiologi dapat dipertimbangkan sebagai baku emas (Alberta Medical Association, 2006). Foto toraks posisi posterior-anterior merupakan dasar diagnosis utama pneumonia. Foto lateral dibuat bila diperlukan informasi tambahan, misalnya efusi pleura ( IDAI, 2004 ).

Pemeriksaan *CT scan* toraks dilakukan pada pasien dengan respon pengobatan yang buruk. *CT scan* toraks akan menampakkan kelainan pneumonia berkomplikasi, yang tidak jelas pada foto toraks, seperti komplikasi parenkim/pleura dan efusi perikard ( Hsiao, dkk., 2005 ).

### **II.2.5.4. Laboratorium**

Hitung jumlah lekosit pada hapusan darah tepi mungkin dapat digunakan untuk membedakan virus dan bakteri sebagai penyebab pneumonia (Sectish dan Prober, 2004, Abinash, 2001). Pada pneumonia virus, jumlah lekosit normal atau bila terjadi peningkatan tidak lebih dari  $20.000/\text{mm}^3$ , didominasi oleh limfosit sedangkan pada pneumonia bakteri terjadi peningkatan jumlah lekosit yang berkisar antara  $15.000-40.000/\text{mm}^3$  dan didominasi oleh granulosit (Sectish dan Prober, 2004, Omar dkk., 2002), tetapi ada juga yang melaporkan terjadinya lekopeni (Omar, dkk., 2002).

Untuk diagnosis pneumonia bakteri berdasarkan adanya pertumbuhan kuman dalam biakan darah dan hasil kultur dari aspirat paru ( Sectish dan Prober, 2004, Omar, dkk., 2002, BTS 2002 ). Dapat juga berdasarkan hasil biakan sputum, walaupun ada yang berpendapat bahwa hal tersebut tidak mempunyai nilai dalam mendiagnosis pneumonia pada anak-anak karena jarang didapatkan hasil yang positif ( Sectish dan Prober, 2004, Ostapchuk, dkk., 2004 ) .

#### **II.2.6. Pengobatan**

Pengobatan standar dengan antibiotik untuk pneumonia berat adalah benzilpenisilin 50.000 IU/kg bb/hari atau ampicilin dengan dosis 50 - 100 mg/kg bb/hari. Tapi jika anak menderita pneumonia sangat berat (ditandai dengan sianosis dan tidak bisa minum), kloramfenikol injeksi dosis 75 - 100 mg/kg bb/hari dan oksigen harus diberikan. Pengobatan diberikan sampai 4-5 hari bebas gejala klinik. Pengobatan antibiotik intravena dapat diganti oral jika pasien telah mengalami perbaikan klinik dan bila pasien telah mampu minum obat oral ( WHO, 1990 ). Berbeda dengan di Indonesia, negara-negara maju seperti di Eropa dan Amerika Serikat, umumnya menggunakan sefalosporin untuk penderita rawat inap. Untuk bayi < 20 hari, digunakan ampicilin (50-100 mg/kg bb/hari, 2-4x/hr) dan gentamisin (2,5 mg/kg bb, 2-3x/hari) dengan atau tanpa sefotaksim (100-150 mg/kg bb, 2-3x/hari), untuk usia 3 minggu sampai 5 tahun digunakan sefotaksim (150-200 mg/kg bb, 3-

4x/hari) atau sefuroksim (150 mg/kg bb, 3x/hari), untuk usia > 5 tahun digunakan sefuroksim (150 mg/kg bb, 3x/hari); dan eritromisin (30-50 mg/kg bb, 4x/hari) ( BTS Guidelines, 2002, Omar, dkk., 2002 ).

### **II.2.7. Komplikasi**

Kebanyakan anak dengan pneumonia sembuh tanpa komplikasi ( Atkuri, 2006). Beratnya pneumonia bakteri bervariasi antara satu pasien dengan pasien lainnya tergantung pada kesehatan umum dan usia pasien. Beberapa komplikasi pneumonia bakteri antara lain : bakteremia, endokarditis, perikarditis, septikemia, meningitis, efusi pleura, empiema, bronkiektasis, abses paru ( Atkuri, 2006, Stephen, 2010 ).

### **II.3. Manfaat Probiotik pada Pneumonia**

Probiotik secara signifikan dapat meningkatkan sistem imun.

Sel-sel sistem imun ditemukan dalam jaringan dan organ yang disebut sistem limfoid, yang merupakan tempat awal terjadinya respon imun spesifik terhadap antigen yang dibawa melalui sistem limfoid. Organ limfoid dapat dibagi dalam organ limfoid primer dan sekunder. Limfosit diproduksi organ limfoid primer. Organ limfoid sekunder utama adalah MALT (*Mucosal Associated Lymphoid Tissue*) yang berhubungan dengan mukosa di berbagai lokasi, seperti SALT (*Skin Associated Lymphoid Tissue*) di kulit, BALT (*Bronchial Associated Lymphoid Tissue*) di bronkus, GALT (*Gut*

*Associated Lymphoid Tissue*) di saluran cerna, mukosa hidung, *mamae* dan serviks uterus (Bratawidjaja,2006)

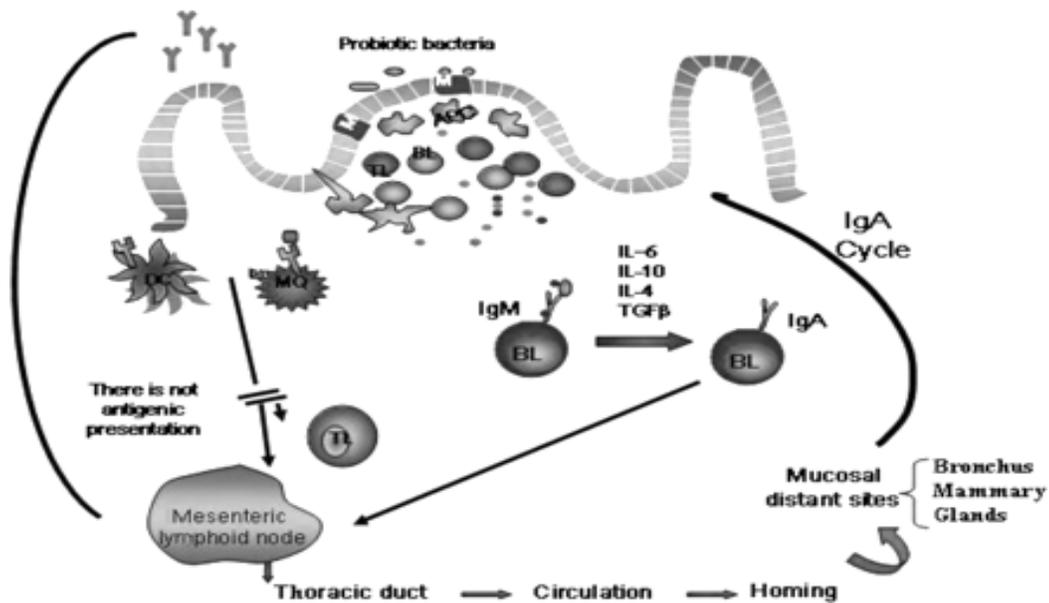
Imunitas di tempat khusus seperti saluran napas dan saluran cerna disebut juga imunitas lokal. Baik antibodi lokal (Ig A sekretori) maupun sel limfoid (T) berperan dalam respon imun spesifik. Ig A sekretori yang diproduksi di saluran cerna dapat bereaksi dengan makanan atau alergen lain yang dicerna. MALT ditemukan di jaringan mukosa saluran napas bagian atas, saluran cerna, saluran urogenital dan kelenjar *mammae*. GALT adalah sebutan MALT yang tersebar di saluran cerna, dua per tiga seluruh sistem imun ada di saluran cerna, hal ini disebabkan oleh karena luasnya permukaan saluran cerna dan selalu terpajan dengan berbagai mikroba dan makanan (Bratawidjaja,2006).

Secara fungsional GALT terdiri atas dua komponen, yang terorganisasi dan yang difus. Sistem imun mukosa yang terorganisasi meliputi kelenjar limfe mesenterika dan Plak Peyer, yang terdiri dari *microfold* (sel M), sel dendrit dan sel B. Sistem imun mukosa difus terdiri atas limfosit intraepitel dan limfosit di lamina propria. Limfosit intraepitel terbanyak adalah sel T (>90%) yang dapat berupa CD8<sup>+</sup> atau CD8<sup>-</sup>. Lamina propria mengandung banyak sel CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup> (CD4<sup>+</sup> 2x lebih banyak dari CD8<sup>+</sup>), limfosit B (memori dan sel plasma yang memproduksi Ig A), dan sel *natural killer* (NK) ((Bratawidjaja,2006, Gillingham dan Lescheid, 2009).

Ada 2 tipe probiotik, yaitu *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria*, yang dapat meningkatkan kedua sistem yaitu sistem imun seluler dan sistem imun humoral. Sistem imun seluler bekerja dengan cara : meningkatkan peredaran sel darah putih yang disebut dengan limfosit T, untuk menyerang dan menghancurkan virus atau antigen lain yang berbahaya, mengaktifkan makrofag dan sel NK, merangsang sekresi protein yang dapat meningkatkan respon sistem imun ( Mitchell, 2010 ). Probiotik dapat meningkatkan jumlah leukosit yang berperan dalam sistem pertahanan tubuh, dan juga meningkatkan antibodi atau imunoglobulin yang digunakan untuk mengenali dan menetralsasi obyek yang tidak dikenal seperti virus dan bakteri ( Inhuman Experiment, 2009 ).

Respon imun sistemik diinduksi oleh bakteri probiotik setelah berinteraksi dengan sel imun pada plak Peyer. Pada plak Peyer, probiotik atau fragmennya diinternalisasi oleh sel M atau jalur paraseluler melalui *follicle-associated epithelial cell* pada plak Peyer. Setelah itu bakteri tersebut atau partikelnya berinteraksi dengan makrofag dan sel dendritik, yang diaktifkan untuk menghasilkan sitokin sebagai akibat dari stimulasi bakteri tersebut terhadap sel imun pada sisi induktor dari respon imun ini, maka produksi sitokin meningkat dan juga terjadi perubahan dan sel B IgM ke IgA. Interleukin (IL) 10, IL-6, IL-4, dan TGF- $\beta$  dari sel imun juga dapat memicu perubahan T-independent. Stimulasi probiotik dapat menginduksi siklus IgA, meningkatkan jumlah Ig A pada mukosa yang jauh dari usus. Imunoglobulin

A bermigrasi ke kelenjar limfe mesenterika kemudian melalui duktus torasikum ke sirkulasi, dan kemudian tiba di bronkus dan kelenjar *mamary*. Sitokin yang dilepas oleh stimulasi probiotik di plak Peyer tersebut merupakan pembawa pesan biologi dari jaringan kompleks sinyal-sinyal yang mengaktifasi respon imun sistemik (gambar 1)



DC, dendritic cells; MQ, macrophages cells; APC, antigen-presenting cells; TL, T lymphocytes; BL, B lymphocytes

Gambar 1, Mekanisme imunomodulasi probiotik (Galdeano,dkk.,2007)

Teori ini didukung oleh Classen,dkk.,(1995) yang menemukan adanya *Lactobacillus* yang melekat dan ditelan oleh sel M setelah pemberian *Lactobacillus* secara oral pada plak Peyer tikus. *Lactic Acid Bacteria* (LAB)

ditemukan di plak Peyer setelah 6-12 jam dan di kelenjar limfe mesenterika 48 jam setelah pemberian secara oral.

Beberapa penelitian pernah dilakukan untuk melihat efek probiotik terhadap saluran pernapasan.

Gregory, dkk., (2009) melaporkan bahwa penambahan probiotik pada makanan sehari-hari merupakan cara yang efektif untuk mengurangi demam, flu dan angka kejadian batuk, serta menurunkan durasi dari penggunaan antibiotik, pada usia 3-5 tahun.

Susu formula bayi yang mengandung *Bifidobacterium lactis* atau *Lactobacillus reuteri*, dapat menurunkan risiko diare, gejala gangguan saluran pernapasan, demam dan parameter kelainan lainnya. Anak-anak yang mempunyai risiko terhadap penyakit ini seperti anak-anak di tempat penitipan anak, dapat diberikan formula probiotik profilaksis secara teratur. Beberapa penulis melaporkan adanya penurunan episode penyakit dan jumlah hari kesakitan akibat diare dan demam ( Cornelius and Niehl, 2005 ).

Penelitian di Swedia melaporkan bahwa probiotik juga mampu melindungi pasien kritis dari risiko mengidap infeksi paru-paru atau pneumonia. Penelitian menunjukkan, bakteri probiotik mampu menghambat kolonisasi kuman berbahaya pada rongga saluran pernapasan pasien yang menggunakan ventilator atau alat bantu napas. Dalam risetnya, ilmuwan dari *University Hospital* di Lund, membuktikan bahwa larutan berisi bakteri probiotik *Lactobacillus plantarum* 299 dapat bekerja sebaik obat antiseptik

yang biasa digunakan untuk mencegah pneumonia yakni *clorhexidine* . Bengt Klarin dan rekannya dari University Hospital menguji efektivitas penggunaan probiotik dan *clorhexidine* pada 50 pasien kritis. Hasil uji mikrobiologi menunjukkan kedua jenis pengobatan sama-sama efektif mencegah perkembangan bakteri pada mulut dan tenggorokan, akan tetapi probiotik lebih menguntungkan karena efeknya bekerja sepanjang waktu, tidak seperti antiseptik yang harus rutin diberikan setiap beberapa jam ( Klarin, dkk., 2008, Kompas, 2008, BBC News, 2008).

Weizman, dkk., ( 2005 ) melakukan penelitian uji klinis buta acak terkendali dengan populasi pada anak yang dititipkan di penitipan anak. Intervensi yang dilakukan adalah pemberian *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* dibandingkan dengan plasebo. Salah satu keluaran yang diukur adalah risiko kejadian infeksi saluran nafas. Pada penelitian ini, mereka tidak mendapatkan ada perbedaan yang bermakna pada frekuensi infeksi saluran nafas antara mereka yang diberi intervensi dibandingkan mereka yang diberi plasebo. Namun mereka yang diberi probiotik mengalami episode serangan demam lebih sedikit dibandingkan yang hanya diberi plasebo. Kelompok yang diberikan *Lactobacillus* juga lebih sedikit menderita sakit, tidak masuk sekolah, dan persepsian antibiotik dibandingkan kelompok yang diberikan *Bifidobacterium* atau plasebo saja .

Hatakka, dkk., ( 2001 ) melaporkan bahwa *Lactobacillus GG* dapat menurunkan angka kejadian infeksi saluran pernapasan dan beratnya penyakit.

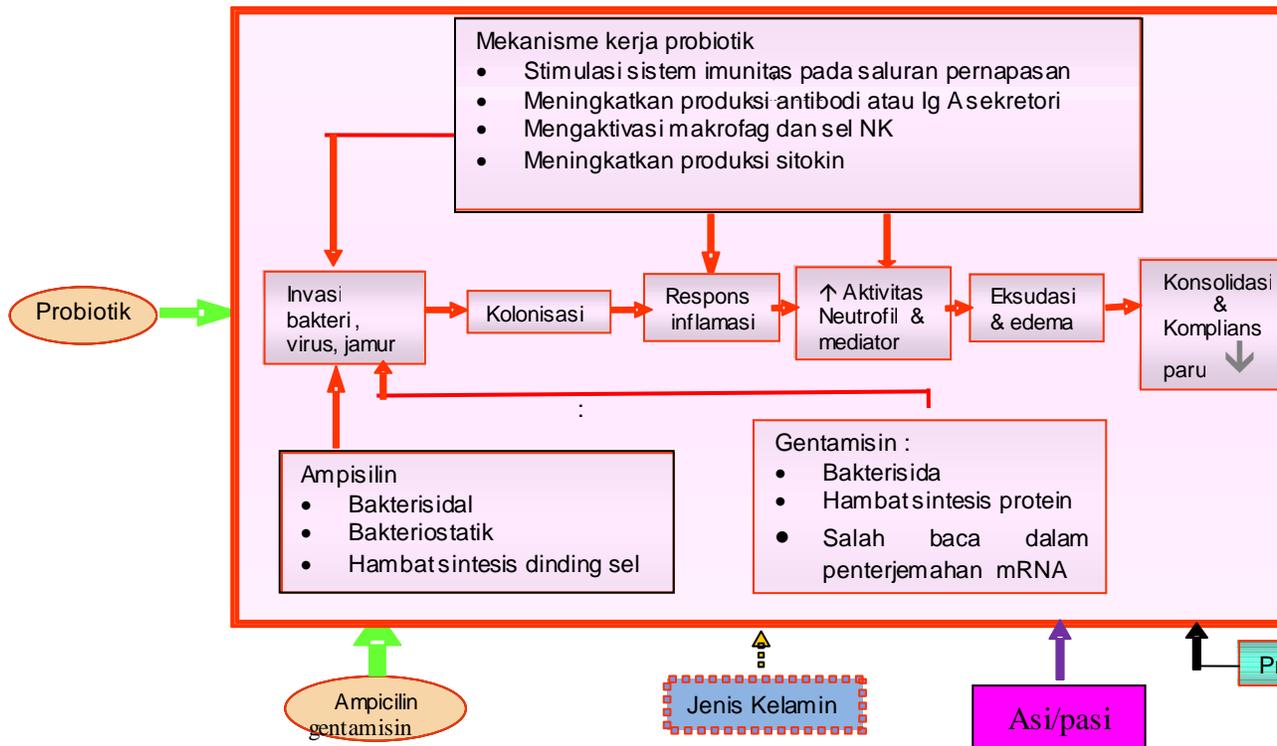
Gluck dan Gebbers (2003) melaporkan bahwa konsumsi probiotik secara teratur dapat menurunkan bakteri patogen potensial pada saluran pernapasan.

Kolonisasi probiotik menetap selama perlangsungan masukkan oral, berkurang atau menghilang dalam waktu 1 minggu setelah konsumsi probiotik dihentikan (Abbas, 2003).

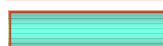
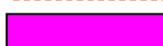
a

### KERANGKA KONSEP

Bagan ini menerangkan berbagai kedudukan dan peran yang terlibat dalam pneumonia. Menjelaskan hubungan antara pneumonia, Ampisilin, gentamisin, demam, frekuensi pernapasan, retraksi subkostal dan ronki.



Keterangan :

-  Variabel utama (bebas dan tergantung)
-  Variabel antara
-  Variabel kendali
-  Variabel random
-  Variabel moderator

-  Hubungan v
-  Hubungan v
-  Hubungan v
-  Hubungan v
-  Hubungan v

## **BAB IV**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **VI.1. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinik acak terkontrol (*Randomized Controlled Trial=RCT*) dengan desain paralel, untuk menilai manfaat probiotik dan pengobatan standar pada pneumonia berat anak. Pelaksanaan rancangan penelitian ini dilakukan dengan menggunakan cara buta ganda (*double blind*).

#### **VI.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Wahidin Sudirohusodo , RS Ibnu Sina , dan RSI Faisal, RS Syech Yusuf Sungguminasa Gowa, RS Labuang Baji Makassar dilaksanakan mulai bulan Mei 2010 sampai jumlah sampel terpenuhi.

#### **VI.3. Populasi Penelitian**

Populasi penelitian ini adalah penderita pneumonia berat yang berumur 2 bulan sampai 5 tahun yang dirawat di ruang perawatan Instalasi Kesehatan Anak FK-UNHAS, RS Dr. Wahidin Sudirohusodo , RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Syech Yusuf Sungguminasa Gowa, RS Labuang Baji Makassar .

#### VI.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

Sampel adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian. Subyek penelitian diperoleh berdasarkan urutan masuknya di rumah sakit (*consecutive random sampling*). Kemudian sampel tersebut dilakukan randomisasi dengan menggunakan *table of random sampling numbers* menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang mendapat pengobatan standar dan probiotik (SS) dengan kelompok yang mendapat pengobatan standar dan plasebo (S) (lampiran 1).

#### VI.5. Perkiraan Besar Sampel

Perkiraan jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 100 orang, dengan tingkat kepercayaan yang dikehendaki adalah 95%. Bila proporsi pneumonia pada populasi adalah 15%, tingkat ketepatan absolut yang dikehendaki ( $d$ ) 10% dengan tingkat kemaknaan ( $\alpha$ ) 1,96 dan  $Q = (1-P)$ , maka perkiraan besar sampel pada penelitian ini, sesuai perhitungan rumus sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 n &= \frac{Z_{\alpha}^2 PQ}{d^2} \\
 &= \frac{(1,96)^2 \times 0,15 \times 0,85}{0,1^2} \\
 &= 48,98 \text{ dibulatkan menjadi } 50
 \end{aligned}$$

Dengan demikian tiap-tiap kelompok mempunyai jumlah sampel sebesar 50.

## **VI.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

### **VI.6.1. Kriteria Inklusi**

1. Penderita pneumonia berat.
2. Umur 2 bulan – 5 tahun.
3. Bersedia ikut dalam penelitian.

### **IV.6.2. Kriteria eksklusi**

1. Pneumonia dengan penyakit penyerta.
2. Penderita pneumonia dengan gizi buruk.
3. Sebelumnya pernah mendapat terapi antibiotik dalam periode sakit pneumonia sekarang ini.
4. Mendapat terapi probiotik dan terapi imunostimulan lain 1 minggu sebelum periode sakit pneumonia saat ini.

## **VI.7. Izin penelitian dan Kelayakan Etik**

Pemberian informasi (lampiran 2) dan permintaan izin (*informed consent*) dari orang tua penderita agar penderita dapat dijadikan sampel penelitian (lampiran 3), serta persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dilakukan dalam penelitian ini (lampiran 4).

## **VI.8. Cara kerja**

### **VI.8.1. Alokasi Subyek**

1. Subyek penelitian yang memenuhi syarat penelitian dikelompokkan menjadi 2 kelompok perlakuan, yaitu :
  - a. Kelompok penderita pneumonia yang mendapat pengobatan standar dan probiotik (SS).
  - b. Kelompok penderita pneumonia yang mendapat pengobatan standar dan plasebo (S).
2. Penentuan subyek penderita untuk dimasukkan pada salah satu kelompok perlakuan tersebut dilakukan secara acak (randomisasi) dengan menggunakan *table of random sampling numbers*.

