

Pengaruh Pemberian Steroid sebagai Terapi Tambahan terhadap Rata-Rata Lama Pasien Dirawat di Rumah Sakit dan Tanda Klinis pada Anak dengan Pneumonia

Sulistia Ardyati^{1,2}, Nurholid U. Kurniawan³, Endang Darmawan¹

¹Program Studi Magister Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia,

²Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Hamzanwadi, Selong, Indonesia,

³Bangsar Anak, PKU Muhammadiyah, Bantul, Indonesia

Abstrak

Terapi steroid pada anak dengan pneumonia merupakan terapi tambahan yang memiliki aktivitas sebagai penghambat inflamasi yang menekan ekspresi sitokin proinflamasi dan berpotensi mencegah respon inflamasi. Beberapa penelitian menunjukkan pemberian steroid tidak memberikan pengaruh dalam pengobatan pada pasien pneumonia, tetapi pada penelitian lain menunjukkan pemberian steroid mengurangi rata-rata lamanya pasien dirawat di rumah sakit. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh pemberian steroid terhadap rata-rata lamanya pasien dirawat di rumah sakit (LoS) dan tanda klinis pasien anak dengan pneumonia. Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional dengan metode prospektif yang dilakukan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul Yogyakarta pada bulan September 2015 hingga Januari 2016. Lima puluh satu pasien digunakan sebagai subjek penelitian. Penelitian ini terdiri dari 2 kelompok yakni kelompok non-steroid terdiri dari 25 pasien dan kelompok steroid terdiri dari 26 pasien. Kelompok non-steroid dan steroid masing-masing memiliki nilai rata-rata lamanya pasien dirawat di rumah sakit 5 (3–10) hari dan 4 (3–10) hari. Durasi tanda klinis pasien kelompok steroid dan kelompok non-steroid berturut-turut adalah 2 (0–6) hari dan 2 (0–7) hari untuk demam, batuk 4 (1–10) hari dan 5 (2–10) hari, sesak 1 (0–5) hari dan 1 (0–10) hari, retraksi 1 (0–5) hari dan 1 (0–9) hari. Kesimpulan dari penelitian ini adalah steroid sebagai terapi tambahan memberikan efek yang tidak berbeda bermakna terhadap nilai *length of stay* dan tanda klinis pasien anak dengan pneumonia.

Kata kunci: Anak, *length of stay*, pneumonia, steroid

Steroids Effect as Adjuvant Therapy toward Length of Stay and Clinical Symptoms in Pediatric with Pneumonia

Abstract

Steroid therapy in children with pneumonia is an adjuvant therapy that has inhibitor inflammatory activity which can suppress the expression of proinflammatory cytokines and potentially prevent the inflammatory response. Some studies showed that steroids did not give beneficial effects in the treatment of patients with pneumonia, while the other studies showed that steroids can reduce the length of stay in hospital. The purpose of this study was to observe the effect of steroid on the length of stay and clinical symptoms in pediatric patients with pneumonia. This was an observational study with a prospective method in patients with pneumonia in PKU Muhammadiyah Bantul Hospital Yogyakarta from September 2015 until January 2016. A total of fifty one patients participated as subjects of this study. This study consisted of two groups, which were non-steroid group (n=25) and steroid group (n=26). Group of non-steroid and steroid had average value of length of stay of 5 (3–10) days and 4 (3–10) days, respectively. The duration of clinical symptoms of patients in the steroid and non-steroid group in a row was 2 (0–6) days and 2 (0–7) days for symptoms of fever, 4 (1–10) days and 5 (2–10) days for symptoms of cough, 1 (0–5) days and 1 (0–10) days for symptoms of shortness, and 1 (0–5) days and 1 (0–9) days for symptoms of retraction. The conclusion of this study is steroid has not given significant effects on the length of stay and clinical symptoms in pediatric patients with pneumonia.