### **VI.8.2. Prosedur Penelitian**

#### **VI.8.2.1. Pencatatan Data Sampel**

Semua penderita yang memenuhi syarat dicatat nama, nomor register, umur, jenis kelamin, berat badan, panjang badan/tinggi badan, gizi serta gejala-gejala kliniknya seperti demam, frekuensi pernapasan per menit, melihat ada tidaknya retraksi subkostal, sianosis dan mendengar adanya ronki nyaring. Pemeriksaan dilakukan oleh 1 tim yang terdiri dari peneliti, dokter yang bertugas di subdivisi respirologi dan dokter jaga pada saat di luar jam kerja. Status gizi ditentukan berdasarkan parameter berat badan terhadap tinggi badan menurut standar baku NCHS.

### **VI.8.2.2. Pemeriksaan penunjang**

Semua penderita yang memenuhi syarat dilakukan pemeriksaan laboratorium dan foto toraks.

### **VI.8.2.3. Prosedur Pemberian Obat**

1. Semua penderita yang masuk dalam penelitian ini mendapat penatalaksanaan pneumonia sesuai protokol pneumonia pada Bagian Ilmu Kesehatan Anak Makassar (lampiran 5).
2. Pada kelompok pneumonia yang mendapat pengobatan standar dan probiotik (SS), dipersiapkan terlebih dahulu larutan probiotik, dengan cara melarutkan 1 bungkus probiotik dengan 5 ml air minum yang telah ditambahkan sirup berwarna kuning dan beraroma jeruk. Larutan probiotik diberikan sebanyak 2 kali pemberian per hari selama 5 hari dengan menggunakan sendok takar obat sebanyak 5 ml. Larutan probiotik diberikan pada saat masuk rumah sakit yaitu 3 jam setelah pemberian terapi standar. Pada kelompok pneumonia yang mendapat pengobatan standar dan plasebo (S), diberikan air minum yang sudah ditambahkan sirup berwarna kuning dan beraroma jeruk yang diberikan sebanyak 2 kali pemberian per hari selama 5 hari dengan menggunakan sendok takar obat sebanyak 5 ml. Larutan probiotik diberikan pada saat masuk rumah sakit yaitu 3 jam setelah pemberian terapi standar. Penyediaan, penyimpanan, pemberian obat kepada penderita dilakukan oleh 1 tim yang terdiri dari peneliti, dokter yang

bertugas di subdivisi respirologi dan dokter jaga pada saat di luar jam kerja.

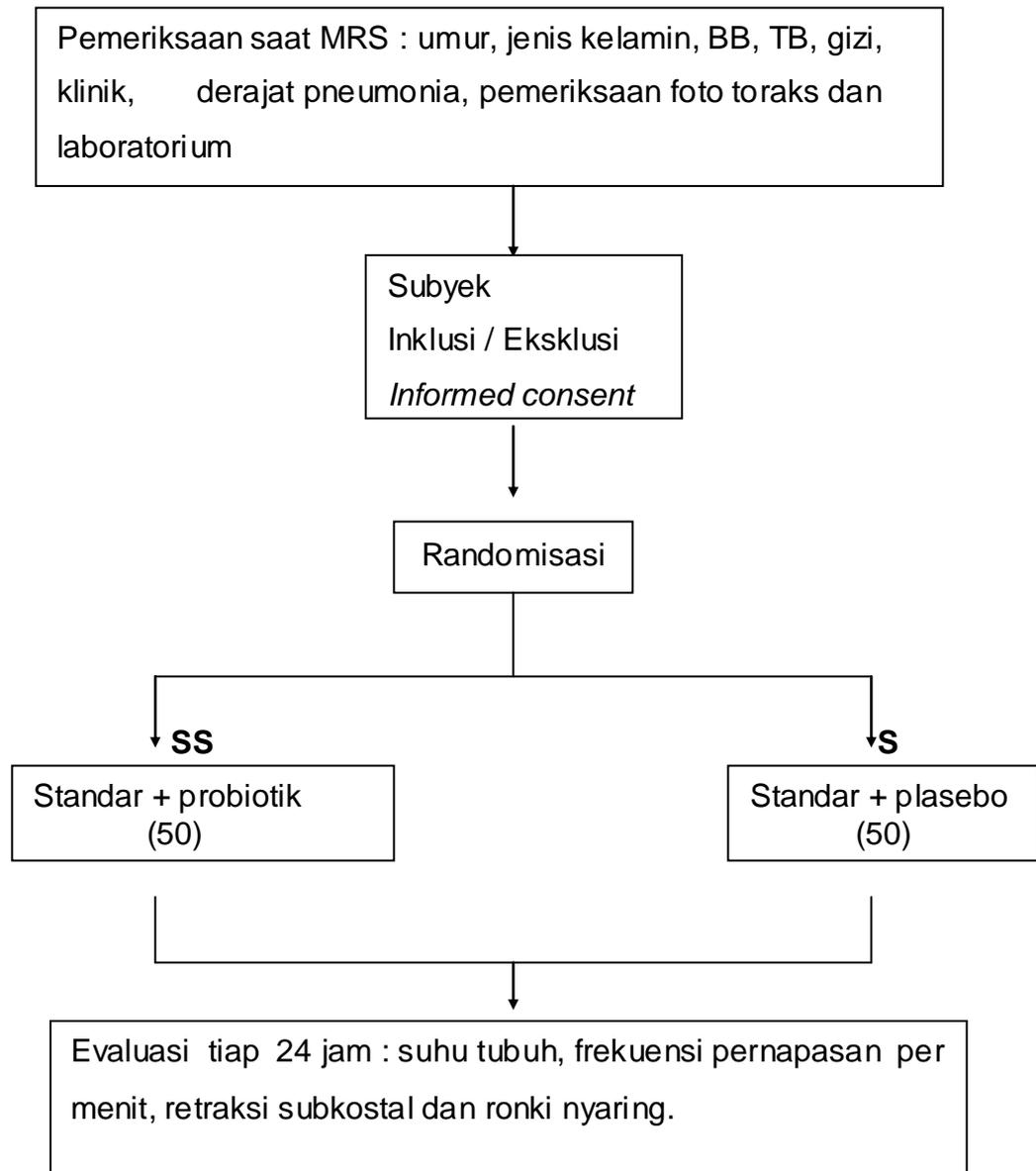
3. Kedua jenis perlakuan ini diberikan kepada masing-masing kelompok dengan cara buta ganda yaitu baik peneliti maupun subyek penelitian tidak mengetahui jenis obat yang diberikan.
4. Semua penderita mendapat perlakuan yang sama, kecuali perlakuan *trial* yaitu pemberian probiotik dan plasebo.
5. Setiap hari dilakukan pemantauan terhadap demam, frekuensi pernapasan, retraksi subkostal dan ronki nyaring sampai dinyatakan sembuh. Selain itu dimonitor juga ada tidaknya efek samping yang timbul, serta kepatuhan penderita minum obat yang diberikan.

#### **VI.8.2.4. Evaluasi Klinik**

Parameter klinik yang dinilai untuk membandingkan khasiat dari kedua kelompok adalah :

- a. Menghilangnya demam.
- b. Menghilangnya napas cepat.
- c. Menghilangnya retraksi subkostal.
- d. Menghilangnya ronki nyaring.

#### VI.8.2.5. Skema Alur Penelitian



#### VI.9. Identifikasi Variabel

Dalam penelitian ini beberapa variabel dapat diidentifikasi berdasarkan peran dan skalanya.

1. Variabel bebas adalah probiotik, pengobatan standar pneumonia, merupakan kelompok subyek penelitian. Variabel ini adalah variabel kategorikal.
2. Variabel tergantung adalah demam, frekuensi pernapasan per menit (variabel numerik), retraksi subkostal, ronki nyaring (variabel kategorikal).
3. Variabel luar yang terdiri dari :
  - a. Variabel antara yaitu mekanisme patologik yang terjadi pada pneumonia dan mekanisme kerja probiotik, ampicilin dan gentamisin yang mempengaruhi pneumonia.
  - b. Variabel kendali yaitu umur, status gizi, pneumonia dengan penyakit penyerta, derajat pneumonia, terapi antibiotik.
  - c. Variabel random yaitu jenis kelamin.
  - d. Variabel moderator ASI/PASI yang mengandung probiotik.

## **VI.10. Definisi operasional dan Kriteria objektif**

### **VI.10.1. Definisi Operasional**

1. Pneumonia berat adalah proses inflamasi parenkim paru yang ditandai dengan adanya batuk, napas cepat, ronki nyaring, retraksi subkostal , tanpa sianosis dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan foto toraks.
2. Status gizi adalah keadaan gizi yang ditentukan berdasarkan parameter berat badan terhadap tinggi badan berdasarkan standar baku NCHS.

3. Sembuh dari pneumonia adalah keadaan secara klinis tidak ditemukan lagi demam, napas cepat, retraksi subkostal dan ronki nyaring.
4. Suhu tubuh adalah suhu (temperatur) badan yang diukur melalui axilla dengan menggunakan termometer sampai air raksa dalam termometer tidak menunjukkan kenaikan lagi.
5. Frekuensi pernapasan per menit adalah jumlah pernapasan yang dihitung selama satu menit.
6. Retraksi subkostal adalah terlihatnya tarikan dinding dada, bagian bawah iga pada saat menarik napas.
7. Ronki nyaring adalah bunyi pernapasan tambahan berupa ronki basah halus yang terdengar oleh karena cairan bergetar dalam alveoli yang terdengar pada saat pemeriksaan auskultasi dengan stetoskop.
8. Pengobatan standar pneumonia adalah pemberian ampisilin dengan dosis 100 mg/kgbb/hari, dibagi 4 kali pemberian secara intravena dan gentamisin dengan dosis 2,5-5 mg/kgbb/hari, dibagi 2 kali pemberian secara intravena dan dilanjutkan dengan pemberian antibiotika oral golongan penisilin setelah keadaan umum anak membaik, selama perlangsungan penyakit sampai 5 hari bebas gejala klinis.
9. Probiotik adalah bakteri hidup campuran *lactic acid bacteria* (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus*  $1 \times 10^7$  cfu/gram) berbentuk granula dalam kemasan bungkus.

10. Pemberian probiotik adalah pemberian larutan probiotik sebanyak 2 kali pemberian per hari selama 5 hari dengan menggunakan sendok takar obat sebanyak 5 ml. Diberikan 3 jam setelah pengobatan standar.
11. Larutan probiotik adalah larutan yang dibuat dengan cara melarutkan 1 bungkus probiotik dengan 5 ml air minum yang telah ditambahkan sirup berwarna kuning dan beraroma jeruk.
12. Pemberian plasebo adalah pemberian larutan plasebo sebanyak 2 kali pemberian per hari selama 5 hari dengan menggunakan sendok takar obat sebanyak 5 ml. Diberikan 3 jam setelah pengobatan standar.
13. Larutan plasebo adalah larutan yang terbuat dari 5 ml air minum yang telah ditambahkan sirup berwarna kuning dan beraroma jeruk yang sehingga memiliki warna dan rasa yang sama dengan larutan probiotik.
14. Lamanya pencapaian menghilangnya demam adalah masa mulainya penderita mendapat pengobatan sampai dengan tidak ditemukan demam.
15. Lamanya pencapaian menghilangnya napas cepat adalah masa mulainya penderita mendapat pengobatan sampai dengan tidak ditemukan napas cepat.
16. Lamanya pencapaian menghilangnya retraksi subkostal adalah masa mulainya penderita mendapat pengobatan sampai dengan tidak ditemukan retraksi subkostal.

17. Lamanya pencapaian menghilangnya ronki nyaring adalah masa mulainya penderita mendapat pengobatan sampai dengan tidak ditemukan ronki nyaring.

#### **VI.10.2. Kriteria objektif**

1. Pneumonia ringan adalah suatu keadaan pada pemeriksaan didapatkan demam, batuk, napas cepat, ronki nyaring, tanpa retraksi subkostal dan tanpa sianosis.
2. Pneumonia berat adalah suatu keadaan pada pemeriksaan didapatkan demam, batuk, napas cepat, ronki nyaring, retraksi subkostal tanpa sianosis dan disertai dengan adanya gambaran infiltrat pada foto toraks.
3. Pneumonia sangat berat adalah suatu keadaan pada pemeriksaan didapatkan demam, batuk, napas cepat, ronki nyaring, retraksi subkostal, sianosis dan disertai dengan adanya gambaran infiltrat pada foto toraks.
4. Gizi lebih adalah jika hasil perhitungan berat badan aktual dikali 100% dan dibagi berat badan ideal menurut tinggi badan aktual per tinggi badan antara >110-120% berdasarkan parameter NCHS 2000.  
Gizi baik adalah jika hasil perhitungan berat badan aktual dikali 100% dan dibagi berat badan ideal menurut tinggi badan aktual antara >90%-110% berdasarkan parameter NCHS 2000.

Gizi kurang jika hasil perhitungan berat badan aktual dikali 100% dan dibagi berat badan ideal menurut tinggi badan aktual antara 70%-90% berdasarkan parameter NCHS 2000.

Gizi buruk jika hasil perhitungan berat badan aktual dikali 100% dan dibagi berat badan ideal menurut tinggi badan aktual < 70% berdasarkan parameter NCHS 2000.

5. Demam bila pada pemeriksaan suhu axilla dengan termometer didapatkan  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ , dan tidak demam adalah bila pada pemeriksaan suhu axilla dengan termometer didapatkan  $< 37,8^{\circ}\text{C}$
6. Frekuensi napas cepat jika <2 bulan > 60x/menit, 2 -12 bulan > 50x/menit dan 1-5 tahun >40x/menit.
7. Retraksi subkostal ya jika ada terlihat tarikan dinding dada pada bagian bawah kosta. Retraksi subkostal tidak jika tidak terlihat adanya tarikan dinding dada pada bagian bawah kosta.

### **VI.11. Metode Analisis**

Data yang terkumpul dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data, kemudian dipilih metode statistik yang sesuai yaitu :

#### **VI.11.1. Analisis univariat :**

Digunakan untuk deskripsi karakteristik data dasar berupa distribusi frekuensi, nilai rata-rata, standar deviasi dan rentangan.

#### **VI.11.2. Analisis bivariat :**

- a. Uji Student t : digunakan untuk menganalisis data dengan variabel bebas yang berskala nominal dan variabel tergantung yang berskala numerik dimana datanya terdistribusi normal dan mempunyai varians yang sama. Dalam hal ini digunakan untuk membandingkan dua nilai rata-rata dari kelompok penderita yang mendapat pengobatan standar dan probiotik (SS) dan kelompok penderita yang mendapat pengobatan standar dan plasebo (S).
- b. Uji Mann-Whitney : digunakan untuk menganalisis data dengan variabel bebas yang berskala nominal dan variabel tergantung yang berskala ordinal atau numerik yang datanya tidak terdistribusi normal dan mempunyai varians berbeda. Untuk uji normalitas digunakan uji Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk. Untuk uji kesamaan varians digunakan uji Levene.
- c. Uji  $\chi^2$  (Chi-square) : untuk membandingkan 2 variabel yang berskala nominal antara 2 kelompok atau lebih yang tidak berpasangan. Dalam hal ini membandingkan nilai proporsi hasil pengobatan dari kelompok penderita yang mendapat pengobatan standar bersamaan dengan probiotik (SS) dan kelompok penderita yang mendapat pengobatan standar dan plasebo (S)

Penilaian hasil uji hipotesis dinyatakan sebagai berikut :

- a. Tidak bermakna, bila  $p > 0,05$
- b. Bermakna, bila  $p \leq 0,05$
- c. Sangat bermakna bila  $p \leq 0,01$

## **BAB V**

### **HASIL PENELITIAN**

#### **V.1. Jumlah Sampel**

Selama jangka waktu penelitian mulai 24 Mei 2010 sampai dengan 26 Juli 2010 telah dilakukan penelitian tentang khasiat klinik pemberian probiotik pada pneumonia berat anak yang melibatkan 100 penderita yang berusia 2 bulan sampai 5 tahun yang memenuhi kriteria penelitian. Subjek penelitian terdiri dari 50 penderita yang mendapat probiotik dan terapi standar sebagai kelompok perlakuan dan 50 penderita mendapat plasebo dan terapi standar sebagai kontrol.

#### **V.2. Karakteristik Sampel**

Distribusi kategori umur pada kedua kelompok penderita dapat dilihat pada tabel 1. Tidak ada perbedaan bermakna distribusi kategori umur antara kedua kelompok. Kelompok terapi standar dan plasebo (S) terdiri dari 30 (60%) penderita kategori umur  $\leq 12$  bulan dan 20 (40%) penderita kategori umur  $> 12$  bulan, sedangkan kelompok terapi standar dan probiotik (SS) terdiri dari 33 (66%) penderita kategori umur  $\leq 12$  bulan dan 17 (34%) penderita kategori umur  $> 12$  bulan, dengan hasil uji statistik  $X^2=0,386$ ,  $df=1$ ,  $p=0,534$  ( $p>0,5$ )

Tabel 1. Distribusi kategori umur pada masing-masing kelompok

Umur	Kelompok		Jumlah
	Terapi standar +plasebo(S)	Terapi standar +probiotik (SS)	
	N=50(%)	N=50(%)	
≤ 12 bulan	30 (60%)	33 (66%)	63 (63%)
>12 bulan	20 (40%)	17 (34%)	37 (37%)
Jumlah (%)	50 (100%)	50 (100%)	100 (100%)

$X^2 = 0,386$  df= 1       $p = 0,534$  ( $p > 0,05$ )

Distribusi jenis kelamin pada kedua kelompok penderita dapat dilihat pada tabel 2 di bawah ini:

Tabel 2. Distribusi frekuensi jenis kelamin pada masing-masing kelompok

Jenis kelamin	Kelompok		Jumlah
	Terapi standar +plasebo (S)	Terapi standar +probiotik(SS)	
	N=50(%)	N=50(%)	
Laki-laki	26 (52%)	24 (48%)	50 (100%)
Perempuan	24 (48%)	26 (52%)	50 (100%)
Jumlah	50 (100%)	50 (100%)	100 (100%)

$X^2 = 0,160$  df=1       $p = 0,689$  ( $p > 0,05$ )

Pada tabel 2 tampak tidak ada perbedaan bermakna distribusi jenis kelamin antara kedua kelompok. Kelompok terapi standar dan plasebo (S) terdiri dari 26 laki-laki (52%) dan 24 perempuan (48%), sedangkan

kelompok terapi standar dan probiotik (SS) terdiri dari 24 laki-laki (48%) dan 26 perempuan (52%) dengan hasil uji statistik  $X^2 = 0,160$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,689$  ( $p > 0,05$ )

Distribusi status gizi pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 3 di bawah ini:

Tabel 3. Distribusi status gizi pada masing-masing kelompok

Status gizi	Kelompok		Jumlah
	terapi standar +plasebo (S) N=50(%)	Terapi standar +probiotik(SS) N=50(%)	
Lebih	2 (4%)	2 (4%)	4 (4%)
Baik	30 (60%)	22 (33%)	52 (52%)
Kurang	18 (36%)	26 (52%)	44 (44%)
Jumlah	50 (100%)	50 (100%)	100 (100%)

$X^2 = 2,685$      $df=2$      $p= 0,261$  ( $p > 0,05$ )

Pada tabel 3, tidak terdapat perbedaan bermakna distribusi status gizi pada kedua kelompok. Pada kelompok terapi standar dan plasebo (S) penderita yang mempunyai status gizi lebih sebanyak 2 penderita (4%), gizi baik 30 penderita (60%), gizi kurang 18 penderita (36%). Sedangkan pada kelompok terapi standar dan probiotik (SS) yang mempunyai status gizi lebih sebanyak 2 penderita (4%), gizi baik 22 (44%) dan gizi kurang 26 penderita (56%). Setelah dilakukan uji statistik [ $X^2=2,685, df=2$ ,  $p = 0,261$  ( $p > 0,05$ )].

Distribusi konsumsi ASI/PASI pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 4 di bawah ini :

Tabel 4. Distribusi konsumsi ASI/PASI pada masing-masing kelompok

	Kelompok		Jumlah
	Terapi standar +Plasebo(S) N=50(%)	Terapi standar +probiotik(SS) N=50(%)	
ASI	28 (56%)	23 (46%)	51 (51%)
PASI	22 (44%)	27 (54%)	49 (49%)
Jumlah	50 (100%)	50 (100%)	100 (100%)

$X^2 = 1,000$      $df=1$      $p= 0,317$  ( $p>0,05$ )

Pada tabel 4 tidak ada perbedaan bermakna distribusi konsumsi ASI/PASI pada kedua kelompok. Pada kelompok terapi standar dan plasebo (S) penderita yang mengonsumsi ASI sebanyak 28 (56%) penderita sedangkan yang mengonsumsi PASI sebanyak 22 (44%) penderita. Pada kelompok terapi standar dan probiotik (SS) penderita yang mengonsumsi ASI sebanyak 23 (46%) penderita sedangkan yang mengonsumsi PASI sebanyak 27 (54%) penderita. Setelah dilakukan uji statistik [ $X^2 = 1,000$ ,  $df= 1$ ,  $p= 0,317$  ( $p > 0,05$ ) ].

Distribusi kategori suhu badan pada saat masuk rumah sakit pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 5 di bawah ini :

Tabel 5. Distribusi kategori suhu badan pada masing-masing kelompok pada saat masuk rumah sakit

Kategori suhu badan °C	Kelompok		Jumlah
	Terapi standar	Terapi standar	
	+plasebo(S) N=50(%)	+Probiotik(SS) N=50(%)	
≥ 37,8	50 (100%)	49 (98%)	99 (99%)
< 37,8	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
Jumlah (%)	50 (100%)	50 (100%)	100 (100%)
$X^2 = 1,010$ df= 1      p= 0,315 (p>0,05)			

Pada tabel 5, tampak tidak ada perbedaan bermakna distribusi kategori suhu badan pada masing-masing kelompok pada saat masuk rumah sakit. Pada kelompok terapi standar dan plasebo (S), suhu badan pada saat masuk rumah sakit semua penderita [50 penderita (100%)] adalah  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ , sedangkan pada kelompok terapi standar dan probiotik (SS) 49 (98%) penderita, suhu badan pada saat masuk rumah sakit adalah  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  dan 1 (2%) penderita suhu badan pada saat masuk rumah sakit  $< 37,8^{\circ}\text{C}$ . Setelah dilakukan uji statistik  $X^2 = 1,010$  df= 1, p= 0,315 (p>0,05).

Nilai rata-rata lamanya sakit sebelum masuk rumah sakit pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 6 di bawah ini:

Tabel 6. Nilai rata-rata lamanya sakit sebelum masuk rumah sakit pada masing-masing kelompok

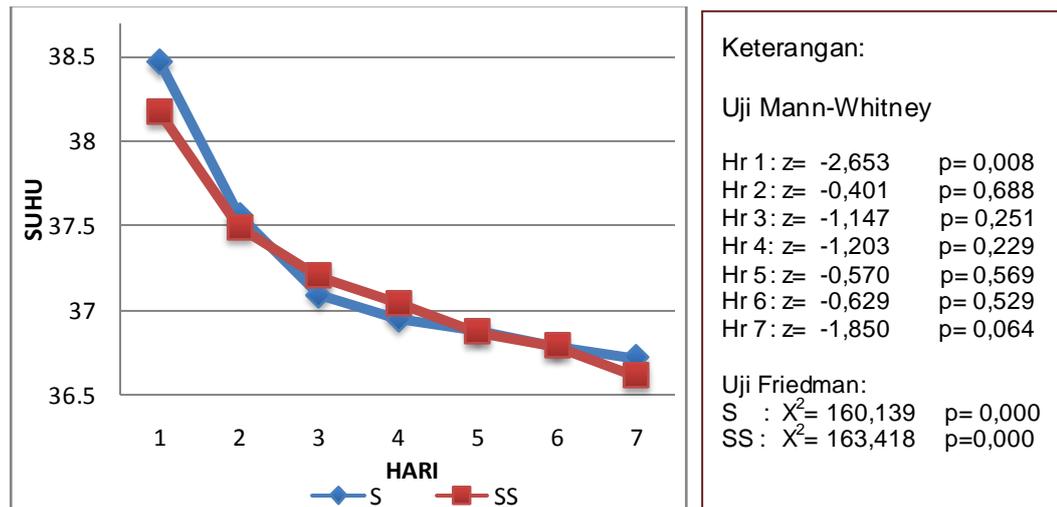
Lamanya sakit sebelum masuk RS (hari)	Kelompok	
	Terapi standar +plasebo (S) N=50	Terapi standar +probiotik(SS) N=50
<i>Mean</i>	3,08	3,22
Median	3,00	3,00
Simpang Baku	1,75	1,69
<i>Range</i>	1- 8	1- 8

Uji Mann – Whitney  $z = - 0,586$   $p = 0,558$  ( $p > 0,05$ )

Pada tabel 6, rata-rata lamanya sakit sebelum masuk rumah sakit pada kelompok terapi standar dan plasebo (S) adalah 3,08 hari dengan rentangan 1-8 hari sedangkan pada kelompok terapi standar dan probiotik (SS) adalah 3,22 hari dengan rentangan 1-8 hari. Tidak terdapat perbedaan bermakna nilai rata-rata lamanya sakit sebelum masuk rumah sakit antara kedua kelompok setelah dilakukan uji statistik [(Uji Mann – Whitney,  $z = - 0,586$ ,  $p = 0,558$  ( $p > 0,05$ )] .

### V.3. Evaluasi Hasil Terapi

Nilai rata-rata suhu badan dari hari ke hari pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Grafik nilai rata-rata suhu badan dari hari ke hari pada masing-masing kelompok ( S= terapi standar dan plasebo, SS=terapi standar dan probiotik)

Pada gambar 2 terlihat bahwa :

a. Pada masing-masing kelompok :

Terdapat penurunan sangat bermakna nilai rata-rata suhu badan dari hari ke hari baik pada kelompok terapi standar dan plasebo (S) dan terapi standar dan probiotik (SS) ( $p < 0,01$ ). Pada kelompok terapi standar dan plasebo (S) nilai rata-rata suhu badan per hari berturut-turut dari hari pertama sampai hari ke-7 adalah : 38.46 °C; 37.56 °C; 37.09 °C; 36.95 °C; 36.83°C; 36.79 °C; 36.72 °C. dan pada kelompok terapi standar dan probiotik (SS) adalah 38.17°C; 37.49 °C; 37.20 °C; 37.04 °C; 36.87 °C; 36.79 °C; 36.60 °C.

b. Antara kedua kelompok

Pada hari pertama terdapat perbedaan sangat bermakna ( $p < 0,01$ ) nilai rata-rata suhu badan antara kelompok terapi standar dan plasebo

(S) dan kelompok terapi standar dan probiotik (SS), kelompok S (rata-rata 38,46 °C) dibandingkan dengan kelompok SS (rata-rata 38,17°C). Mulai hari kedua sampai hari ketujuh nilai rata-rata suhu badan antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ). Kedua kelompok sama-sama mengalami penurunan suhu. Hal ini dapat dipengaruhi oleh peranan terapi standar yang diberikan pada kedua kelompok.

Nilai rata-rata frekuensi pernapasan per menit dari hari ke hari pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada gambar 3.

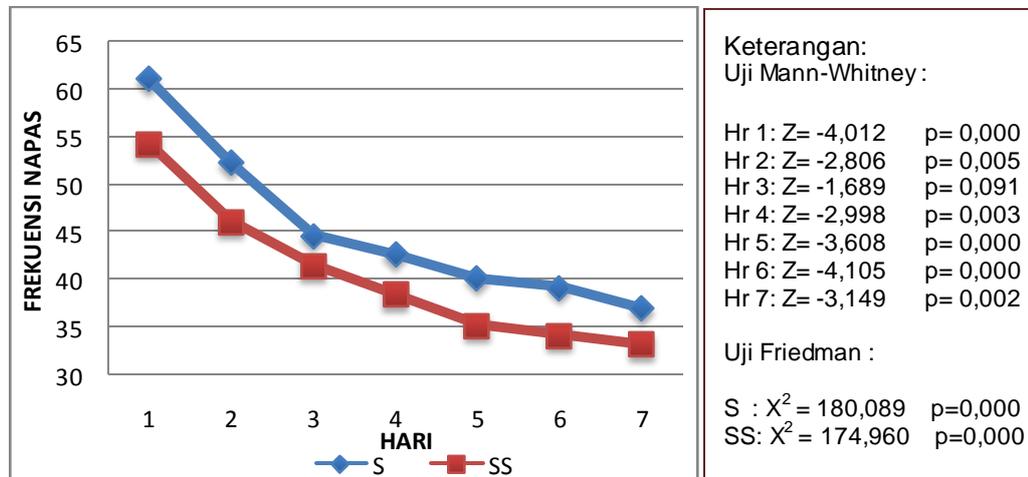
Pada gambar 3 terlihat bahwa :

a. Pada masing-masing kelompok :

Terdapat penurunan sangat bermakna nilai rata - rata frekuensi pernapasan per menit dari hari ke hari baik pada kelompok terapi standar dan plasebo (S) dan terapi standar dan probiotik (SS) ( $p < 0,01$ ). Pada kelompok terapi standar dan plasebo (S) nilai rata-rata frekuensi pernapasan per menit per hari berturut-turut dari hari pertama sampai hari ke-7 adalah : 60,08; 52,32; 44,68; 42,68; 40,18; 39,26 ; 37,00 kali per menit dan pada kelompok terapi standar dan probiotik (SS) adalah 54,36; 44,14; 41,50; 38,42; 35,24; 34,22; 33,24 kali per menit.

b. Antara kedua kelompok

Terdapat perbedaan sangat bermakna ( $p < 0,01$ ) nilai rata-rata frekuensi pernapasan per menit dari hari ke hari antara kelompok terapi standar dan plasebo (S) dibandingkan dengan kelompok terapi standar dan probiotik (SS) dengan nilai rata-rata penurunan frekuensi pernapasan pada kelompok terapi standar dan probiotik (SS) lebih rendah dibandingkan kelompok terapi standar dan plasebo (S). Kecuali pada hari ketiga tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ). Kedua kelompok sama-sama telah mengalami penyembuhan. Hal ini dapat dipengaruhi oleh peranan terapi standar yang diberikan pada kedua kelompok.



Gambar 3. Grafik nilai rata-rata frekuensi pernapasan per menit dari hari ke hari pada masing-masing kelompok ( S= terapi standar dan plasebo, SS=terapi standar dan probiotik)

Evaluasi hasil terapi dapat dilihat pada tabel 7 di bawah ini :

Tabel 7. Evaluasi hasil terapi

	Kelompok		<i>P</i>
	Standar +Plasebo N=50	Standar +Probiotik N=50	
<b>1. Lama menghilangnya demam (hari)</b>			0,489
<i>Mean</i>	1,84	1,76	
Median	1,00	1,00	
Simpang baku	1,235	1,238	
Rentangan	1 – 7	1 – 6	
<b>2. Lama menghilangnya napas cepat (hari)</b>			0,272
<i>Mean</i>	2,84	2,28	
Median	2,00	2,00	
Simpang baku	1,899	1,230	
Rentangan	1 – 7	1 – 5	
<b>3. Lama menghilangnya retraksi subkostal (hari)</b>			0,000
<i>Mean</i>	3,80	2,54	
Median	3,00	2,00	
Simpang baku	1,512	1,669	
Rentangan	1 – 7	1 – 7	
<b>4. Lama menghilangnya ronki nyaring (hari)</b>			0,000
<i>Mean</i>	4,24	2,68	
Median	4,00	2,00	
Simpang baku	1,519	1,518	
Rentangan	2 – 7	1- 7	

Lanjutan tabel 7

	Kelompok		<i>P</i>
	Standar +Plasebo N=50	Standar +Probiotik N=50	
<b>5.Lama sembuh setelah perlakuan (hari)</b>			0,000
<i>Mean</i>	4,64	3,28	
Median	4,00	3,00	
Simpang baku	1,467	1,512	
Rentangan	3 – 7	1 – 7	

Evaluasi hasil terapi pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 7.

Pada tabel 7 terlihat:

1. Lama pencapaian menghilangkan demam pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna dengan nilai rata-rata masing-masing adalah 1,84 hari setelah perlakuan pada kelompok terapi standar dan plasebo (S) , sedangkan pada kelompok terapi standar dan probiotik (SS) 1,76 hari setelah perlakuan dengan rentangan 1 – 7 hari (terapi standar dan plasebo ) dan 1 – 6 hari (terapi standar dan probiotik ) setelah diuji statistik [ Mann-Whitney,  $z = -0,692$ ,  $p = 0,489$  ( $p > 0,05$ )].
2. Lama pencapaian perbaikan frekuensi pernapasan pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna dengan nilai rata-rata masing-masing 2,84 hari setelah perlakuan dengan rentangan 1 – 7 hari untuk

kelompok terapi standar dan plasebo , 2,78 hari setelah perlakuan dengan rentangan 1 – 6 hari untuk kelompok terapi standar dan probiotik , setelah dilakukan uji statistik [ Mann-Whitney,  $z = -1,097$ ,  $p = 0,272$  ( $p > 0,05$ )].

3. Lama pencapaian menghilangnya retraksi subkostal pada kedua kelompok berbeda sangat bermakna dengan nilai rata-rata masing-masing kelompok adalah 3,80 hari setelah perlakuan dengan rentangan 1 – 7 hari untuk kelompok terapi standar dan plasebo , 2,54 hari setelah perlakuan dengan rentangan 1 – 7 hari untuk kelompok terapi standar dan probiotik , setelah diuji statistik [ Mann-Whitney,  $z = -4,080$ ,  $p = 0,000$  ( $p < 0,01$ )].
4. Lama pencapaian menghilangnya ronki nyaring pada kedua kelompok terlihat berbeda sangat bermakna dengan nilai rata-rata masing-masing 4,24 hari setelah perlakuan dengan rentangan 2 - 7 hari untuk kelompok terapi standar dan plasebo , 2,68 hari setelah perlakuan dengan rentangan 1 – 7 hari untuk kelompok terapi standar dan probiotik , setelah diuji statistik [ Mann-Whitney,  $z = -5,093$ ,  $p = 0,000$  ( $p < 0,01$ )].
5. Lama sembuh setelah perlakuan pada kedua kelompok berbeda sangat bermakna dengan nilai rata-rata masing-masing kelompok adalah 4,64 hari setelah perlakuan dengan rentangan 3 – 7 hari untuk kelompok terapi standar dan plasebo , 3,28 hari setelah perlakuan dengan rentangan 1 – 7 hari untuk kelompok terapi standar dan

probiotik , setelah diuji statistik [ Mann-Whitney,  $z = -4,171$ ,  $p = 0,000$  ( $p < 0,01$ )].

Dikatakan sembuh dari pneumonia jika tidak ditemukan lagi demam, napas cepat, retraksi subkostal dan ronki nyaring. Dari hasil analisis rata-rata menghilangnya demam, menghilangnya napas cepat, menghilangnya ronki nyaring dan retraksi subkostal pada kelompok terapi standar dan plasebo adalah 4,64 hari setelah perlakuan sedangkan pada kelompok terapi standar dan probiotik rata-rata mengalami kesembuhan adalah 3,28 hari setelah perlakuan.

Untuk melihat jumlah pasien yang diberikan suplementasi sehingga terdapat perbedaan efek terapi antara dua kelompok dapat dihitung NNT (*number needed to treat*), seperti terlihat pada tabel 8.

Tabel 8. Hasil uji klinis kelompok terapi standar dan plasebo serta terapi standar dan probiotik pada hari ke-3 setelah terapi

	Kelompok		Jumlah
	Terapi standar	Terapi standar	
	+Plasebo N=50 (%)	+ Probiotik N= 50 (%)	
Sembuh	15 (30%)	28 (56%)	43 (43%)
Belum Sembuh	35 (70%)	22 (44%)	57 (57%)
Jumlah (%)	50 (100%)	50 (100%)	100 (100%)
$X^2=6,895$	df= 1	$p = 0,009$ ( $p < 0,01$ )	

$$ARR = CER - EER$$

ARR = *absolute risk reduction*

CER = *control event rate*

EER = *experimental event rate*

ARR antara kelompok plasebo+terapi standar dan Probiotik+terapi standar:

$$ARR = 70\% - 44\% = 26\% \text{ atau } 0,26$$

$$\mathbf{NNT} = 1 / ARR$$

$$= 1 / 0,26$$

$$= 3,8 \approx 3$$

Dari hasil NNT di atas maka dapat dikatakan setiap 3 pasien pneumonia berat anak yang diberi terapi standar dan probiotik maka akan diperoleh 1 pasien yang lebih cepat sembuh dari pneumonia berat atau dapat dihindarkan tambahan 1 pasien yang lebih lama tidak sembuh dari pneumonia berat dibandingkan dengan penderita pneumonia berat anak yang diberikan terapi standar saja. Atau setiap 3 penderita pneumonia berat anak yang diberi terapi tambahan probiotik baru terlihat perbedaan hasil terapi antara kelompok yang mendapat terapi standar dan probiotik dibandingkan kelompok yang mendapat terapi standar dan plasebo.

Pada penelitian ini tidak ditemukan efek samping pada kedua kelompok.

## **BAB VI**

### **PEMBAHASAN**

Pneumonia adalah salah satu dari beberapa infeksi saluran pernapasan bawah pada anak ( Atkuri, 2006 ). Di seluruh dunia pneumonia secara signifikan menyebabkan kesakitan, rawat inap dan kematian ( Sinave, 2004 ). Menurut survei kesehatan nasional ( SKN ) 2001, 27,6% kematian bayi dan 22,8% kematian balita di Indonesia disebabkan oleh penyakit saluran pernapasan, terutama pneumonia ( Mardjanis, 2008 ).

Pengobatan segera mungkin dengan antibiotik polifragmasi akan mempercepat proses penyembuhan dan mencegah komplikasi atau kematian. Saat ini berbagai upaya dilakukan dalam rangka memperpendek lamanya penyakit dengan cara memberikan tambahan suplemen selain terapi standar dengan tujuan untuk mempercepat proses penyembuhan yang pada akhirnya akan menurunkan angka kematian akibat pneumonia. Dengan demikian penting dilakukan penelitian tentang pneumonia terutama dalam hal yang berkaitan dengan penanganan penyakit secara dini yang bertujuan untuk menurunkan angka kematian.

Mikrobiota usus dapat mempengaruhi sistem imun mukosa dan sistem imun sistemik. Probiotik adalah mikroorganisme hidup dalam makanan atau suplemen yang dapat memperbaiki keseimbangan mikroflora usus dan memiliki efek yang menguntungkan pada pejamu,

tubuh manusia (NICUS). Probiotik dapat meningkatkan sistem imun baik sistem imun seluler maupun humoral yang berperan dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap antigen ( Soegijanto, 2002 ) .

Penelitian ini telah dilakukan pada 100 penderita dengan diagnosis pneumonia berat anak yang memenuhi kriteria penelitian, terdiri dari 50 penderita pada kelompok plasebo dan terapi standar serta 50 penderita pada kelompok probiotik dan terapi standar. Delapan penderita pada kelompok plasebo dan terapi standar tidak mengalami penyembuhan sesudah 7 hari perawatan di rumah sakit, sedangkan pada kelompok probiotik dan terapi standar ada 2 penderita yang tidak sembuh setelah 7 hari perawatan.

Pada penelitian ini probiotik yang digunakan terdiri dari *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus* ( $1 \times 10^7$  cfu/gram) selama 5 hari. Populasi *Lactobacillus* adalah  $10^6$ , sedangkan *Bifidobacteria* adalah  $10^8$ . Dosis probiotik yang dianjurkan adalah  $10^7$  hingga  $10^9$ . Rekomendasi dari Mitsuoka untuk bakteri *Lactobacillus* memang sekitar  $10^6$ . Oleh karena itu, preparat probiotik *Lactobacillus* umumnya diberikan pada dosis  $10^7$  hingga  $10^9$  (Mitsuoka, 1990, Mitsuoka, 1996). Pemberian selama 5 hari diharapkan sudah dapat memberikan efek klinis terhadap penyembuhan, hal ini berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Classen,dkk.,(1995) yang menemukan adanya *Lactobacillus* yang melekat dan ditelan oleh sel M setelah

pemberian *Lactobacillus* secara oral pada plak Peyer tikus. *Lactic Acid Bacteria* (LAB) ditemukan di plak Peyer setelah 6-12 jam dan di kelenjar limfe mesenterika 48 jam setelah pemberian secara oral.

Pemberian probiotik diberikan 3 jam setelah pemberian antibiotik untuk menghindari efek antibiotik terhadap probiotik (Yeo, 2009). Jika diberikan secara bersamaan dikhawatirkan antibiotik akan menghancurkan probiotik sehingga dapat mempengaruhi jumlah koloni probiotik yang sampai ke sel target, yang pada akhirnya dapat mempengaruhi efektivitas probiotik terhadap penyembuhan pneumonia berat anak.

Keterbatasan dari penelitian ini oleh karena tidak dilakukannya pemeriksaan koloni probiotik pada tinja sebelum dan setelah pemberian probiotik sehingga tidak diketahui apakah terdapat peningkatan atau penurunan jumlah koloni probiotik dalam tubuh sebelum dan setelah pemberian probiotik, selain itu tidak semua penderita dilakukan pemeriksaan analisa gas darah dan kultur darah.

Karakteristik sampel kedua kelompok terlihat pada tabel 1-6. Dalam hal distribusi kategori umur, jenis kelamin, gizi, konsumsi ASI/PASI, kategori suhu badan saat masuk rumah sakit, lamanya sakit sebelum masuk rumah sakit sebelum mendapat terapi pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Sampel pada penelitian ini adalah penderita pneumonia berat yang berumur 2 bulan sampai 5 tahun. Hal ini berdasarkan atas pertimbangan

bahwa insidens pneumonia tertinggi menurut beberapa penelitian adalah pada usia 2 bulan – 5 tahun dan terapi standar pada pneumonia berat pada kelompok umur ini sama, sesuai protokol penatalaksanaan pneumonia berat pada BIKa FK-UNHAS/RSWS (lampiran 5). Rentang umur yang luas merupakan kelemahan yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Hal ini terkait dengan faktor status imunitas, pola makan dan asupan makanan serta frekuensi pernapasan pada umur tertentu. Namun dengan pengambilan sampel secara randomisasi diharapkan faktor-faktor tersebut dapat terbagi merata dan seimbang pada masing-masing kelompok sehingga bias yang diakibatkan menjadi seminimal mungkin. Pada penelitian ini oleh karena adanya rentangan umur yang luas, maka umur dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok umur  $\leq 12$  bulan dan kelompok umur  $> 12$  bulan. Pada kelompok terapi standar dan plasebo terdiri dari 30 (60%) penderita yang berusia  $\leq 12$  bulan, sedangkan yang berusia  $> 12$  bulan terdiri dari 20 (40%) penderita. Kelompok terapi standar dan probiotik terdiri dari 33 (66%) penderita yang berusia  $\leq 12$  bulan, sedangkan yang berusia  $> 12$  bulan terdiri dari 17 (34%) penderita. Pembagian kelompok umur ini berdasarkan kesamaan gejala klinis dalam hal ini frekuensi pernapasan untuk kelompok  $\leq 12$  bulan (2-12 bulan) adalah  $> 50$ x/menit sedangkan kelompok umur  $> 12$  bulan (13-60 bulan) adalah  $> 40$ x/menit. Selain itu infeksi lebih sering terjadi dan lebih berat pada anak usia lebih muda yang disebabkan karena sistem imun yang belum matang pada usia muda ( Bratawidjaja, 2006). Setelah

dilakukan analisis tidak ada perbedaan bermakna distribusi kelompok umur ( $p > 0,05$ ) (tabel 1).

Distribusi jenis kelamin pada masing-masing kelompok (tabel 2) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna jumlah laki-laki dan perempuan antara kedua kelompok dengan nilai  $p = 0,689$  ( $p > 0,05$ ). Demikian juga distribusi status gizi pada kedua kelompok, walaupun jumlah sampel penelitian pada kelompok terapi standar dan plasebo lebih banyak yang gizi baik dibandingkan kelompok terapi standar dan probiotik yang memiliki status gizi kurang lebih banyak, namun dengan analisa statistik tidak ditemukan perbedaan bermakna dengan nilai  $p = 0,261$  ( $p > 0,05$ ) (tabel 3).

Kadar probiotik dalam tubuh seseorang dapat dipengaruhi oleh pemberian ASI maupun susu formula yang mengandung probiotik, sehingga dapat mempengaruhi hasil penelitian, namun dengan adanya randomisasi diharapkan dapat mengurangi pengaruh tersebut. Setelah dilakukan analisis tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kedua kelompok  $p = 0,317$  ( $p > 0,05$ ) (tabel 4).