Keywords: Length of stay, pediatric, pneumonia, steroid

Korespondensi: Dr.rer.nat. Endang Darmawan, M.Si., Apt., Program Studi Magister Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, D.I. Yogyakarta 55166, Indonesia, *email:* enddarmawan@gmail.com

Naskah diterima: 18 Mei 2016, Diterima untuk diterbitkan: 22 Januari 2017, Diterbitkan: 1 September 2017

Pendahuluan

Pneumonia merupakan infeksi pernafasan akut yang memengaruhi paru-paru yang disebabkan oleh sejumlah agen infeksi, seperti virus, bakteri dan jamur.¹ Pneumonia merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada anak-anak serta dewasa di negara berpenghasilan rendah dan menengah.² Dua juta anak berusia kurang dari lima tahun meninggal karena pneumonia per tahunnya, terutama di daerah Afrika dan Asia Tenggara.³ Data Riskesdas menunjukkan peningkatan persentasi prevalensi pneumonia pada semua umur dari 2,1% pada tahun 2007 menjadi 2,7% pada tahun 2013.⁴

Antibiotik merupakan terapi lini pertama pada pneumonia ringan hingga sedang.⁵ Anti inflamasi merupakan salah satu terapi non-antibiotik yang sering diberikan pada pasien pneumonia (11,76%).⁶ Steroid adalah zat anti inflamasi yang menekan ekspresi sitokin proinflamasi dan berpotensi untuk mencegah respon inflamasi.⁷ Regimen steroid yang digunakan sebagai terapi tambahan antara lain *prednisone*, *prednisolone*, *hydrocortisone*, *methylprednisolone*, dan *dexamethasone*.⁸ Steroid dapat diberikan jika pasien dalam kondisi yang parah (*hyperinflammatory*), *Acute Lung Injury* (ALI)/ARDS, *severe sepsis*, dan/atau *severe pneumonia*.⁹

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada nilai waktu perbaikan kondisi klinis dan rata-rata lamanya pasien dirawat (*Length of Stay/LoS*) antara kelompok yang diberi steroid dan plasebo.¹⁰ Penelitian lain menunjukkan pemberian steroid dapat mempersingkat waktu rata-rata kembali kestabilan klinis dan LoS dibandingkan pasien yang tidak mendapatkan terapi steroid.¹¹ Penelitian lain juga menunjukkan perbedaan nilai LoS antara kelompok steroid dengan kelompok kontrol berbeda signifikan (6,5 (5–9) hari vs

7,5 (5,3–1,5) hari) dengan nilai $p=0,048$.¹²

Berdasarkan beberapa literatur penelitian, penggunaan steroid sebagai terapi tambahan belum banyak dilakukan di Indonesia, sehingga dilakukan penelitian sejenis khususnya pada pasien anak. Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh pemberian steroid sebagai terapi tambahan terhadap LoS dan tanda klinis pada pasien anak dengan pneumonia yang ada di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul.

Metode

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional menggunakan desain penelitian kohort dengan metode prospektif pada pasien anak dengan pneumonia. Penelitian ini sudah mendapat persetujuan Komite Etik Penelitian Universitas Ahmad Dahlan dengan nomor 011512078. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul Yogyakarta selama 5 bulan dari September 2015 hingga Januari 2016.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis pneumonia yang dibuktikan dengan tanda klinis pneumonia dan/atau dengan pemeriksaan penunjang, mendapatkan terapi steroid maupun tanpa steroid, sedangkan kriteria ekresi penelitian ini adalah orang tua/wali tidak setuju pasien ikut dalam penelitian, pasien pulang paksa atau dirujuk ke rumah sakit lain, serta terapi dihentikan. Sebelum dilakukan pengambilan data, peneliti meminta izin kepada keluarga pasien untuk mengambil data dari rekam medis pasien. Jika keluarga pasien setuju dilanjutkan dengan penjelasan *informed consent* dan dilakukan penandatanganan kesediaan dan keikutsertaan sebagai subjek penelitian oleh keluarga pasien.

Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama yaitu pasien yang tidak mendapatkan terapi steroid dan kelompok kedua yaitu pasien yang mendapat

terapi steroid. Sampel yang digunakan dihitung menggunakan aplikasi *open-epi* dengan taraf kepercayaan 95%, *power* 80% serta nilai LoS (*mean*±*SD*) kelompok kontrol dan perlakuan dari penelitian sebelumnya (21,4±12,5 dan 12,7±6,8).¹³ Jumlah sampel yang diperlukan sebanyak 21 orang dalam setiap kelompok. Terdapat 58 pasien yang diperoleh selama 5 bulan dan hanya ada 51 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

Data yang dikumpulkan berupa beberapa tanda klinik pasien seperti adanya demam, batuk, retraksi, dan sesak nafas. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan analisis statistik dengan taraf kepercayaan 95%. Data yang ditampilkan disajikan menggunakan persentasi (%) untuk variabel kategorik, *mean*±*SD* untuk variabel *continue* jika data terdistribusi normal atau *median (min-max)* untuk data yang tidak terdistribusi normal.