Tabel 5 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna kategori suhu badan pada saat masuk rumah sakit antara kedua kelompok. Pada kelompok terapi standar dan plasebo semua penderita masuk dalam keadaan demam (suhu badan  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ) sedangkan pada kelompok terapi standar dan probiotik 1 penderita masuk dalam keadaan tidak demam (suhu badan  $< 37,8^{\circ}\text{C}$ ) dan 49 penderita masuk dalam

keadaan demam. Setelah dilakukan analisis tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok  $p=0,315$  ( $p>0,05$ ).

Tabel 6 menunjukkan bahwa lamanya sakit sebelum masuk rumah sakit tidak berbeda bermakna dengan uji statistik  $p=0,558$  ( $p>0,05$ ). Pada kelompok terapi standar dan plasebo rata-rata lama sakit dirumah adalah 3,08 hari sedangkan kelompok terapi standar dan probiotik adalah 3,22 hari.

Pada tabel 7 lama pencapaian menghilangnya demam pada kedua kelompok setelah uji statistik tidak berbeda bermakna  $p= 0,489$  ( $p>0,05$ ) dengan nilai rata-rata 1,84 hari pada kelompok terapi standar dan plasebo, 1,76 hari pada kelompok terapi standar dan probiotik. Dengan demikian berarti pemberian probiotik pada pneumonia berat anak tidak berpengaruh dalam hal lama menghilangnya demam.

Lama pencapaian perbaikan frekuensi pernapasan pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna (tabel 7) dengan nilai rata-rata 2,84 hari pada kelompok terapi standar dan plasebo dan 2,28 hari pada kelompok terapi standar dan probiotik . Setelah dilakukan uji statistik  $p= 0,272$  ( $p>0,05$ ). Dengan demikian berarti pemberian probiotik pada pneumonia berat anak tidak berpengaruh dalam hal lama menghilangnya napas cepat.

Lama pencapaian perbaikan retraksi subkostal pada kedua kelompok berbeda sangat bermakna (tabel 7) dengan nilai rata-rata

masing-masing 3,80 hari untuk kelompok terapi standar dan plasebo, dan 2,54 hari pada kelompok terapi standar dan probiotik. Setelah diuji statistik  $p=0,000$  ( $p>0,01$ ). Analisis statistik menunjukkan bahwa menghilangnya retraksi subkostal pada kelompok terapi standar dan probiotik lebih singkat 1,34 hari dibandingkan dengan kelompok terapi standar dan plasebo. Hal ini membuktikan khasiat klinik pemberian probiotik bersama terapi standar dapat mempercepat menghilangnya retraksi subkostal dibandingkan pemberian terapi standar saja.

Lama pencapaian menghilangnya ronki nyaring pada kedua kelompok berbeda sangat bermakna (tabel 7) dengan nilai rata-rata masing-masing 4,24 hari untuk kelompok terapi standar dan plasebo , 2,68 hari pada kelompok terapi standar dan probiotik, setelah diuji statistik  $p=0,000$  ( $p<0,01$ ). Dari hasil analisis statistik diperoleh hasil menghilangnya ronki nyaring pada kelompok terapi standar dan probiotik lebih singkat 1,56 hari daripada kelompok terapi standar dan plasebo. Hal ini membuktikan khasiat klinik pemberian probiotik bersama terapi standar dapat mempercepat menghilangnya ronki nyaring dibandingkan dengan pemberian terapi standar saja.

Salah satu dari efek probiotik pada saluran pernapasan yang diterima dan diteliti adalah perannya dalam modulasi sistem imun. Probiotik memiliki beberapa komponen yang berperan dalam respon imun termasuk repon imun humoral dan seluler. Komponen spesifik dalam respon imun humoral adalah sekresi sitokin spesifik yang dapat

meningkatkan T *helper cells* yang kemudian menjadi Th1 dan Th2 dominan. Probiotik dapat membantu meningkatkan pelepasan sitokin spesifik yang kemudian berperan dalam imunitas mukosa ( Gillingham dan Lescheid, 2009 ).

Ada 2 tipe probiotik, yaitu *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria*, yang dapat meningkatkan kedua sistem imun yaitu sistem imun seluler dan sistem imun humoral. Sistem imun seluler bekerja dengan cara : meningkatkan peredaran sel darah putih yang disebut dengan limfosit T, untuk menyerang dan menghancurkan virus atau antigen lain yang berbahaya, mengaktifkan makrofag dan sel NK, merangsang sekresi protein yang dapat meningkatkan respon sistem imun ( Mitchell, 2010 ). Probiotik dapat meningkatkan jumlah lekosit yang berperan dalam sistem pertahanan tubuh, dan juga meningkatkan antibodi atau imunoglobulin yang digunakan untuk mengenali dan menetralsasi obyek yang tidak dikenal seperti virus dan bakteri ( Inhuman Experiment, 2009 ).

Dari 4 variabel yang diteliti pada kedua kelompok terlihat bahwa lama pencapaian menghilangnya demam merupakan variabel yang paling cepat membaik, disusul oleh lama pencapaian menghilangnya napas cepat, lalu variabel menghilangnya retraksi subkostal, dan yang paling lama membaik adalah variabel ronki nyaring. Hal ini sesuai dengan patofisiologi terjadinya pneumonia. Pada awal perjalanan pneumonia terjadi inflamasi sebagai respons tubuh terhadap adanya infeksi, inflamasi ini menimbulkan gejala demam, selanjutnya inflamasi yang terjadi

menimbulkan kongesti yang luas dalam alveoli, sehingga terjadi gangguan komponen volume ventilasi. Tubuh akan mengkompensasi dengan cara meningkatkan volume tidal dan frekuensi napas, sehingga terlihat takipnu dan dispnu. Pada masa penyembuhan walaupun inflamasi sudah berkurang, namun akibat dari inflamasi masih ada, sehingga gejala demam akan menghilang lebih dahulu, walaupun secara anatomis alveoli belum sembuh sempurna. Berkurangnya kongesti pada alveoli menyebabkan gangguan ventilasi berkurang, sehingga respons kompensasi tubuh berkurang, volume tidal bertambah, sehingga takipnu dan dispnu menghilang, walaupun ronki nyaring masih terdengar. Tidak ada referensi yang kami dapatkan tentang urutan perbaikan gejala klinik yang terjadi pada pneumonia, sehingga tidak dapat dibandingkan dengan hasil yang diperoleh pada penelitian ini.

Berdasarkan penelitian pasien pneumonia berat mengalami penyembuhan rata-rata pada hari ke-5 sampai hari ke-7 (Malanahabis dkk, 2004, Pranadjaja, 2008). Pada penelitian ini diperoleh hasil lama sembuh rata-rata 3,28 hari setelah perlakuan pada kelompok yang mendapat terapi standar dan probiotik, lebih cepat sembuh 1,36 hari dibandingkan kelompok terapi standar dan plasebo (4,64 hari setelah perlakuan), setelah dilakukan uji statistik berbeda sangat bermakna antara kedua kelompok  $p=0,000$  ( $p < 0,01$ ). Selanjutnya dilakukan perhitungan NNT pada hari ke-3 sesudah terapi untuk menilai efektivitas dari pemberian probiotik. Dari penelitian ini hasil NNT yang didapatkan yaitu 3

untuk kelompok terapi standar dan probiotik dibandingkan kelompok kontrol yang diberi terapi standar saja, hal ini menunjukkan bahwa setiap 3 pasien pneumonia berat yang diberi terapi standar dan probiotik telah dapat memperlihatkan perbedaan efek terapi dibandingkan kelompok yang mendapat terapi standar saja. Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian di Bayer-Mulsid dan Gatcheco yang mendapatkan NNT 2.

Semakin kecil nilai NNT berarti khasiat obat yang diuji makin baik, namun aplikasi hasil penelitian yang didapatkan harus mempertimbangkan banyak hal selain kemaknaan secara statistik antara lain: *outcome*, efek samping obat, harga, ketersediaan serta penerimaan pasien. Dari penelitian ini hasil NNT yang didapatkan yaitu 3 untuk kelompok terapi standar dan probiotik terhadap kelompok kontrol terapi standar dan plasebo, menunjukkan bahwa setiap 3 pasien pneumonia berat anak yang diberi tambahan probiotik telah dapat memperlihatkan perbedaan efek terapi. Hal ini menunjukkan bahwa khasiat klinik terapi standar dan probiotik lebih baik jika dibandingkan dengan terapi standar saja terhadap proses penyembuhan klinik pneumonia berat anak.

Dibandingkan nilai *p*, NNT lebih memberikan informasi tentang manfaat obat yang yang diuji. Dari analisis statistik nilai *p* antara kelompok terapi standar dan probiotik dibandingkan terapi standar dan plasebo diantara 4 variabel yang diuji ada 2 variabel yaitu lama menghilangnya retraksi subkostal dan lama menghilangnya ronki nyaring yang berbeda sangat bermakna, dan 2 variabel lainnya yaitu lama menghilangnya

demam dan lama menghilangnya napas cepat tidak berbeda bermakna, namun dengan perhitungan NNT tampak kelompok terapi standar dan probiotik lebih baik dibandingkan terapi standar plasebo. Tampak bahwa terapi tambahan probiotik mempunyai peranan dalam proses penyembuhan pneumonia berat anak pada penelitian ini. Dengan demikian probiotik dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada penatalaksanaan terhadap penderita pneumonia berat anak.

Perbedaan khasiat klinis antara pemberian probiotik bersama terapi standar dan terapi standar saja yang ditemukan pada penelitian ini adalah: 0,08 hari untuk lama pencapaian menghilangnya demam, 0,56 hari untuk lama pencapaian menghilangnya napas cepat, 1,34 hari untuk lama pencapaian menghilangnya retraksi subkostal dan 1,56 hari untuk lama pencapaian menghilangnya ronki nyaring, hanya  $\frac{1}{2}$  -  $1\frac{1}{2}$  hari saja, terlihat tidak berbeda jauh, namun mempunyai efek yang bermakna untuk hal-hal berikut ini: dari segi biaya, untuk perawatan pasien di kelas III atau pasien dengan jaminan kesehatan yang di tanggung pemerintah (jamkesmas/jamkesda) tidak terasa perbedaannya, namun bagi pasien umum atau yang dirawat di rumah sakit swasta apalagi di ruang perawatan dengan biaya perawatan per hari yang besar, perbedaan biaya perawatan 1 hari menimbulkan selisih biaya yang cukup besar dibandingkan jika membeli probiotik; dari segi *outcome*, pneumonia berat merupakan penyakit dengan tingkat mortalitas yang tinggi, sehingga perbaikan klinis yang terjadi lebih cepat (walaupun hanya berbeda  $\leq 1$  hari)

dapat memberikan efek yang sangat berarti, karena dapat mengurangi risiko penyakit berlanjut, berkomplikasi bahkan dapat menyebabkan kematian, sehingga perbedaan khasiat klinis yang singkat memberi arti yang besar.

Pada penelitian ini dieksklusi penderita pneumonia dengan gizi buruk, karena pada anak dengan gizi buruk terjadi defisiensi zat gizi dan berkurangnya imunitas, sehingga dalam penanganannya diperlukan suplementasi vitamin A dan vitamin lainnya yang dapat menimbulkan bias sehingga mempengaruhi hasil penelitian. Pertimbangan lain adalah pneumonia pada gizi buruk cenderung lebih berat dengan angka kematian lebih tinggi dibandingkan dengan pneumonia pada anak dengan gizi baik. Hal ini berhubungan dengan terjadinya defisiensi zat gizi dan berkurangnya imunitas. Status imunitas yang rendah pada penderita pneumonia berat disertai gizi buruk dikhawatirkan memberikan efek samping berupa sepsis oleh karena terjadi *overgrowth* dari bakteri baik ini, sehingga bakteri baik yang tadinya apatogen menjadi patogen.

Hanya ada 1 penelitian tentang pemberian probiotik pada pneumonia yang dapat dibandingkan dengan hasil peneliti, yaitu penelitian yang dilakukan di Filipina oleh Bayer-Mulsid dan Gathcheco (Bayer-Mulsid, Gathcheco). Penelitian tersebut dilakukan terhadap 76 bayi berusia 6-24 bulan yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang mendapat terapi Ampisilin 100 mg/kg bb/hari dan probiotik dan kelompok yang mendapat ampisillin saja. Hasil penelitian pada kelompok yang

mendapat probiotik lebih singkat secara bermakna dalam hal lama batuk dan lama rawat dibandingkan kontrol SD  $4,3 \pm 1$  hari  $p=0,007$ . Hilangnya napas cepat dan retraksi SD  $1,5 \pm 0,5$  hari pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol SD  $4,3 \pm 1$  ( $p<0,001$ ) hal ini selaras dengan hasil penelitian peneliti.

Kekuatan dari penelitian ini karena penelitian ini merupakan penelitian uji klinik acak terkontrol (*Randomized Controlled Trial* =RCT) dan dilakukan dengan cara buta ganda (*double blind*). Selain itu di tingkat desain telah dikeluarkan faktor-faktor perancu yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.

Selama dilakukan penelitian ini, tidak ditemukannya adanya efek samping akibat pemberian probiotik.

Penelitian ini tidak disponsori oleh salah satu perusahaan farmasi sehingga tidak ada unsur kepentingan ataupun intervensi dari pihak manapun yang mempengaruhi hasil penelitian.

## **BAB VII**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **VII.1. Kesimpulan**

Hasil penelitian terhadap 100 penderita pneumonia berat anak berusia 2 bulan - 5 tahun yang memenuhi kriteria penelitian yang dilaksanakan di Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin. Subyek penelitian diperoleh dari RS. Wahidin Sudirohusodo, RSI. Faisal, RS. Ibnu Sina, RS. Sungguminasa Gowa dan RS. Labuang Baji Makassar. Yang dilaksanakan pada tanggal 1 Mei 2010 sampai 26 Juni 2010. Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian probiotik sebagai terapi tambahan pada pneumonia berat anak secara signifikan bermanfaat dalam hal:

1. Mempercepat menghilangnya retraksi subkostal
2. Mempercepat menghilangnya ronki nyaring
3. Mempercepat penyembuhan

#### **VII.2. Saran**

Berdasarkan hasil penelitian ini, ada beberapa saran sebagai berikut:

1. Untuk setiap kasus pneumonia berat dianjurkan untuk diberikan probiotik.

2. Perlu penelitian lebih lanjut tentang dosis dan lama pemberian probiotik pada proses penyembuhan klinik pneumonia berat anak.
3. Perlu penelitian lebih lanjut untuk melihat manfaat probiotik pada penyakit infeksi lain.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, N. 2003. Diktat Gastroenterologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UNHAS.
- Abinash, V., Wilson W.R. 2001. *Pneumonia*. In: Wilson W.R., Sande M.A., editors. *Current Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases*. 1<sup>st</sup> ed. The Mc Graw Hill Co. New York : 128-44.
- Alberta Medical Association. 2006. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Community Acquired Pneumonia : Pediatric*. (online), (<http://www.albertadoctors.org>, diakses 4 Oktober 2007).
- Atkuri,L.V. 2006. *Pediatrics Pneumonia*. (Online), ([http://www.emedicine.com/EMERG/topic\\_396.htm](http://www.emedicine.com/EMERG/topic_396.htm), diakses 4 Oktober 2007)
- Baratawidjaja,K.,G. 2006. *Imunologi Dasar*. Edisi ke-7. Balai Penerbit FKUI. Jakarta.
- Bawono, D. 2009. Penggunaan Probiotik pada Pasien Pediatrik. (Online), (<http://pediatricaugm.blogspot.com/2009/10/penggunaan-probiotik-pada-pasien.html>, diakses 23 April 2010)
- Bayer-Mulsid, B.T., Gatcheco, F.N. Tanpa tahun. *Randomized Clinical Trial on the Effect of Probiotic, Ohhira OMX Capsules, as an Adjunct in the Treatment of Severe Pneumonia in 6-24 Months of Age*. (online), (<http://www.omx.jp/wp-content/themes/biobank/img/research>, diakses 2 April 2010).
- BBC News. 6 November, 2008. *Probiotics ' may stop pneumonia'* (online), (<http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7708895.stm>, diakses 2 April 2010).
- British Thoracic Society. 2002. BTS guidelines for the management of Community-Acquired Pneumonia in childhood. *Thorax*. 57: 1-24.
- Charrois, T.L, Sandhu, G, Vohra, S. 2006. Probiotics. *Pediatr. Rev.* 27 : 137-139.
- Classen, E., Winsen R.Van, Posno, M., Boersma, W.J.A. 1995. *New and Safe Oral Live Vaccines Based on Lactobacillus*. In: Mestecky,J., Russel, M.W., Jackson, S., Michalek, S.M., Tlaskalova, H., Sterzl, J.

- Advance in Mucosal Immunology. Plenum Press, New York. 1153-1558.
- Collin, Gibson,G.R. 1999. Probiotic, Prebiotic and Synbiotic : Approach for Modulating the Microbial Ecology of the Gut. *Am J Clin Nutr.* 69 : 1052s-1057s.
- Cornelius W, Niehl, V.2005. Probiotic : Not Just For Treatment Anymore.*Pediatrics.* 115: 174-177.
- Cornell University. 2003. *Pneumonia.* (Online) (<http://wo.pub2.med.cornell.edu>, diakses 26 Oktober 2007)
- Correa, A.G, Starke,J.R. 1998. *Disorder of the Respiratory Tract in Children.* Jilid 6. WB Saunders Co. Philadelphia.
- Dirjen Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman. 1995. *Pedoman Program Pemberantasan Penyakit Infeksi Saluran Pernafasan Akut untuk Penanggulangan Pneumonia pada Balita dalam PELITA VI.* DEPKES RI,Jakarta.
- Durbin,W.J. 2004. Pneumococcal Infections.*Pediatrics in review.* 25 (12):418-424.
- Flemming, D. 2009. *What are Probiotics?* (Online) (<http://www.nzwomansweekly.co.nz/health/diet-fitness/what-are-probiotics>, diakses 23 Maret 2010)
- Galdeano, C.M., LeBlanc, A. De Moreno, Vinderola, G., Bonet, M.E.B., Perdigon, G. 2007. Proposed Model : Mechanisms of Immunomodulation Induced by Probiotic Bacteria. *Clinical and Vaccine Immunologis.* P485-492.
- Gillingham,L.G, Lescheid,D.W. 2009. Probiotics and Mucosal Immunity: Strain-specific effects on Th 1/Th 2 cell Modulation. *IntJNM.* 4 (1) :18-22
- Gluck,U, Gebbers,Jan-Olaf.2003. Ingested Probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, and  $\beta$ -hemolytic streptococci). *Am J Clin Nutr.* 77: 517-520.
- Gregory,J.L., Li, Shuguang, Mohamed, E.M, Cheryl,R, Arthur C.O. 2009. Probiotic Effects on Cold and Influenza Like Symptom Incidence and Duration in Children. *Pediatrics.* 124: e172-e179.

- Hatakka, K, Savilahti,E, Ponka,A, Meurman, J.H, Poussa, T, Nase, L. 2001. Effect of Long Term Consumption of of Probiotic Milk on Infections in Children Attending Day Care Centres : Double Blind, Randomised Trial. *BMJ*. 322 : 1-5.
- Hsiao, G., Black-Payne dan Campbell, D. 2005. *Pediatric Community-Acquired Pneumonia*, (Online), (<http://www.chestnet.org/>, diakses 10 Maret 2005).
- Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2004. *Pneumonia*. Dalam: Puspongoro H.D., Hadinegoro S.R., Firminda D., Tridjaja B., Pudjiadi A.H., Kosim M.S., Rusmil K. Standar Pelayanan Medis Kesehatan Anak. Edisi 1. Badan Penerbit IDAI .Jakarta. : 351-4.
- Inhuman Experiment. 2009. *Enhancing Immunity with Probiotics : Can They Ward off the Flu?* ( Online ) ( <http://www.inhumanexperiment.blogspot.com/2009/10/enhancing-immunity-with-probiotics-can.html>], diakses 5 Mei 2010).
- Isolauri E., Juntunen M, Rautanen T, Sillanauke P, Koivula T. 1991. A human Lactobacillus strain (Lactobacillus casei sp strain GG) Promotes Recovery fro Acute Diarrhea in Children. *Pediatrics*. 88: 90-97
- Klarin, B., Molin, G., Jeppsson,B., Larsson, A. 2008. Use of the Probiotic Lactobacillus plantarum 299 to Reduce Pathogenic Bacteria in the Oropharynx of Intubated Patients : A Randomized Controlled Open Pilot Study. *Critical Care*. 1-8.
- Kompas. 6 November, 2008. *"Bakteri Baik" Lindungi Pasien Kritis dari Pneumonia*.
- Malahanabis, D., Lahiri, M., Paul, D., Gupta, S., Gupta, A., Wahed, M.A., Khaled, M.A. 2004. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of The Efficacy of Treatment with Zinc or Vitamin A in Infant and Young Children with Severe Acute Lower Respiratory Infection. *Am J Clin Nutr*.79: 430-6.
- Mardjanis, S. 2008. *Buku Ajar Respirologi Anak*. Edisi Pertama. Badan Penerbit IDAI. Jakarta
- McIntosh GD. 2006. Invasive pneumococcal disease; A serious and preventable infection. *Iranian Journal of Clinical Infectious Disease*.1(3): 161-167.

- Mehta, P.N. 2003. Choosing Antibiotics for Community Acquired Pneumonia. *Indian Pediatrics*. 40: 958-964.
- Mitchell, D. 2010. *Can Probiotics Help Swine Flu?* (Online) (<http://www.examiner.com/x-2994-Phoenix-Alternative-Medicine-Examiner>, diakses 2 Mei 2010).
- Mitsuoka, T. 1990. Bifidobacteria and Their Role in Human Health. *Journal of Industrial Microbiology*. 6: 263-268.
- Mitsuoka, T. 1996. Intestinal Flora and Human Health. *Asia Pacific J Clin Nutr*. 5 (1): 2-9.
- Naidu, A.S., Bidlack, W.R., Clemens, R.A. 1999. Probiotic Spectra of Lactic Acid Bacteria (LAB). *Crit Rev Food Sci Nutr*. 39 : 13-126.
- Narayan, S., S., Jalgaonkar, S., Shahani, S., Kulkarni, V.N. 2010. Probiotics: Current Trends in the Treatment of Diarrhoea. *Hong Kong Med J*. 16 (3): 1-6.
- NICUS, Nutrition Information Centre. Tanpa tahun. *Probiotics and Prebiotics: Granny's Wisdom Takes Us Back to the Future*. University of Stellenbosch.  
*Nutr*. 5 (1): 2-9.
- Omar A., Zainudin N.M., Abd. Azis B.B., Rasid M.A., Nurani N.K., Kiong P.C., Koh C.T., Paramjothy M., Wong S.L. 2002. *Clinical Practice Guidelines on Pneumonia and Respiratory Tract Infections in Children*. Clinical Practice Guidelines Committee. Kuala Lumpur: 21-8.
- Organisasi Kesehatan Sedunia. 1990. *Program Pemberantasan Infeksi Saluran Pernafasan Akut. Dasar Pemikiran Tata Laksana Pneumonia Pada Anak Di Sarana Kesehatan Dasar*. WHO, Jenewa.
- Ostapchuk M., Roberts D.M., Hadlly R. 2004. Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. *Am Fam Physician*. 70: 899-908.
- Pranadjaja, L. 2008. *Khasiat Klinik Pemberian Suplemen Zn Terhadap Proses Penyembuhan Klinik Pneumonia Berat Bayi dan Anak*. Tesis tidak diterbitkan. Makassar. Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (Combined degree) Program Studi Biomedik Pascasarjana UNHAS
- Republika. 25 Mei 2004. *Kebutuhan Probiotik dalam Tubuh*.

- Saavedra, J.M., Abi-Hanna, A., More, N., Yolken.R.H. 2004. Long-term Consumption of Infant Formulas Containing Live Probiotic Bacteria: Tolerance and Safety. *Am J Clin Nutr* . 79 : 261-267.
- Sazawal, S., Dhingra, U., Sarkar, A., Dhingra, P., Deb, S., Marwah, D., Menon, V. P., Black, R. E. 2004. *Efficacy of Milk Fortified with a Probiotic Bifidobacterium lactis HN019 (DR-10™) and Prebiotic Galacto-oligosaccharides in Prevention of Morbidity – A Community Based Double Masked Randomized Trial*. (Online) ([http://www.activate.co.nz/pdf/jpgn\\_femela\\_f\\_morbidity.pdf](http://www.activate.co.nz/pdf/jpgn_femela_f_morbidity.pdf), diakses 28 April 2010)
- Scheifele,D. 2001. The Burden of Pneumococcal infection in Children. *Paediatr Child Health*. 6 : 5B-8B.
- Sectish T.C., Prober G.C. 2004. *Pneumonia*. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatric*. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia WB Saunders Co. Philadelphia: 1432-5.
- Simon, H. 2005. Pneumonia. *Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital*, (Online), ([Http://www.reutershealth.com](http://www.reutershealth.com), diakses 20 Maret 2007).
- Sinave, C.P. 2004. *Pneumococcal Infection*. (online), (<http://www.emedicine.com/med/topic/1848.htm>, diakses 4 oktober 2007)
- Soegijanto, S. 2002. *Ilmu Penyakit Anak Diagnosa dan Penatalaksanaan*. Salemba Medika. Jakarta.
- Stephen J. 2010. *Pneumonia Bacterial*. (online), ([http://www.emedicine.com/EMERG/topic\\_465.htm](http://www.emedicine.com/EMERG/topic_465.htm), diakses 4 Oktober 2007)
- Supriyatno B. 2006. Infeksi Respiratorik Bawah Akut pada Anak. *Sari Pediatri*. 8 ; 2 : 100-1005
- Suraatmaja,S. 2005. *Kapita Selekta Gastroenterologi Anak*. Sagung Seto. Jakarta
- Thomas, S. 2005 . *Bacterial Pneumoniae*. (Online), (<http://sitemarker.umich.edu/mc10/pneumonia>, diakses 26 Oktober 2007).
- Tomasik, P.J, Tomasik,P. 2003. Probiotics and Prebiotics. *Cereal Chem*. 80 (2) : 113-117

- Tubelius,P., Stan,V., Zachrisson, A. 2005. A. Increasing Work-Place Healthiness with the Probiotic *Lactobacillus reuteri* : A Randomized, double-blind placebo-controlled study. *Environmental Health : A Global Access Science Source*. 4 (25) : 1-5.
- Underwood, J.E. 2003. Pneumonia. Dalam: Herfindal, E.T., Gourley, D.R.. *Text Book of Therapeutics Drug and Disease Management*. Jilid 7. Welters Kluwer Co, Philadelphia.
- Vrese,M.de., Winkler, P., Reutenberg, P., Harder, T., Noah, C., Laue, C., Ott, S., Hampe, J., Schreiber, S., Heller, K., Schrezenmeir, J. 2006. Probiotic Bacteria Reduced Duration and Severity but not the Incidence of Common Cold Episodes in a Double Blind, Randomized, Controlled Trial. *Vaccine*. 24 (44-46) : 6670-6674.
- Weizman, Z, Asli,G, Alsheikh A. 2005. Effect of a Probiotic Infant Formula on Infections in Child Care Centers : Comparison of Two Probiotic Agents. *Pediatrics*. 115 : 5-9.
- Yeo, E. 2009. *How to Prevent Antibiotics Side Effects With Probiotics?* (online), (<http://www.EzineArticles.com/?expert=Evelyn> Yeo, diakses 4 April 2010)

## Lampiran 1

## TABEL RANDOM SAMPLING

Nomor 00-50 : Kelompok SS (Probiotik)

Nomor 51-100 : Kelompok S (Plasebo)

1. (94) : S	21. (62) : S	41. (41) : SS	61. (82) : S	81. (65) : S
2. (33) : SS	22. (27) : SS	42. (59) : S	62. (79) : S	82. (93) : S
3. (31) : SS	23. (85) : S	43. (53) : S	63. (10) : SS	83. (18) : SS
4. (51) : S	24. (45) : SS	44. (42) : SS	64. (12) : SS	84. (44) : SS
5. (46) : SS	25. (76) : S	45. (100) : S	65. (78) : S	85. (72) : S
6. (98) : S	26. (20) : SS	46. (34) : SS	66. (49) : SS	86. (43) : SS
7. (07) : SS	27. (64) : S	47. (61) : S	67. (52) : S	87. (66) : S
8. (95) : S	28. (56) : S	48. (28) : SS	68. (17) : SS	88. (08) : SS
9. (92) : S	29. (13) : SS	49. (77) : S	69. (60) : S	89. (87) : S
10. (97) : S	30. (32) : SS	50. (75) : S	70. (58) : S	90. (86) : S
11. (63) : S	31. (37) : SS	51. (74) : S	71. (22) : SS	91. (09) : SS
12. (36) : SS	32. (55) : S	52. (39) : SS	72. (02) : SS	92. (03) : SS
13. (68) : S	33. (50) : SS	53. (21) : SS	73. (57) : S	93. (01) : SS
14. (16) : SS	34. (30) : SS	54. (14) : SS	74. (06) : SS	94. (04) : SS
15. (91) : S	35. (48) : SS	55. (90) : S	75. (15) : SS	95. (05) : SS
16. (83) : S	36. (29) : SS	56. (54) : S	76. (40) : SS	96. (89) : S
17. (80) : S	37. (47) : SS	57. (35) : SS	77. (24) : SS	97. (88) : S
18. (96) : S	38. (26) : SS	58. (73) : S	78. (11) : SS	98. (25) : SS
19. (84) : S	39. (38) : SS	59. (19) : SS	79. (67) : S	99. (70) : S
20. (71) : S	40. (99) : S	60. (23) : SS	80. (69) : S	100. (81) : S

## Lampiran 2

**PENJELASAN KEPADA ORANG TUA BAYI DAN ANAK PENDERITA  
PNEUMONIA YANG IKUT SEBAGAI SAMPEL DALAM PENELITIAN****“KHASIAT KLINIK PEMBERIAN PROBIOTIK PADA  
PNEUMONIA BERAT ANAK”**

Kami bermaksud melakukan penelitian yang berkaitan dengan penyakit batuk disertai napas cepat dan tarikan dinding dada yang disebut pneumonia berat. Penyakit ini sebagian besar disebabkan oleh virus, 11% disebabkan oleh bakteri. Penyakit ini jika tidak ditanggulangi dengan tepat dapat menjadi berkomplikasi, mengganggu tumbuh kembang anak dan bahkan dapat menyebabkan kematian. Prioritas utama dalam pengobatan pneumonia adalah pemberian cairan intravena dan oksigen. Pemberian antibiotik sebaiknya berdasarkan etiologi dan uji resistensi, tetapi berhubung hal ini tidak selalu dapat dikerjakan dan makan waktu, maka dalam praktek diberikan pengobatan antibiotik polifragmasi. Obat antitusif tidak dibenarkan pada penanganan pneumonia.

Suatu terobosan baru dalam pengobatan pneumonia dengan pemberian probiotik. Probiotik adalah mikroorganisme hidup nonpatogen yang berkoloni di usus dan dapat menyebabkan perubahan mikroflora usus dan mempengaruhi aktivitas metabolik dengan hasil yang menguntungkan bagi manusia. Dari beberapa penelitian probiotik bermanfaat dalam : menjaga keseimbangan flora normal usus/ anti mikroba, meningkatkan sistem imun, meningkatkan resistensi alamiah terhadap penyakit – penyakit infeksi pada saluran cerna, meningkatkan sintesis dan daya guna biologi nutrien, mengurangi intoleransi laktosa, menurunkan prevalensi alergi, menurunkan risiko kanker, pencegahan terhadap infeksi saluran napas, probiotik juga berperan dalam mengurangi infeksi bakteri seperti *Helicobacter pylori*, *irritable bowel syndrome*, konstipasi dan menurunkan kolesterol darah .

Tujuan kami disini adalah untuk menilai seberapa jauh efek pemberian probiotik dalam tatalaksana penyakit pneumonia berat pada bayi dan anak.

Dengan pemberian probiotik diharapkan dapat memperpendek perjalanan penyakit pneumonia, sehingga akan memberi manfaat terhadap penderita pneumonia anak. Bagi pemerintah hasil penelitian ini akan sangat bermanfaat dalam program penanggulangan pneumonia.

Dalam penelitian ini akan diberikan probiotik di samping pengobatan standar sesuai protokol. Sejauh ini belum ada laporan efek samping yang membahayakan dari pemberian probiotik, jika diberikan sesuai dengan dosis yang dibutuhkan berdasarkan usia. Dan saat ini secara luas probiotik telah ditambahkan pada susu formula bayi / balita. Penelitian ini tidak dipungut bayaran sama sekali.

Keikutsertaan anak ibu/bapak dalam penelitian ini bersifat sukarela tanpa paksaan, karena itu bila anak ibu/bapak menolak ikut atau berhenti ikut pada penelitian ini tanpa takut akan kehilangan hak untuk mendapatkan pelayanan kesehatan yang anak ibu/bapak derita serta mendapat obat yang diperlukan.

Bila masih ada hal-hal yang ingin ibu/bapak ketahui atau masih ada hal-hal yang belum jelas, maka ibu/bapak bisa bertanya atau meminta penjelasan pada kami di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS. Wahidin Sudirohusodo, atau secara langsung melalui HP peneliti : 081241009670.

Lampiran 3

## SURAT PERSETUJUAN

Setelah mendengar, mengikuti dan menyadari pentingnya penelitian :

### KHASIAT KLINIK PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP PROSES PENYEMBUHAN KLINIK PNEUMONIA BERAT BAYI DAN ANAK

Maka saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : .....

Umur : .....

Alamat : .....

Menyetujui anak saya : ..... diikutkan dalam penelitian ini.

Makassar, 2010

Saksi

Yang bersangkutan

(.....) (.....)

## Lampiran 4



**DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

**Sekretariat: Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu**

JL. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea KM. 10, Makassar. Telp. (0411) 586010, Fax. (0411) 586297.

Contact person dr. Andi Muh. Ichsan, PhD (HP. 04115358525), email: ichsan\_am@yahoo.com.

**REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**

Nomor : 0438/H4.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2010

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, setelah melalui pembahasan dan penilaian, pada rapat tertanggal **23 Juni 2010**, telah memutuskan protokol penelitian berjudul:

***Khasiat Klinik Pemberian Probiotik  
Pada Pneumonia Berat Anak***

dengan Peneliti utama : **dr. Elis Nur Baeti**

No. Register

U	H	1	0	0	6	0	1	1	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

yang diterima pada tanggal : **4 Juni 2010**

Perbaikan diterima tanggal : **8 Juli 2010**

**dapat disetujui untuk dilaksanakan di RS Wahidin Sudirohusodo, RS Labuang Baji Makassar, RS Ibnu Sina dan RSI Faisal.**

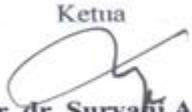
Persetujuan Etik ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian.

Pada akhir penelitian, peneliti **harus menyerahkan laporan perkembangan dan laporan akhir penelitian** kepada KEPK Fakultas Kedokteran Unhas. Jika ada perubahan protokol dan/atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian.

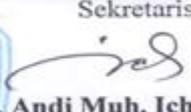
Makassar, 14 Juli 2010

**Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fak. Kedokteran Unhas**

Ketua

  
**Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK**  
NIP 131 569 703

Sekretaris

  
**dr. Andi Muh. Ichsan, Ph.D**  
NIP 132 327 359



## Lampiran 5

**PROTOKOL PENATALAKSANAAN PNEUMONIA  
BERAT PADA BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK**

1. Pemberian oksigen, jika terdapat dispneu dan sianosis.
2. Kebutuhan cairan dijamin dengan pemberian infus dekstrose 5% sesuai dengan kebutuhan sehari
3. Pemberian antibiotik polifragmasi;
  - d. diberikan ampisilin 50-100 mg/kgbb/hari , dibagi 4 kali pemberian
  - e. dan gentamisin 2,5-5 mg/kgbb/hari, dibagi 2 kali pemberianDiberikan secara intravena dan dilanjutkan dengan pemberian oral setelah keadaan umum anak membaik, selama perlangsungan penyakit sampai 5 hari bebas gejala klinis.
4. Bila terdapat tanda-tanda gagal jantung dilakukan digitalisasi.

## Lampiran 6

## CASE REPORT FORM

1.	Nomor Rekam Medik	:	<input type="text"/>
2.	Tanggal MRS	:	<input type="text"/>
3.	Jam	:	<input type="text"/>
4.	Nama	:	<input type="text"/>
5.	Tanggal Lahir / Umur	:	<input type="text"/>
6.	Jenis Kelamin	:	<input type="text"/>
7.	Alamat	:	<input type="text"/>
8.	Rujukan	:	<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak Dirujuk oleh : 1. Dokter Spesialis Anak 2. Dokter Spesialis lain 3. Dokter Umum 4. Puskesmas/Rumah Sakit 5. Instansi Lain
9.	Keluhan Utama	:	<input type="text"/>
10.	Lama Perjalanan Penyakit	:	<input type="text"/>
11.	Anamnesis	:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Batuk sejak kapan ?</li> <li>- Sesak sejak kapan ?</li> <li>- Demam sejak kapan ?</li> <li>- Apakah ada mual/muntah ?</li> <li>- Apakah anak mau makan atauminum ?</li> <li>- Riwayat pengobatan / terapi sebelumnya ? (dilihat dari rujukan/pengantar pasien)</li> <li>- ASI sampai umur?</li> <li>- Minum susu formula yang mengandung probiotik?</li> </ul>
12.	Pemeriksaan Fisis	:	BB : .....kg    TB : .....cm    Status gizi ..... TD : .....mm/Hg    N: .....x/mnt    P:.....x/mnt S: .....°C Keadaan umum : Baik / gelisah / sesak Retraksi : subkostal ada / tidak

13.		Paru : Bunyi pernapasan : vesikuler/bronkovesikuler/bronkial Bunyi tambahan : ronki nyaring/basah kasar
	Hasil pemeriksaan Penunjang	: Foto thoraks PA dan lateral Pemeriksaan laboratorium: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobin</li> <li>• Lekosit</li> <li>• Eritrosit</li> <li>• Hematokrit</li> <li>• Trombosit</li> <li>• Netrofil</li> <li>• Limfosit</li> <li>• Monoait</li> <li>• Kultur darah</li> </ul>

## FOLLOW UP

	Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4	Hari 5	Hari 6	Hari 7
Suhu							
Pernapasan							
Retraksi subkostal							
Ronki nyaring							
Efek samping obat							

Makassar, .....

Peneliti,

( dr. Elis Nur Baeti )

**Lampiran 7****FORMULIR LAPORAN EFEK SAMPING****1. Efek Samping Probiotik**

NO.	GEJALA	BERAT	RINGAN	KET.
1.				
2.				
3.				

**2. Terjadinya Efek Samping Probiotik**

NO.	GEJALA	TERJADINYA PADA MENIT/JAM/HARI
1.	Muntah	
2.		
3.		

**3. Penanganan Efek Samping Probiotik**

NO.	GEJALA	PENANGANAN
1.		
2.		
3.		

**Catatan:**

- Sampai saat ini belum dilaporkan adanya efek samping yang timbul karena pemberian Probiotik selama pemberiannya sesuai dosis yang dianjurkan.

## Lampiran 8

### PROSEDUR PENGUKURAN STATUS GIZI DENGAN MENGGUNAKAN GRAFIK NCHS 2000 MENURUT TINGGI BADAN AKTUAL SESUAI UMUR

- I. Alat dan bahan :
  - a. Timbangan berdiri dengan ketelitian 0,050 kg (50 gram)
  - b. Timbangan bayi dengan ketelitian 0,050 kg (50 gram)
  - c. Pita ukur plastik dengan ketelitian 0,1 cm
  - d. Grafik *length-for-age and weight-for-age percentile; Birth to 36 month: Boys*
  - e. Grafik *length-for-age and weight-for-age percentile; Birth to 36 month: Girls*
  - f. Grafik *Stature-for-age and weight-for-age percentile; 2 to 20 years: Boys*
  - g. Grafik *Stature-for-age and weight-for-age percentile; 2 to 20 years: Girls*
  
- II. Cara pengukuran :
  - a. Ukur berat badan penderita, untuk anak yang sudah bisa berdiri memakai timbangan injak, untuk anak yang tidak bisa berdiri memakai timbangan bayi.
  - b. Panjang badan diukur dalam posisi tidur dari puncak kepala sampai ke tumit (posisi telapak kaki tegak lurus), diusahakan penderita berada dalam satu garis lurus
  - c. Plotkan ukuran panjang badan tersebut kurva yang sesuai dengan umur dan jenis kelamin penderita, tarik garis lurus sampai memotong persentile 50, beri tanda pada titik potong tersebut. Dari titik tersebut ditarik garis tegak lurus ke bawah sampai memotong persentile 50 untuk kurva berat badan, beri tanda pada titik potong tersebut. Tarik garis lurus sampai pada pinggir kurva berat badan. Berat badan pada titik tersebut adalah berat badan ideal sesuai tinggi badan penderita.
  - d. Tentukan status gizi penderita tersebut memakai rumus:  $BB \text{ aktual dikali } 100\% \text{ dan dibagi } BB \text{ ideal}$ .

### III. Interpretasi hasil :

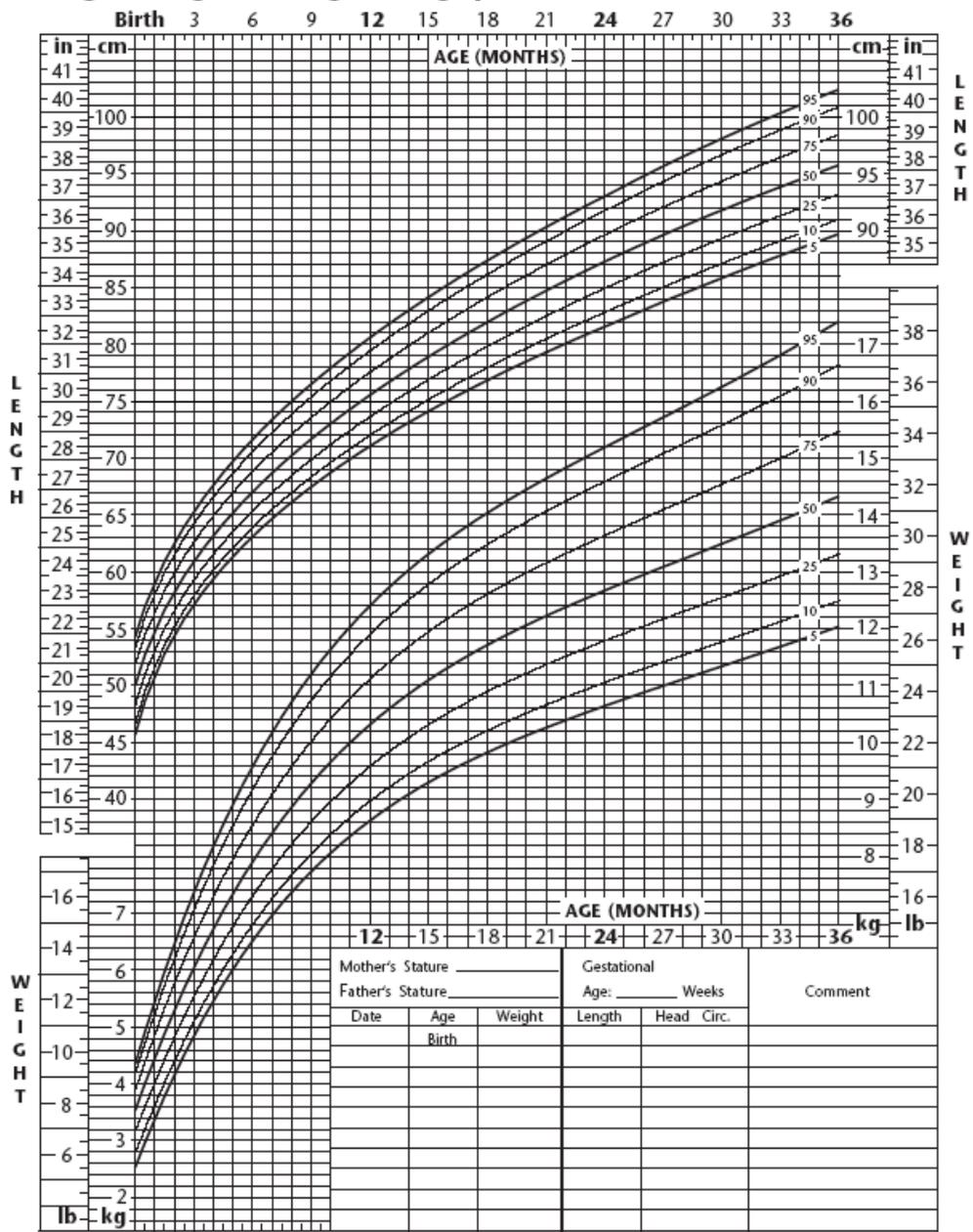
1. Gizi lebih jika hasil perhitungan berat badan per tinggi badan dikali 100% terletak antara  $>110\%$  sampai  $120\%$ .
2. Gizi baik jika hasil perhitungan berat badan per tinggi badan dikali 100% terletak antara  $90\%$  sampai  $110\%$ .
3. Gizi kurang jika hasil perhitungan berat badan per tinggi badan dikali 100% terletak terletak antara  $70\%$  sampai  $< 90\%$ .
4. Gizi buruk jika hasil perhitungan berat badan per tinggi badan dikali 100% terletak  $< 70\%$ .

**Birth to 36 months: Boys**

NAME \_\_\_\_\_

**Length-for-age and Weight-for-age percentiles**

RECORD # \_\_\_\_\_



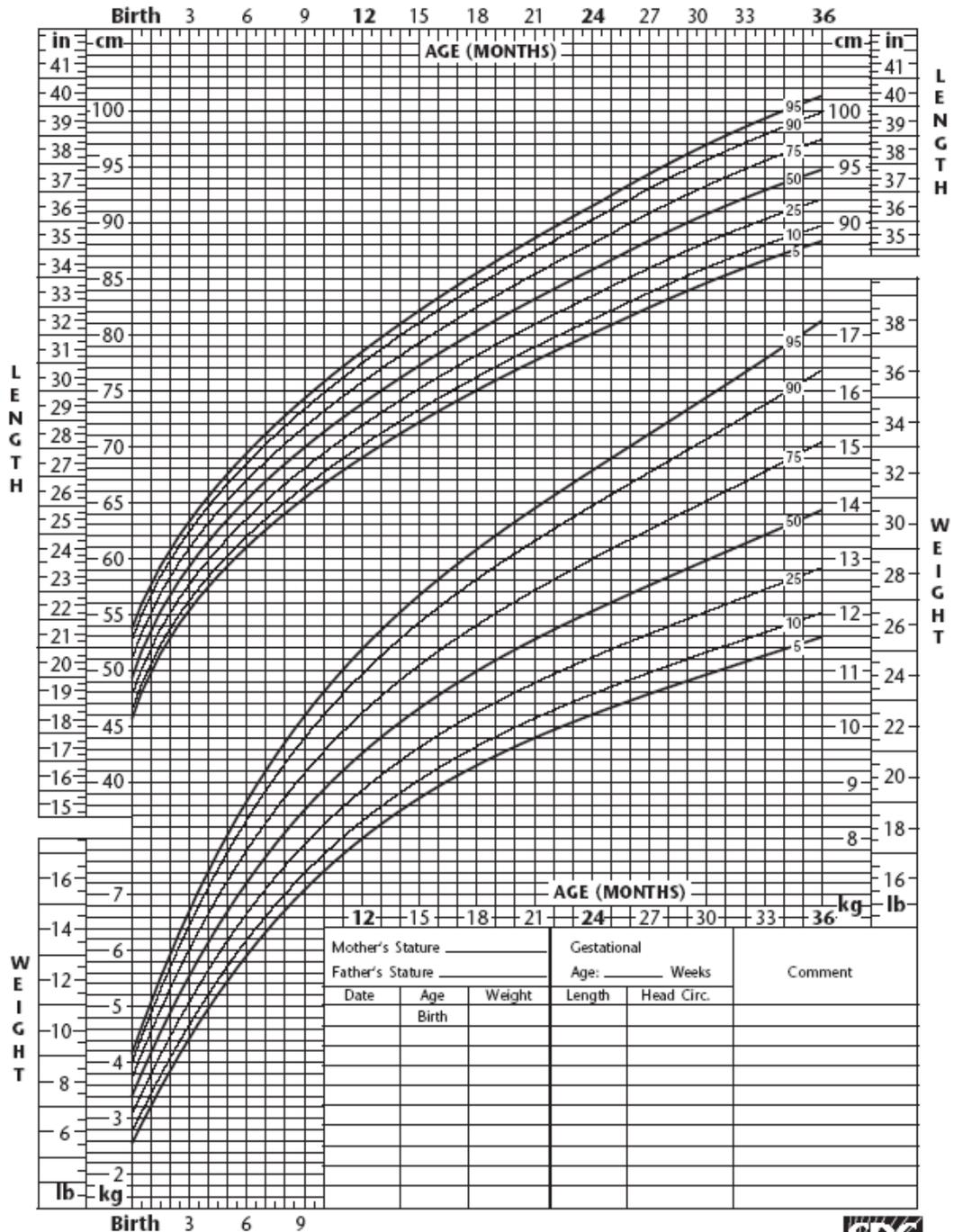


**Birth to 36 months: Girls**

NAME \_\_\_\_\_

**Length-for-age and Weight-for-age percentiles**

RECORD # \_\_\_\_\_

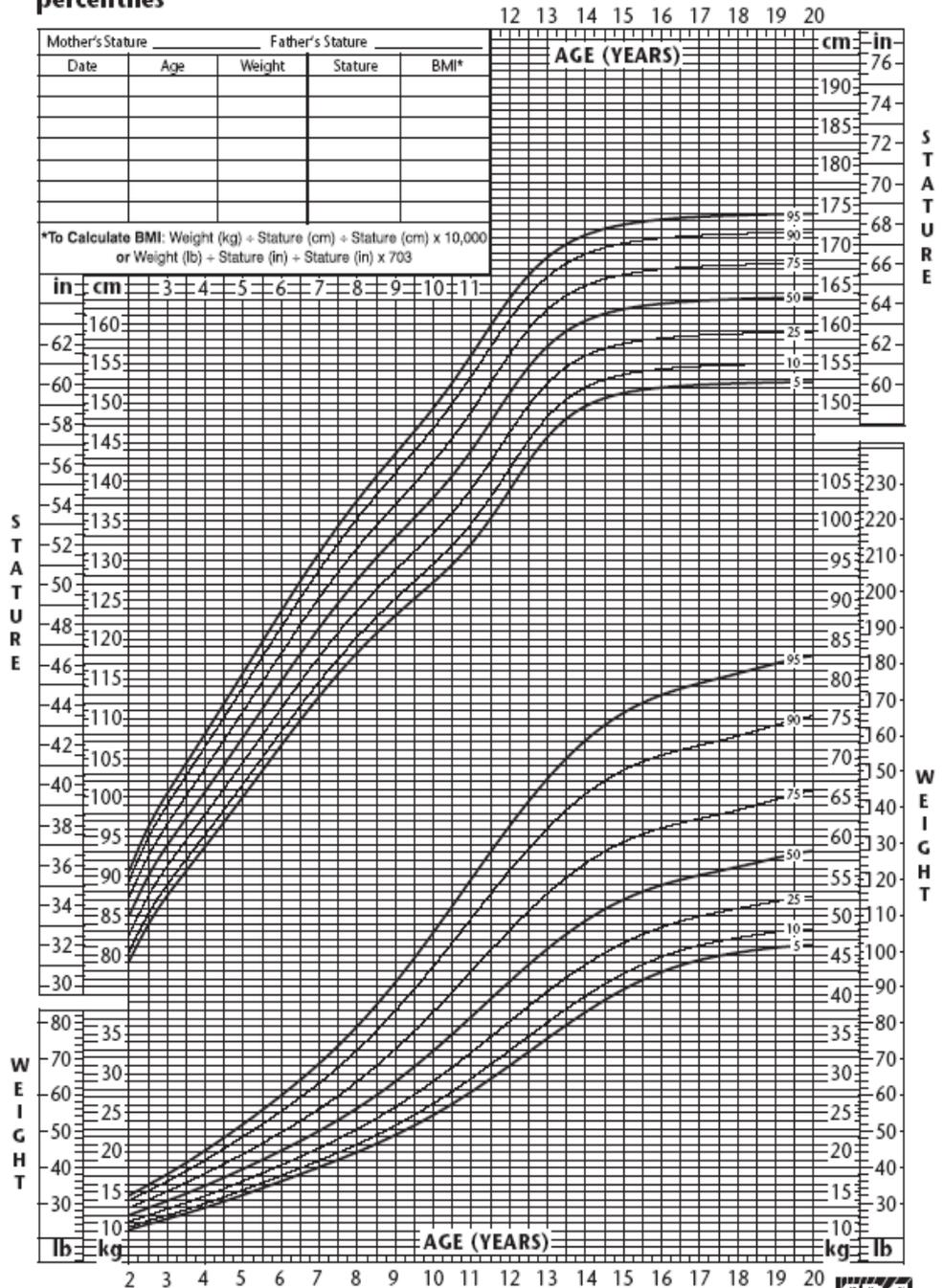


Mother's Stature _____			Gestational Age: _____ Weeks		Comment
Father's Stature _____			Length	Head Circ.	
Date	Age	Weight			
Birth					

**2 to 20 years: Girls**  
**Stature-for-age and Weight-for-age**  
**percentiles**

NAME \_\_\_\_\_

RECORD # \_\_\_\_\_



Revised and corrected  
November 28, 2000

SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000). <http://www.edc.gov/growthcharts>



**DAFTAR TABEL**

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
1.	Distribusi kategori umur pada masing-masing kelompok	50
2.	Distribusi frekuensi jenis kelamin pada masing-masing kelompok	50
3.	Distribusi status gizi pada masing-masing kelompok	51
4.	Distribusi konsumsi ASI/PASI pada masing-masing kelompok	52
5.	Distribusi kategori suhu badan pada masing-masing kelompok pada saat masuk rumah sakit	53
6.	Nilai rata-rata lamanya sakit sebelum masuk rumah sakit pada masing-masing kelompok	54
7.	Evaluasi hasil terapi	58
8.	Hasil uji klinis kelompok terapi standar dan plasebo serta terapi standar dan probiotik pada hari ke-3 setelah terapi	61

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Mekanisme imunomodulasi probiotik	31
2. Grafik nilai rata-rata suhu badan dari hari ke hari pada masing-masing kelompok	55
3. Grafik nilai rata-rata frekuensi pernapasan permenit dari hari ke hari pada masing - masing kelompok	57

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
1.	Tabel <i>random sampling</i> .....	84
2.	Naskah penjelasan pada subyek penelitian/keluarga  sebelum persetujuan.....	85
3.	Surat persetujuan.....	87
4.	Rekomendasi persetujuan etik.....	88
5.	Protokol penatalaksanaan pneumonia berat pada  Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK-UNHAS.....	89
6.	Case Report Form .....	90
7.	Formulir Laporan Efek Samping.....	92
8.	Prosedur pengukuran status gizi dengan menggunakan grafik  NCHS 2000 menurut tinggi badan aktual sesuai umur.....	93
9.	Data dasar penelitian.....	99

**DAFTAR SINGKATAN**

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ARR	: <i>Absolute Risk Reduction</i>
ASI	: Air Susu Ibu
BALT	: <i>Bronchial Associated Lymphoid Tissue</i>
BB	: Berat badan
BIKA	: Bagian Ilmu Kesehatan Anak
BL	: <i>B Lymphocytes</i>
C	: Celcius
CAP	: <i>Community Acquired Pneumonia</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CER	: <i>Control Event Rate</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DC	: <i>Dendritic cells</i>
dkk	: Dan kawan-kawan
dll	: Dan lain-lain
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
dr	: Dokter
EER	: <i>Experimental Event Rate</i>
EPEC	: <i>Entero Pathogenic Escherichia Coli</i>
FK-UNHAS	: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

g	: Gram
GALT	: <i>Gut Associated Lymphoid Tissue</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
Ig	: Immunoglobulin
IL	: Interleukin
IMPACT	: <i>Immunization Monitoring Program Active</i>
IPD	: <i>Infection Pneumococcal Disease</i>
ISPA	: Infeksi Saluran Napas Akut
IU	: <i>International Unit</i>
kg bb	: Kilogram Berat Badan
MALT	: <i>Mucosal Associated Lyphoid Tissue</i>
mg	: Miligram
ml	: Mililiter
MQ	: <i>Macrophages Cells</i>
µg	: <i>Microgram</i>
n	: <i>Number</i>
NCHS	: <i>National Centre for Health Statistics</i>
NEC	: <i>Necrotizing Enterocolitis</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NNT	: <i>Number Needed to Treat</i>
PA	: Posterior-Anterior
PASI	: Pendamping Air Susu Ibu

PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
RS	: Rumah Sakit
RSI	: Rumah Sakit Islam
RSV	: <i>Respiratory Syncytial Virus</i>
SALT	: <i>Skin Associated Lymphoid Tissue</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
Sel M	: Sel membran, <i>microfold cell</i>
SKN	: Survei Kesehatan Nasional
TB	: Tinggi badan
TGF- $\beta$	: <i>Tumor Growth Factor Beta</i>
Th	: <i>T helper</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TL	: <i>T Lymphocytes</i>
WHO	: World Health Organization

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan seminar hasil ini.

Penulisan seminar hasil ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak) pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*Combined Degree*), Bidang Ilmu Kesehatan Anak, Program Studi Biomedik, Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terima kasih yang tulus kepada **dr. Setia Budi Salekede, SpA(K), Prof.DR.dr. Syarifuddin Rauf, SpA(K)**; dan **dr. Bob Wahyuddin, SpA** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan sabar senantiasa banyak membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan seminar hasil ini.

Ucapan terima kasih yang tulus juga penulis sampaikan kepada **Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, SpA(K)** sebagai pembimbing metodologi yang di tengah kesibukannya masih menyempatkan diri untuk membantu penulis. Saran dan petunjuk beliau yang membangun senantiasa mendorong dan membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan seminar hasil ini.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Bapak Rektor, Direktur Program Pascasarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Bapak Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Bapak Ketua Bagian dan Bapak Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak beserta seluruh staf pengajar (supervisor) atas bimbingan dan asuhannya selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ibu Direktur RS dr. Wahidin Sudirohusodo dan para direktur rumah sakit satelit atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.

5. Semua teman sejawat peserta Pendidikan Pascasarjana di Bagian Ilmu Kesehatan Anak atas bantuan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.
6. Semua paramedis di RS dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit satelit atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
7. Pimpinan dan staf Laboratorium RS dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Labuang Baji Makassar yang telah membantu dalam pemeriksaan sampel.
8. Orang tua saya Edy Rukanda dan Nendah B, serta mertua saya Mahmud Uddin dan Normah S yang telah memberikan dorongan semangat yang sangat berarti bagi saya selama mengikuti pendidikan.
9. Suami saya dr. Jusram serta putri saya Putri Yasmin Raodhatul Isra atas pengertian, kasih sayang, kesabaran, dukungan dan doanya selama saya menjalani pendidikan.
10. Saudara-saudara saya serta sanak keluarga yang senantiasa mendukung dalam doa, memberikan dorongan dan semangat yang sangat berarti bagi penulis selama mengikuti pendidikan.
11. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu.

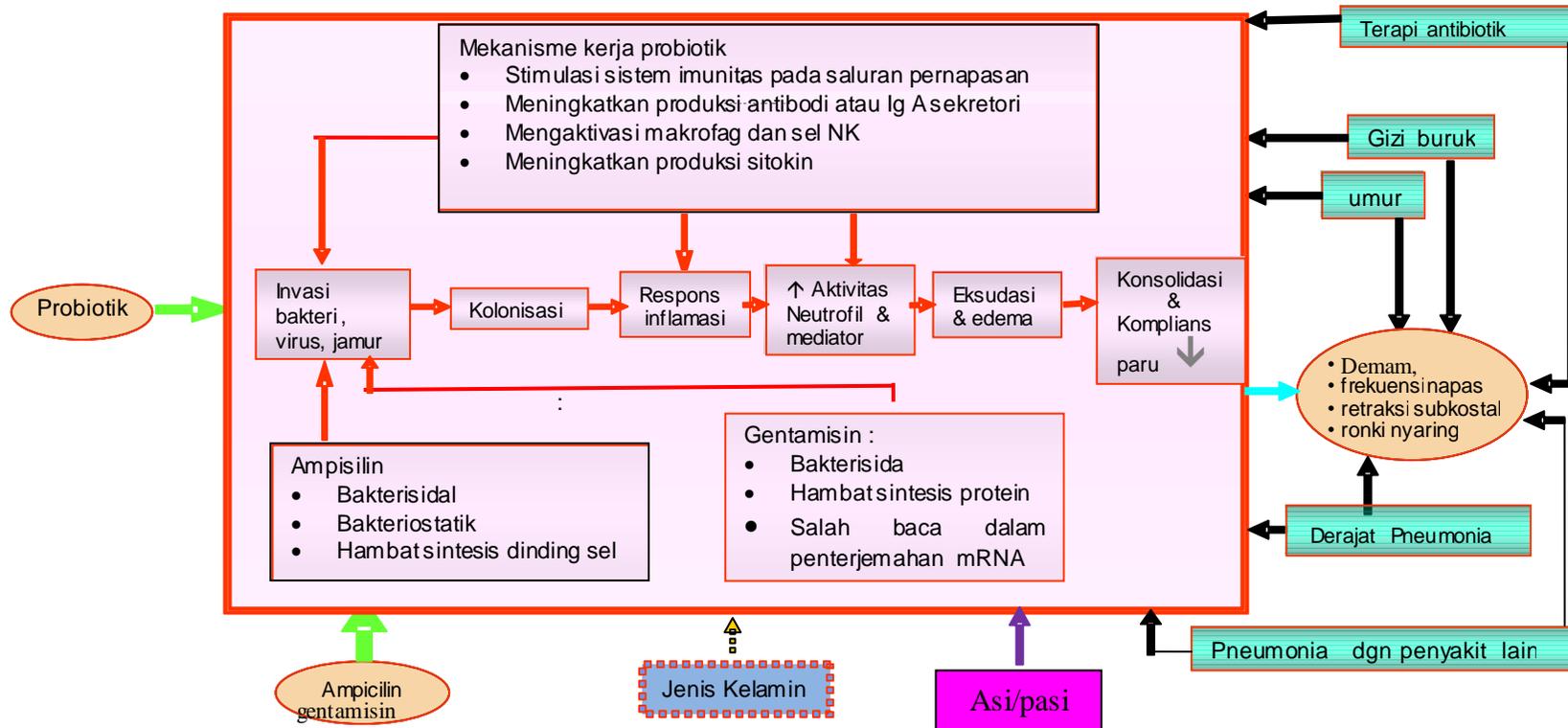
Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf bila mana ada hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan seminar hasil ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Agustus 2010

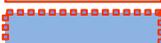
Elis Nur Baeti

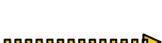
# KERANGKA KONSEP

Bagan ini menerangkan berbagai kedudukan dan peran yang Menjelaskan hubungan antara pneumonia, Ampisilin, gentamisin dengan demam ,frekuensi pernapasan, retraksi subkostal dan ronki nyaring



Keterangan :

-  Variabel utama (bebas dan tergantung )
-  Variabel antara
-  Variabel kendali
-  Variabel random
-  Variabel moderator

-  Hubungan variabel bebas
-  Hubungan variabel tergantung
-  Hubungan variabel kendali
-  Hubungan variabel random
-  Hubungan variabel moderator

# TESIS

## KHASIAT PEMBERIAN PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN PADA PNEUMONIA BERAT ANAK

Disusun dan diajukan oleh

**ELIS NUR BAETI**  
Nomor Pokok : P1507205034

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
pada tanggal 25 Agustus 2010  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,  
Komisi Penasihat

dr. Setia Budi Salekede, SpA(K)  
Ketua

Prof. Dr.dr. H. Dasril Daud, SpA(K)  
Anggota

Ketua Program Studi  
Biomedik

Direktur Program Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin

Prof. dr. Rosdiana Natzir, PhD  
NIP. 19570326 198803 2 001

Prof. Dr. Ir. Mursalim, M.Sc  
NIP. 19610510 198702 1 001

## HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : Khasiat Pemberian Probiotik Sebagai Terapi Tambahan Pada  
Pneumonia Berat Anak  
Nama : Elis Nur Baeti  
Nomor Pokok : P1507205034  
Program Studi : Biomedik  
Konsentrasi : Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Makassar, 25 Agustus 2010

Menyetujui,  
Komisi Pembimbing

dr. Setia Budi Salekede, SpA(K)  
Ketua

Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, SpA(K)  
Sekretaris

Mengetahui,  
Ketua Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, SpA(K)  
NIP. 19520923 197903 1 003

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS/DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Elis Nur Baeti

Nomor Mahasiswa : P1507205034

Program Studi : Biomedik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis/disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis/disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar 5 Oktober 2010

Yang menyatakan

dr. Elis Nur Baeti

# EFFICACY OF PROBIOTICS AS AN ADJUNCT THERAPY IN CHILDREN WITH SEVERE PNEUMONIA

Elis Nur Baeti, Setia Budi Salekede, Dasril Daud

## ABSTRACT

**Introduction.** Probiotics are living microorganisms which improve the gut microbial balance and are thought to have beneficial effects on the host. Probiotics health promoting effects are attributed to lowering frequency and duration of diarrhoea, stimulation of humoral and cellular immunity. However, there are limited studies of probiotics in respiratory tract infection.

**Objective.** To determine clinical efficacy of probiotics as an adjunct in the treatment of severe pneumonia in children.

**Methods.** A double blind randomized controlled trial with parallel design was conducted, with 100 patients aged 2-60 months old, hospitalized at Dr.Wahidin Sudirohusodo, Ibnu Sina, Labuang Baji, Faisal, and Syech Yusuf Hospital in Makassar, divided randomly into 2 groups, each consisted of 50 subjects receiving probiotics and standard therapy (treatment group) and 50 subjects receiving placebo and standard therapy (control group). Subjects were collected from May until July 2010 then followed up until recovery.

**Results.** The study revealed that the mean of time duration for recovery of fever and tachypnea in the probiotics-and-standard-therapy group (1,76 and 2,28 days, respectively) not significantly different than the placebo group (1,84 and 2,84 days, respectively), with  $p=0,489$  and  $p=0,272$  ( $p>0,05$ ) respectively, whereas the time of crackles and subcostal retraction disappearance were significantly different between the two groups (mean 2,68 and 2,54 days, respectively, compared to 4,24 and 3,80 days, respectively) with  $p=0,000$  ( $p<0,01$ ).

**Conclusions.** The use of probiotics was significantly shortened disappearance of subcostal retraction and crackles in children with severe pneumonia.

**Keywords :** probiotics, severe pneumonia, children

## KHASIAT PEMBERIAN PROBIOTIK SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN PADA PNEUMONIA BERAT ANAK

**Latar belakang.** Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang dapat memperbaiki keseimbangan mikrobial dan memiliki efek yang menguntungkan bagi manusia. Efek tersebut adalah menurunnya frekuensi dan lama diare, stimulasi imunitas humoral dan seluler. Akan tetapi penelitian efek probiotik pada saluran pernapasan sangat terbatas.

**Tujuan.** Menilai khasiat klinik probiotik sebagai terapi tambahan pada pneumonia berat anak

**Metode.** Digunakan metode uji klinik acak terkontrol buta ganda dengan desain paralel. Seratus anak yang berumur 2-60 bulan yang dirawat di RS Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS Ibnu Sina, RS Labuang Baji, RS Faisal dan RS Syech Yusuf di Makassar dikelompokkan secara random menjadi 2 kelompok, masing-masing 50 subyek mendapat probiotik dan terapi standar (kelompok perlakuan) dan 50 subyek mendapat plasebo dan terapi standar (kelompok kontrol). Subyek penelitian dikumpulkan mulai Mei - Juli 2010. Subyek diikuti sampai terjadi *outcome* sembuh.

**Hasil.** Penelitian menunjukkan rata-rata lama menghilangnya demam dan frekuensi napas cepat untuk kelompok probiotik (1,76 dan 2,28 hari) tidak berbeda bermakna dibandingkan kelompok plasebo (1,84 dan 2,84 hari) dengan masing-masing  $p=0,489$  dan  $p=0,272$  ( $p>0,05$ ), sedangkan rata-rata lama menghilangnya ronki dan retraksi pada kelompok probiotik (2,68 dan 2,54 hari) berbeda sangat bermakna dibandingkan kelompok plasebo (4,24 dan 3,80 hari) dengan masing-masing  $p=0,000$  ( $p<0,01$ ).

**Kesimpulan.** Probiotik secara signifikan dapat mempercepat menghilangnya retraksi subkostal dan ronki nyaring pada pneumonia berat anak.

Kata kunci : probiotik, pneumonia berat, anak

## PENDAHULUAN

Pneumonia adalah salah satu dari beberapa infeksi saluran pernapasan bawah pada anak<sup>1</sup>. Di seluruh dunia pneumonia secara signifikan menyebabkan kesakitan, rawat inap dan kematian<sup>2</sup>.

WHO's *Global Burden of Disease 2000 Project* melaporkan bahwa infeksi saluran pernapasan bawah merupakan penyebab kematian nomor dua pada anak di bawah usia 5 tahun ( $\pm 2,1$  juta (19,6%)<sup>1</sup>. Sebelum adanya imunisasi pneumokokus di Amerika Serikat, *S pneumonia* menyebabkan 500.000 kasus pneumonia, 60.000 kasus bakteremia, 3000 kasus meningitis, dan 200 anak meninggal setiap tahun<sup>3</sup>. Menurut survei kesehatan nasional (SKN) 2001, 27,6% kematian bayi dan 22,8% kematian balita di Indonesia disebabkan oleh penyakit saluran pernapasan, terutama pneumonia<sup>4</sup>.

Pasien dengan gangguan sistem imun sangat rentan terhadap pneumonia<sup>5,6,7</sup>. Dalam hal ini pneumonia terjadi tidak secara langsung, tapi terjadi perubahan lapisan mukosa paru, yang mempermudah tumbuhnya bakteri<sup>6</sup>. Mikroorganisme yang masuk akan difagositosis oleh makrofag alveolar. Jika diserang organisme virulen, makrofag alveolar dan lekosit *polymorphonuclear* (PMN) tidak dapat mengatasinya, sistem pertahanan tubuh komplemen ikut berperan, sehingga menimbulkan respons inflamasi. Imunitas seluler merupakan mekanisme pertahanan tubuh yang memperkuat fagositosis<sup>7</sup>.

Mikrobiota usus dapat mempengaruhi sistem imun mukosa dan sistem imun sistemik. Pemberian *Lactobacillus casei* pada tikus secara oral dapat meningkatkan aktivitas fagosit dan respon imun<sup>8</sup>. *Lactobacillus* dapat merangsang timbulnya sel *Natural Killer* (NK) dan sistem pertahanan lain, sistem imunitas yang dilibatkan adalah interferon gamma. Probiotik mempunyai kemampuan memproduksi antibakterial yang terdiri dari asam laktat, peroksida, bakteriosin, nisin, asam organik, mikrosin, reuterin, asam lemak volatil dan ion hidrogen, serta kemampuan proteolitik pada *Lactobacillus plantarum* untuk

degradasi protein sehingga dapat memecah virus. Probiotik dapat meningkatkan sistem imun baik sistem imun seluler maupun humoral yang berperan dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap antigen<sup>8,9</sup>.

Atas dasar uraian tersebut **perlu** dilakukan penelitian untuk membuktikan adanya pengaruh pemberian probiotik terhadap proses penyembuhan pneumonia pada anak. Dengan harapan dapat mempercepat penyembuhan, mencegah komplikasi serta mengurangi angka kematian.

## METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian uji klinis acak terkontrol (*Randomized Controlled Trial*) dengan desain paralel untuk membandingkan antara penderita pneumonia berat yang mendapatkan terapi standar dengan yang mendapatkan terapi standar dan probiotik. Penelitian dilakukan di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Labuang Baji, RS Ibnu Sina, RS Faisal dan RS Syek Yusuf. Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan Mei 2010 sampai Juli 2010. Populasi penelitian ini adalah penderita pneumonia berat yang berumur 5 bulan sampai 5 tahun yang menjalani rawat inap di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Labuang Baji, RS Ibnu Sina, RS Faisal dan RS Syek Yusuf.

### Kriteria Inklusi

1. Penderita pneumonia berat.
2. Umur 2 bulan – 5 tahun.
3. Bersedia ikut dalam penelitian.

### Kriteria eksklusi

1. Pneumonia dengan penyakit penyerta.
2. Penderita pneumonia dengan gizi buruk.
3. Sebelumnya pernah mendapat terapi antibiotik dalam periode sakit pneumonia sekarang ini.
4. Mendapat terapi probiotik dan imunostimulan lain 1 minggu sebelumnya

Penelitian ini mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

## Definisi Operasional

1. Pneumonia berat adalah proses inflamasi parenkim paru yang ditandai dengan adanya batuk, napas cepat, ronki nyaring, retraksi subkostal, tanpa sianosis dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan foto toraks.
2. Status gizi adalah keadaan gizi yang ditentukan berdasarkan parameter berat badan terhadap tinggi badan berdasarkan standar baku NCHS.
3. Sembuh dari pneumonia adalah keadaan secara klinis tidak ditemukan lagi demam, napas cepat, retraksi subkostal dan ronki nyaring.
4. Suhu tubuh adalah suhu (temperatur) badan yang diukur melalui axilla dengan menggunakan termometer sampai air raksa dalam termometer tidak menunjukkan kenaikan lagi.
5. Frekuensi pernapasan per menit adalah jumlah pernapasan yang dihitung selama satu menit.
6. Retraksi subkostal adalah terlihatnya tarikan dinding dada, bagian bawah iga pada saat menarik napas.
7. Ronki nyaring adalah bunyi pernapasan tambahan berupa ronki basah halus yang terdengar oleh karena cairan bergetar dalam alveoli yang terdengar pada saat pemeriksaan auskultasi dengan stetoskop.
8. Pengobatan standar pneumonia adalah pemberian ampisilin dengan dosis 100 mg/kgbb/hari, dibagi 4 kali pemberian secara intravena dan gentamisin dengan dosis 2,5-5 mg/kgbb/hari, dibagi 2 kali pemberian secara intravena dan dilanjutkan dengan pemberian antibiotika oral golongan penisilin setelah keadaan umum anak membaik, selama perlangsungan penyakit sampai 5 hari bebas gejala klinis.
9. Probiotik adalah bakteri hidup campuran *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus*  $1 \times 10^7$  cfu/gram) berbentuk granula dalam kemasan bungkus.
10. Pemberian probiotik adalah pemberian larutan probiotik sebanyak 2 kali pemberian per hari selama 5 hari dengan menggunakan sendok takar obat sebanyak 5 ml. Diberikan 3 jam setelah pengobatan standar.
11. Larutan probiotik adalah larutan yang dibuat dengan cara melarutkan 1 bungkus probiotik dengan 5 ml air minum yang telah ditambahkan sirup berwarna kuning dan beraroma jeruk.
12. Pemberian plasebo adalah pemberian larutan plasebo sebanyak 2 kali pemberian per hari selama 5 hari dengan menggunakan sendok takar obat sebanyak 5 ml. Diberikan 3 jam setelah pengobatan standar.
13. Larutan plasebo adalah larutan yang terbuat dari 5 ml air minum yang telah ditambahkan sirup berwarna kuning dan beraroma jeruk yang sehingga memiliki warna dan rasa yang sama dengan larutan probiotik.
14. Lamanya pencapaian menghilangnya demam adalah masa mulainya penderita mendapat pengobatan sampai dengan tidak ditemukan demam.
15. Lamanya pencapaian menghilangnya napas cepat adalah masa mulainya penderita mendapat pengobatan sampai dengan tidak ditemukan napas cepat.
16. Lamanya pencapaian menghilangnya retraksi subkostal adalah masa mulainya penderita mendapat pengobatan sampai dengan tidak ditemukan retraksi subkostal.
17. Lamanya pencapaian menghilangnya ronki nyaring adalah masa mulainya penderita mendapat pengobatan sampai dengan tidak ditemukan ronki nyaring.

## Kriteria objektif

1. Pneumonia ringan adalah suatu keadaan pada pemeriksaan didapatkan demam, batuk, napas cepat, ronki nyaring, tanpa retraksi subkostal dan tanpa sianosis.
2. Pneumonia berat adalah suatu keadaan pada pemeriksaan didapatkan demam, batuk, napas cepat, ronki nyaring, retraksi subkostal tanpa sianosis dan disertai dengan adanya gambaran infiltrat pada foto toraks.

3. Pneumonia sangat berat adalah suatu keadaan pada pemeriksaan didapatkan demam, batuk, napas cepat, ronki nyaring, retraksi subkostal, sianosis dan disertai dengan adanya gambaran infiltrat pada foto toraks.
4. Gizi lebih adalah jika hasil perhitungan berat badan aktual dikali 100% dan dibagi berat badan ideal menurut tinggi badan aktual per tinggi badan antara >110-120% berdasarkan parameter NCHS 2000.  
Gizi baik adalah jika hasil perhitungan berat badan aktual dikali 100% dan dibagi berat badan ideal menurut tinggi badan aktual antara >90%-110% berdasarkan parameter NCHS 2000.  
Gizi kurang jika hasil perhitungan berat badan aktual dikali 100% dan dibagi berat badan ideal menurut tinggi badan aktual antara 70%-90% berdasarkan parameter NCHS 2000.  
Gizi buruk jika hasil perhitungan berat badan aktual dikali 100% dan dibagi berat badan ideal menurut tinggi badan aktual < 70% berdasarkan parameter NCHS 2000.
5. Demam bila pada pemeriksaan suhu axilla dengan termometer didapatkan  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ , dan tidak demam adalah bila pada pemeriksaan suhu axilla dengan termometer didapatkan  $< 37,8^{\circ}\text{C}$
6. Frekuensi napas cepat jika <2 bulan > 60x/menit, 2 -12 bulan > 50x/menit dan 1-5 tahun >40x/menit.
7. Retraksi subkostal ya jika ada terlihat tarikan dinding dada pada bagian bawah kosta. Retraksi subkostal tidak jika tidak terlihat adanya tarikan dinding dada pada bagian bawah kosta.

### Metode Analisis

Seluruh data yang diperoleh dikelompokkan sesuai tujuan dan jenis data, kemudian dianalisis secara univariat dan analisis bivariat yaitu Uji  $X^2$  (*Chi square*), Uji *student t* dan Uji *Mann-Whitney*. Dinyatakan tidak bermakna, bila  $p > 0,05$ , bermakna, bila  $p \leq 0,05$  dan sangat bermakna bila  $p < 0,01$

### HASIL PENELITIAN

Sampel terdiri dari 50 penderita yang mendapat terapi standar dan

probiotik sebagai kelompok perlakuan dan 50 penderita yang mendapat terapi standar sebagai kelompok kontrol. Karakteristik sampel dapat dilihat pada tabel 1 – tabel 6. Tidak ada perbedaan bermakna karakteristik sampel antara kedua kelompok.

Tabel 1. Distribusi kategori umur pada masing-masing kelompok

Umur	Kelompok		Jumlah
	Terapi standar +plasebo(S)	Terapi standar +probiotik (SS)	
	N=50(%)	N=50(%)	
= 12 bulan	30 (60%)	33 (66%)	63 (63%)
>12 bulan	20 (40%)	17 (34%)	37 (37%)
Jumlah (%)	50 (100%)	50 (100%)	100 (100%)

$X^2 = 0,386$  df= 1 p= 0,534 (p>0,05)

Tabel 2. Distribusi frekuensi jenis kelamin pada masing-masing kelompok

Jenis kelamin	Kelompok		Jumlah
	Terapi standar +plasebo (S)	Terapi standar +probiotik(SS)	
	N=50(%)	N=50(%)	
Laki-laki	26 (52%)	24 (48%)	50 (100%)
Perempuan	24 (48%)	26 (52%)	50 (100%)
Jumlah	50 (100%)	50 (100%)	100 (100%)

$X^2 = 0,160$  df=1 p=0,689 (p>0,05)

Tabel 3. Distribusi status gizi pada masing-masing kelompok

Status gizi	Kelompok		Jumlah
	terapi standar +plasebo (S)	Terapi standar +probiotik(SS)	
	N=50(%)	N=50(%)	
Lebih	2 (4%)	2 (4%)	4 (4%)
Baik	30 (60%)	22 (33%)	52 (52%)
Kurang	18 (36%)	26 (52%)	44 (44%)
Jumlah	50 (100%)	50 (100%)	100 (100%)

$X^2 = 2,685$  df=2 p= 0,261 (p>0,05)

Tabel 4. Distribusi konsumsi ASI/PASI pada masing-masing kelompok

	Kelompok		
	Terapi standar +Plasebo(S)	Terapi standar +probiotik(SS)	Jumlah
	N=50(%)	N=50(%)	
ASI	28 (56%)	23 (46%)	51 (51%)
PASI	22 (44%)	27 (54%)	49 (49%)
Jumlah	50 (100%)	50 (100%)	100 (100%)

$\chi^2 = 1,000$   $df=1$   $p= 0,317$  ( $p>0,05$ )

Tabel 5. Distribusi kategori suhu badan pada masing-masing kelompok pada saat masuk rumah sakit

Kategori suhu badan °C	Kelompok		
	Terapi standar +plasebo(S)	Terapi standar +Probiotik(SS)	Jumlah
	N=50(%)	N=50(%)	
= 37,8	50 (100%)	49 (98%)	99 (99%)
< 37,8	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
Jumlah (%)	50 (100%)	50 (100%)	100 (100%)

$\chi^2 = 1,010$   $df= 1$   $p= 0,315$  ( $p>0,05$ )

Tabel 6. Nilai rata-rata lamanya sakit sebelum masuk rumah sakit pada masing-masing kelompok

Lamanya sakit sebelum masuk RS (hari)	Kelompok	
	Terapi standar +plasebo (S)	Terapi standar +probiotik(SS)
	N=50	N=50
Mean	3,08	3,22
Median	3,00	3,00
Simpang Baku	1,75	1,69
Range	1- 8	1- 8

Uji Mann – Whitney  $z= -0,586$   $p= 0,558$  ( $p>0,05$ )

Tabel 7. Evaluasi hasil terapi

	Kelompok		P
	Standar +Plasebo	Standar +Probiotik	
	N=50	N=50	
<b>1. Lama menghilangnya demam (hari)</b>			0,489
Mean	1,84	1,76	
Median	1,00	1,00	
Simpang baku	1,235	1,238	
Rentangan	1 – 7	1 – 6	
<b>2. Lama menghilangnya napas cepat (hari)</b>			0,272
Mean	2,84	2,28	
Median	2,00	2,00	
Simpang baku	1,899	1,230	
Rentangan	1 – 7	1 – 5	
<b>3. Lama menghilangnya retraksi subkostal (hari)</b>			0,000
Mean	3,80	2,54	
Median	3,00	2,00	
Simpang baku	1,512	1,669	
Rentangan	1 – 7	1 – 7	
<b>4. Lama menghilangnya ronki nyaring (hari)</b>			0,000
Mean	4,24	2,68	
Median	4,00	2,00	
Simpang baku	1,519	1,518	
Rentangan	2 – 7	1- 7	
<b>5. Lama sembuh setelah perlakuan (hari)</b>			0,000
Mean	4,64	3,28	
Median	4,00	3,00	
Simpang baku	1,467	1,512	
Rentangan	3 – 7	1 – 7	

Tabel 8. Hasil uji klinis kelompok terapi standar dan plasebo serta terapi standar dan probiotik pada hari ke-3 setelah terapi

	Kelompok		
	Terapi standar +Plasebo	Terapi standar + Probiotik	Jumlah
	N=50 (%)	N= 50 (%)	
Sembuh	15 (30%)	28 (56%)	43 (43%)
Belum Sembuh	35 (70%)	22 (44%)	57 (57%)
Jumlah (%)	50 (100%)	50 (100%)	100 (100%)

$\chi^2=6,895$   $df= 1$   $p= 0,009$  ( $p < 0,01$ )

$$ARR = CER - EER$$

ARR = absolute risk reduction  
 CER = control event rate  
 EER = experimental event rate

ARR antara kelompok plasebo+terapi standar dan Probiotik+terapi standar:

$$ARR = 70\% - 44\% = 26\%$$

atau 0,26

$$NNT = 1 / ARR$$

$$= 1 / 0,26$$

$$= 3,8 \approx 3$$

Dari hasil NNT di atas maka dapat dikatakan setiap 3 pasien pneumonia berat anak yang diberi terapi standar dan probiotik maka akan diperoleh 1 pasien yang lebih cepat sembuh dari pneumonia berat atau dapat dihindarkan tambahan 1 pasien yang lebih lama tidak sembuh dari pneumonia berat dibandingkan dengan penderita pneumonia berat anak yang diberikan terapi standar saja. Atau setiap 3 penderita pneumonia berat anak yang diberi terapi tambahan probiotik baru terlihat perbedaan hasil terapi antara kelompok yang mendapat terapi standar dan probiotik dibandingkan kelompok yang mendapat terapi standar dan plasebo.

Pada penelitian ini tidak ditemukan efek samping pada kedua kelompok.

## DISKUSI

Penelitian ini telah dilakukan pada 100 penderita dengan diagnosis pneumonia berat anak yang memenuhi kriteria penelitian, terdiri dari 50 penderita pada kelompok plasebo dan terapi standar serta 50 penderita pada kelompok probiotik dan terapi standar. Delapan penderita pada kelompok plasebo dan terapi standar tidak mengalami penyembuhan sesudah 7 hari perawatan di rumah sakit, sedangkan pada kelompok probiotik dan terapi standar ada 2 penderita yang tidak sembuh setelah 7 hari perawatan.

Pada penelitian ini probiotik yang digunakan terdiri dari *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus*  $1 \times 10^7$  cfu/gram) selama 5 hari. Populasi *Lactobacillus* adalah 10 pangkat 6,

sedangkan *Bifidobacteria* adalah 10 pangkat 8. Dosis probiotik yang dianjurkan adalah 10 pangkat 7 hingga 10 pangkat 9. Rekomendasi dari Mitsuoka untuk bakteri *Lactobacillus* memang sekitar 10 pangkat 6. Oleh karena itu, preparat probiotik *Lactobacillus* umumnya diberikan pada dosis 10 pangkat 7 hingga pangkat 9<sup>10,11</sup>. Pemberian selama 5 hari diharapkan sudah dapat memberikan efek klinis terhadap penyembuhan, hal ini berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Classen,dkk.,(1995) yang menemukan adanya *Lactobacillus* yang melekat dan ditelan oleh sel M setelah pemberian *Lactobacillus* secara oral pada plak Peyer tikus<sup>12</sup>. *Lactic Acid Bacteria* (LAB) ditemukan di plak Peyer setelah 6-12 jam dan di kelenjar limfe mesenterika 48 jam setelah pemberian secara oral.

Pemberian probiotik diberikan 3 jam setelah pemberian antibiotik untuk menghindari efek antibiotik terhadap probiotik<sup>13</sup>. Jika diberikan secara bersamaan dikhawatirkan antibiotik akan menghancurkan probiotik sehingga dapat mempengaruhi jumlah koloni probiotik yang sampai ke sel target, yang pada akhirnya dapat mempengaruhi efektivitas probiotik terhadap penyembuhan pneumonia berat anak.

Keterbatasan dari penelitian ini oleh karena tidak dilakukannya pemeriksaan koloni probiotik pada tinja sebelum dan setelah pemberian probiotik sehingga tidak diketahui apakah terdapat peningkatan atau penurunan jumlah koloni probiotik dalam tubuh sebelum dan setelah pemberian probiotik, selain itu tidak semua penderita dilakukan pemeriksaan analisa gas darah dan kultur darah.

Karakteristik sampel kedua kelompok terlihat pada tabel 1-6. Dalam hal distribusi kategori umur, jenis kelamin, gizi, konsumsi ASI/PASI, kategori suhu badan saat masuk rumah sakit, lamanya sakit sebelum masuk rumah sakit sebelum mendapat terapi pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Sampel pada penelitian ini adalah penderita pneumonia berat yang berumur 2 bulan sampai 5 tahun. Hal ini

berdasarkan atas pertimbangan bahwa insidens pneumonia tertinggi menurut beberapa penelitian adalah pada usia 2 bulan – 5 tahun dan terapi standar pada pneumonia berat pada kelompok umur ini sama, sesuai protokol penatalaksanaan pneumonia berat pada BIKA FK-UNHAS/RSWS. Rentang umur yang luas merupakan kelemahan yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Hal ini terkait dengan faktor status imunitas, pola makan dan asupan makanan serta frekuensi pernapasan pada umur tertentu. Namun dengan pengambilan sampel secara randomisasi diharapkan faktor-faktor tersebut dapat terbagi merata dan seimbang pada masing-masing kelompok sehingga bias yang diakibatkan menjadi seminimal mungkin. Pada penelitian ini oleh karena adanya rentangan umur yang luas, maka umur dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok umur  $\leq 12$  bulan dan kelompok umur  $> 12$  bulan. Pada kelompok terapi standar dan plasebo terdiri dari 30 (60%) penderita yang berusia  $\leq 12$  bulan, sedangkan yang berusia  $> 12$  bulan terdiri dari 20 (40%) penderita. Kelompok terapi standar dan probiotik terdiri dari 33 (66%) penderita yang berusia  $\leq 12$  bulan, sedangkan yang berusia  $> 12$  bulan terdiri dari 17 (34%) penderita. Pembagian kelompok umur ini berdasarkan kesamaan gejala klinis dalam hal ini frekuensi pernapasan untuk kelompok  $\leq 12$  bulan (2-12 bulan) adalah  $> 50x$ /menit sedangkan kelompok umur  $> 12$  bulan (13-60 bulan) adalah  $> 40x$ /menit. Selain itu infeksi lebih sering terjadi dan lebih berat pada anak usia lebih muda yang disebabkan karena sistem imun yang belum matang pada usia muda<sup>14</sup>. Setelah dilakukan analisis tidak ada perbedaan bermakna distribusi kelompok umur ( $p > 0,05$ ) (tabel 1).

Distribusi jenis kelamin pada masing-masing kelompok (tabel 2) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna jumlah laki-laki dan perempuan antara kedua kelompok dengan nilai  $p = 0,689$  ( $p > 0,05$ ). Demikian juga distribusi status gizi pada kedua kelompok, walaupun jumlah sampel penelitian pada kelompok terapi standar dan plasebo lebih banyak yang gizi baik dibandingkan

kelompok terapi standar dan probiotik yang memiliki status gizi kurang lebih banyak, namun dengan analisa statistik tidak ditemukan perbedaan bermakna dengan nilai  $p = 0,261$  ( $p > 0,05$ ) (tabel 3).

Kadar probiotik dalam tubuh seseorang dapat dipengaruhi oleh pemberian ASI maupun susu formula yang mengandung probiotik, sehingga dapat mempengaruhi hasil penelitian, namun dengan adanya randomisasi diharapkan dapat mengurangi pengaruh tersebut. Setelah dilakukan analisis tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kedua kelompok  $p = 0,317$  ( $p > 0,05$ ) (tabel 4).

Tabel 5 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna kategori suhu badan pada saat masuk rumah sakit antara kedua kelompok. Pada kelompok terapi standar dan plasebo semua penderita masuk dalam keadaan demam (suhu badan  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ) sedangkan pada kelompok terapi standar dan probiotik 1 penderita masuk dalam keadaan tidak demam (suhu badan  $< 37,8^{\circ}\text{C}$ ) dan 49 penderita masuk dalam keadaan demam. Setelah dilakukan analisis tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok  $p = 0,315$  ( $p > 0,05$ ).

Tabel 6 menunjukkan bahwa lamanya sakit sebelum masuk rumah sakit tidak berbeda bermakna dengan uji statistik  $p = 0,558$  ( $p > 0,05$ ). Pada kelompok terapi standar dan plasebo rata-rata lama sakit dirumah adalah 3,08 hari sedangkan kelompok terapi standar dan probiotik adalah 3,22 hari.

Pada tabel 7 lama pencapaian menghilangnya demam pada kedua kelompok setelah uji statistik tidak berbeda bermakna  $p = 0,489$  ( $p > 0,05$ ) dengan nilai rata-rata 1,84 hari pada kelompok terapi standar dan plasebo, 1,76 hari pada kelompok terapi standar dan probiotik. Dengan demikian berarti pemberian probiotik pada pneumonia berat anak tidak berpengaruh dalam hal lama menghilangnya demam.

Lama pencapaian perbaikan frekuensi pernapasan pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna (tabel

7) dengan nilai rata-rata 2,84 hari pada kelompok terapi standar dan plasebo dan 2,28 hari pada kelompok terapi standar dan probiotik . Setelah dilakukan uji statistik  $p= 0,272$  ( $p>0,05$ ). Dengan demikian berarti pemberian probiotik pada pneumonia berat anak tidak berpengaruh dalam hal lama menghilangnya napas cepat.

Lama pencapaian perbaikan retraksi subkostal pada kedua kelompok berbeda sangat bermakna (tabel 7) dengan nilai rata-rata masing-masing 3,80 hari untuk kelompok terapi standar dan plasebo, dan 2,54 hari pada kelompok terapi standar dan probiotik. Setelah diuji statistik  $p=0,000$  ( $p>0,01$ ). Analisis statistik menunjukkan bahwa menghilangnya retraksi subkostal pada kelompok terapi standar dan probiotik lebih singkat 1,34 hari dibandingkan dengan kelompok terapi standar dan plasebo. Hal ini membuktikan khasiat klinik pemberian probiotik bersama terapi standar dapat mempercepat menghilangnya retraksi subkostal dibandingkan pemberian terapi standar saja.

Lama pencapaian menghilangnya ronki nyaring pada kedua kelompok berbeda sangat bermakna (tabel 7) dengan nilai rata-rata masing-masing 4,24 hari untuk kelompok terapi standar dan plasebo , 2,68 hari pada kelompok terapi standar dan probiotik, setelah diuji statistik  $p=0,000$  ( $p<0,01$ ). Dari hasil analisis statistik diperoleh hasil menghilangnya ronki nyaring pada kelompok terapi standar dan probiotik lebih singkat 1,56 hari daripada kelompok terapi standar dan plasebo. Hal ini membuktikan khasiat klinik pemberian probiotik bersama terapi standar dapat mempercepat menghilangnya ronki nyaring dibandingkan dengan pemberian terapi standar saja.

Salah satu dari efek probiotik pada saluran pernapasan yang diterima dan diteliti adalah perannya dalam modulasi sistem imun. Probiotik memiliki beberapa komponen yang berperan dalam respon imun termasuk repon imun humoral dan seluler. Komponen spesifik dalam respon

imun humoral adalah sekresi sitokin spesifik yang dapat meningkatkan T *helper cells* yang kemudian menjadi Th1 dan Th2 dominan. Probiotik dapat membantu meningkatkan pelepasan sitokin spesifik yang kemudian berperan dalam imunitas mukosa<sup>15</sup>.

Dari 4 variabel yang diteliti pada kedua kelompok terlihat bahwa lama pencapaian menghilangnya demam merupakan variabel yang paling cepat membaik, disusul oleh lama pencapaian menghilangnya napas cepat, lalu variabel menghilangnya retraksi subkostal, dan yang paling lama membaik adalah variabel ronki nyaring. Hal ini sesuai dengan patofisiologi terjadinya pneumonia. Pada awal perjalanan pneumonia terjadi inflamasi sebagai respons tubuh terhadap adanya infeksi, inflamasi ini menimbulkan gejala demam, selanjutnya inflamasi yang terjadi menimbulkan kongesti yang luas dalam alveoli, sehingga terjadi gangguan komponen volume ventilasi. Tubuh akan mengkompensasi dengan cara meningkatkan volume tidal dan frekuensi napas, sehingga terlihat takipnu dan dispnu. Pada masa penyembuhan walaupun inflamasi sudah berkurang, namun akibat dari inflamasi masih ada, sehingga gejala demam akan menghilang lebih dahulu, walaupun secara anatomis alveoli belum sembuh sempurna. Berkurangnya kongesti pada alveoli menyebabkan gangguan ventilasi berkurang, sehingga respons kompensasi tubuh berkurang, volume tidal bertambah, sehingga takipnu dan dispnu menghilang, walaupun ronki nyaring masih terdengar. Tidak ada referensi yang kami dapatkan tentang urutan perbaikan gejala klinik yang terjadi pada pneumonia, sehingga tidak dapat dibandingkan dengan hasil yang diperoleh pada penelitian ini.

Berdasarkan penelitian pasien pneumonia berat mengalami penyembuhan rata-rata pada hari ke-5 sampai hari ke-7<sup>16,17</sup>. Pada penelitian ini diperoleh hasil lama sembuh rata-rata 3,28 hari setelah perlakuan pada kelompok yang mendapat terapi standar dan probiotik, lebih cepat sembuh 1,36 hari dibandingkan kelompok terapi standar dan plasebo (4,64 hari setelah

perlakuan), setelah dilakukan uji statistik berbeda sangat bermakna antara kedua kelompok  $p=0,000$  ( $p < 0,01$ ). Selanjutnya dilakukan perhitungan NNT pada hari ke-3 sesudah terapi untuk menilai efektivitas dari pemberian probiotik. Dari penelitian ini hasil NNT yang didapatkan yaitu 3 untuk kelompok terapi standar dan probiotik dibandingkan kelompok kontrol yang diberi terapi standar saja, hal ini menunjukkan bahwa setiap 3 pasien pneumonia berat yang diberi terapi standar dan probiotik telah dapat memperlihatkan perbedaan efek terapi dibandingkan kelompok yang mendapat terapi standar saja. Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian di Bayer-Mulsid dan Gatcheco yang mendapatkan NNT 2.

Semakin kecil nilai NNT berarti khasiat obat yang diuji makin baik, namun aplikasi hasil penelitian yang didapatkan harus mempertimbangkan banyak hal selain kemaknaan secara statistik antara lain: *outcome*, efek samping obat, harga, ketersediaan serta penerimaan pasien. Dari penelitian ini hasil NNT yang didapatkan yaitu 3 untuk kelompok terapi standar dan probiotik terhadap kelompok kontrol terapi standar dan plasebo, menunjukkan bahwa setiap 3 pasien pneumonia berat anak yang diberi tambahan probiotik telah dapat memperlihatkan perbedaan efek terapi. Hal ini menunjukkan bahwa khasiat klinik terapi standar dan probiotik lebih baik jika dibandingkan dengan terapi standar saja terhadap proses penyembuhan klinik pneumonia berat anak.

Dibandingkan nilai  $p$ , NNT lebih memberikan informasi tentang manfaat obat yang diuji. Dari analisis statistik nilai  $p$  antara kelompok terapi standar dan probiotik dibandingkan terapi standar dan plasebo diantara 4 variabel yang diuji ada 2 variabel yaitu lama menghilangnya retraksi subkostal dan lama menghilangnya ronki nyaring yang berbeda sangat bermakna, dan 2 variabel lainnya yaitu lama menghilangnya demam dan lama menghilangnya napas cepat tidak berbeda bermakna, namun dengan perhitungan NNT tampak kelompok terapi standar dan probiotik lebih baik dibandingkan terapi standar plasebo.

Tampak bahwa terapi tambahan probiotik mempunyai peranan dalam proses penyembuhan pneumonia berat anak pada penelitian ini. Dengan demikian probiotik dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada penatalaksanaan terhadap penderita pneumonia berat anak.

Perbedaan khasiat klinis antara pemberian probiotik bersama terapi standar dan terapi standar saja yang ditemukan pada penelitian ini adalah: 0,08 hari untuk lama pencapaian menghilangnya demam, 0,56 hari untuk lama pencapaian menghilangnya napas cepat, 1,34 hari untuk lama pencapaian menghilangnya retraksi subkostal dan 1,56 hari untuk lama pencapaian menghilangnya ronki nyaring, hanya  $\frac{1}{2}$  -  $1\frac{1}{2}$  hari saja, terlihat tidak berbeda jauh, namun mempunyai efek yang bermakna untuk hal-hal berikut ini: dari segi biaya, untuk perawatan pasien di kelas III atau pasien dengan jaminan kesehatan yang di tanggung pemerintah (jamkesmas/jamkesda) tidak terasa perbedaannya, namun bagi pasien umum atau yang dirawat di rumah sakit swasta apalagi di ruang perawatan dengan biaya perawatan per hari yang besar, perbedaan biaya perawatan 1 hari menimbulkan selisih biaya yang cukup besar dibandingkan jika membeli probiotik; dari segi *outcome*, pneumonia berat merupakan penyakit dengan tingkat mortalitas yang tinggi, sehingga perbaikan klinis yang terjadi lebih cepat (walaupun hanya berbeda  $\leq 1$  hari) dapat memberikan efek yang sangat berarti, karena dapat mengurangi risiko penyakit berlanjut, berkomplikasi bahkan dapat menyebabkan kematian, sehingga perbedaan khasiat klinis yang singkat memberi arti yang besar.

Pada penelitian ini dieksklusi penderita pneumonia dengan gizi buruk, karena pada anak dengan gizi buruk terjadi defisiensi zat gizi dan berkurangnya imunitas, sehingga dalam penanganannya diperlukan suplementasi vitamin A dan vitamin lainnya yang dapat menimbulkan bias sehingga mempengaruhi hasil penelitian. Pertimbangan lain adalah pneumonia pada gizi buruk cenderung lebih berat dengan angka kematian lebih tinggi dibandingkan dengan pneumonia

pada anak dengan gizi baik. Hal ini berhubungan dengan terjadinya defisiensi zat gizi dan berkurangnya imunitas. Status imunitas yang rendah pada penderita pneumonia berat disertai gizi buruk dikhawatirkan memberikan efek samping berupa sepsis oleh karena terjadi *overgrowth* dari bakteri baik ini, sehingga bakteri baik yang tadinya apatogen menjadi patogen.

Hanya ada 1 penelitian tentang pemberian probiotik pada pneumonia yang dapat dibandingkan dengan hasil peneliti, yaitu penelitian yang dilakukan di Filipina oleh Bayer-Mulsid dan Gathcheco (Bayer-Mulsid, Gathcheco). Penelitian tersebut dilakukan terhadap 76 bayi berusia 6-24 bulan yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang mendapat terapi Ampisilin 100 mg/kg bb/hari dan probiotik dan kelompok yang mendapat ampisilin saja. Hasil penelitian pada kelompok yang mendapat probiotik lebih singkat secara bermakna dalam hal lama batuk dan lama rawat dibandingkan kontrol SD  $4,3 \pm 1$  hari  $p=0,007$ . Hilangnya napas cepat dan retraksi SD  $1,5 \pm 0,5$  hari pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol SD  $4,3 \pm 1$  ( $p<0,001$ ) hal ini selaras dengan hasil penelitian peneliti.

Kekuatan dari penelitian ini karena penelitian ini merupakan penelitian uji klinik acak terkontrol (*Randomized Controlled Trial* =RCT) dan dilakukan dengan cara buta ganda (*double blind*). Selain itu di tingkat desain telah dikeluarkan faktor-faktor perancu yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.

Selama dilakukan penelitian ini, tidak ditemukan adanya efek samping akibat pemberian probiotik.

## Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian probiotik sebagai terapi tambahan pada pneumonia berat anak secara signifikan bermanfaat dalam hal:

1. Mempercepat menghilangnya retraksi subkostal
2. Mempercepat menghilangnya ronki nyaring
3. Mempercepat penyembuhan

## Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, ada beberapa saran sebagai berikut:

1. Untuk setiap kasus pneumonia berat dianjurkan untuk diberikan probiotik.
2. Perlu penelitian lebih lanjut tentang dosis dan lama pemberian probiotik pada proses penyembuhan klinik pneumonia berat anak.
3. Perlu penelitian lebih lanjut untuk melihat manfaat probiotik pada penyakit infeksi lain.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Atkuri LV. Pediatrics pneumonia.2006 Available (<http://www.emedicine.com/EMERG/topic/396.htm>)
2. Sinave CP. Pneumococcal infection. 2004. Available (<http://www.emedicine.com/med/topic/1848.htm>,
3. Durbin WJ. Pneumococcal infections. *Pediatrics in Review*. 2004. 25 (12):418-24.
4. Mardjanis S. *Buku ajar respirologi anak*. Edisi Pertama. Badan Penerbit IDAI. Jakarta. 2008.
5. Correa AG, Starke JR. Disorder of the respiratory tract in children. Jilid 6. WB Saunders Co. Philadelphia. 1998.
6. Simon H. Pneumonia. *Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital*. 2005. Available ([Http://www.reutershea.th.com](http://www.reutershea.th.com)).
7. Underwood JE. Pneumonia. In: Herfindal ET, Gourley DR. Text book of therapeutics drug and disease management. Jilid 7. Welters Kluwer Co, Philadelphia. 2003.
8. Soegijanto S. Ilmu penyakit anak diagnosa dan penatalaksanaan. Salemba Medika. Jakarta. 2002.
9. Sazawal S, Dhingra U, Sarkar A, Dhingra P, Deb S, Marwah D, Menon VP, Black RE. Efficacy of milk fortified with a probiotic bifidobacterium lactis HN019 (DR-10™) and prebiotic galacto-oligosaccharides in prevention of morbidity – A community based double masked randomized trial. 2004. Available

([http://www.activate.co.nz/pdf/jpgn\\_femelaf\\_morbidity.pdf](http://www.activate.co.nz/pdf/jpgn_femelaf_morbidity.pdf))

10. Mitsuoka T. Bifidobacteria and their role in human health. *Journal of Industrial Microbiology*. 1990.6: 263-268.
11. Mitsuoka T. Intestinal flora and human health. *Asia Pacific J Clin Nutr*. 1996. 5 (1): 2-9.
12. Classen E, Winsen R, Van, Posno M, Boersma WJA. New and safe oral live vaccines based on *Lactobacillus*. In: Mestecky J, Russel MW, Jackson S, Michalek SM, Tlaskalova H, Sterzl J. *Advance in Mucosal Immunology*. Plenum Press, New York. 1995.1153-1558.
13. Yeo, E. How to prevent antibiotics side effects with probiotics? 2009. Available (<http://www.EzineArticles.com/?expert=Evelyn>)
14. Baratawidjaja KG. *Imunologi dasar*. Edisi ke-7. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. 2006.
15. Gillingham LG, Lescheid DW. Probiotics and mucosal immunity: strain-specific effects on Th 1/Th 2 cell modulation. *IntJNM*. 2009. 4 (1) :18-22
16. Malahanabis D, Lahiri M, Paul D, Gupta S, Gupta A, Wahed MA, Khaled MA. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the efficacy of treatment with zinc or vitamin A in infant and young Children with severe acute lower respiratory infection. *Am J Clin Nutr*. 2004. 79: 430-6.
17. Pranadjaja L. Khasiat klinik pemberian suplemen Zn terhadap proses penyembuhan klinik pneumonia berat bayi dan anak. Tesis tidak diterbitkan. Makassar. Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (Combined degree) Program Studi Biomedik Pascasarjana UNHAS. 2008.

## RINGKASAN

**Latar belakang.** Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang dapat memperbaiki keseimbangan mikrobial dan memiliki efek yang menguntungkan bagi manusia. Efek tersebut adalah menurunnya frekuensi dan lama diare, stimulasi imunitas humoral dan seluler. Akan tetapi penelitian efek probiotik pada saluran pernapasan sangat terbatas.

**Tujuan.** Untuk menilai khasiat klinik probiotik sebagai terapi tambahan pada pneumonia berat anak.

**Metode.** Digunakan metode uji klinik acak terkontrol buta ganda dengan desain paralel. Seratus anak yang berumur 2-60 bulan yang dirawat di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Ibnu Sina, RS Labuang Baji, RS Faisal dan RS Syech Yusuf di Makassar dikelompokkan secara random menjadi 2 kelompok, masing-masing 50 subyek mendapat probiotik dan terapi standar (kelompok perlakuan) dan 50 subyek mendapat plasebo dan terapi standar (kelompok kontrol). Subyek penelitian dikumpulkan mulai Mei - Juli 2010. Subyek diikuti sampai terjadi *outcome* sembuh.

**Hasil.** Penelitian menunjukkan rata-rata lama menghilangnya demam dan frekuensi napas cepat untuk kelompok probiotik (1,76 dan 2,28 hari) tidak berbeda bermakna dibandingkan kelompok plasebo (1,84 dan 2,84 hari) dengan masing-masing  $p=0,489$  dan  $p=0,272$  ( $p>0,05$ ), sedangkan rata-rata lama menghilangnya ronki dan retraksi pada kelompok probiotik (2,68 dan 2,54 hari) berbeda sangat bermakna dibandingkan kelompok plasebo (4,24 dan 3,80 hari) dengan masing-masing  $p=0,000$  ( $p<0,01$ ).

**Kesimpulan.** Probiotik secara signifikan dapat mempercepat menghilangnya retraksi subkostal dan ronki nyaring pada pneumonia berat anak.

Kata kunci : probiotik, pneumonia berat, anak

## SUMMARY

**Introduction.** Probiotics are living microorganisms which improve the gut microbial balance and are thought to have beneficial effects on the host. Probiotics health promoting effects are attributed to lowering frequency and duration of diarrhoea, stimulation of humoral and cellular immunity. However, there are limited studies of probiotics in respiratory tract infection.

**Objective.** To determine clinical efficacy of probiotics as an adjunct in the treatment of severe pneumonia in children.

**Methods.** A double blind randomized controlled trial with parallel design was conducted, with 100 patients aged 2-60 months old, hospitalized at Dr.Wahidin Sudirohusodo, Ibnu Sina, Labuang Baji, Faisal, and Syech Yusuf Hospital in Makassar, divided randomly into 2 groups, each consisted of 50 subjects receiving probiotics and standard therapy (treatment group) and 50 subjects receiving placebo and standard therapy (control group). Subjects were collected from May until July 2010 then followed up until recovery.

**Results.** The study revealed that the mean of time duration for recovery of fever and tachypnea in the probiotics-and-standard-therapy group (1,76 and 2,28 days, respectively) not significantly different than the placebo group (1,84 and 2,84 days, respectively), with  $p=0,489$  and  $p=0,272$  ( $p>0,05$ ) respectively, whereas the time of crackles and subcostal retraction disappearance were significantly different between the two

groups (mean 2,68 and 2,54 days, respectively, compared to 4,24 and 3,80 days, respectively) with  $p=0,000$  ( $p<0,01$ ).

**Conclusions.** The use of probiotics was significantly shortened disappearance of subcostal retraction and crackles in children with severe pneumonia.

**Keywords :** probiotics, severe pneumonia, children