Untuk melihat perbedaan variabel, data yang bersifat variabel katagorik dianalisis dengan menggunakan uji *Chi-Square*, namun

data yang tidak memenuhi syarat analisis uji *Chi-Square* dilakukan analisis menggunakan uji *Fisher's*. Data yang bersifat *variable continuous* dianalisis dengan menggunakan *independent t-test*, data yang tidak memenuhi syarat uji parametrik dianalisis menggunakan uji *Mann-Whitney U*.

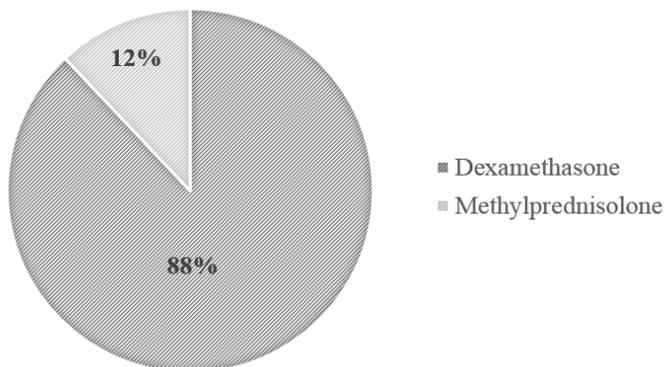
Hasil

Data demografi pasien pneumonia pada kelompok non-steroid dan steroid sebelum mendapatkan terapi menunjukkan kondisi yang tidak berbeda signifikan seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1. Besarnya angka kejadian pneumonia pada perempuan dan laki-laki menunjukkan jumlah yang hampir sama. Hampir 50% pneumonia terjadi pada usia 1–5 tahun, dengan berat badan rata-rata 9 kg. Lebih dari 50% anak dengan pneumonia mengalami tanda-tanda klinis seperti demam, batuk, sesak, dan retraksi diikuti dengan peningkatan suhu tubuh dan peningkatan

Tabel 1 Karakteristik, Tanda Klinis dan Tanda Vital Pasien Anak dengan Pneumonia Sebelum Memperoleh Terapi

| Karakteristik | Nilai | | p |
|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------|
| | Kelompok Non-steroid (n=25) | Kelompok Steroid (n=26) | |
| Jenis Kelamin (n,(%)) | | | |
| Perempuan | 13 (52,0%) | 11 (42,3%) | 0,488 ^a |
| Usia (Median(IQR)) | 13 (1–89) | 15,5 (2–78) | 0,814 ^d |
| 0–2 bulan | 1 (4,0%) | 1 (3,8%) | |
| 3–11 bulan | 8 (32,0%) | 8 (30,8%) | |
| 12–60 bulan | 15 (60,0%) | 15 (57,7%) | |
| >60 bulan | 1 (4,00%) | 2 (7,70%) | |
| Berat Badan (Median(IQR)) | 9,00 (4,4–21) | 9,20 (4–21) | 0,771 ^d |
| Tanda Klinis (%) | | | |
| Demam | 21 (84,0%) | 23 (88,5%) | 0,703 ^b |
| Batuk | 25 (100%) | 26 (100%) | - |
| Sesak | 21 (84,0%) | 21 (80,8%) | 1,000 ^b |
| Retraksi | 18 (72,0%) | 16 (61,5%) | 0,428 ^a |
| Tanda Vital (Mean±SD) | | | |
| Suhu (°C) | 38,396±1,291 | 38,400±1,214 | 0,991 ^c |
| Respiration rate (kali/menit) | 38,00 (18–67) | 42,54±12,300 | 0,763 ^d |

a: *Chi-Square*; b: *Fisher's*; c: *Independent t-test*; d: *Mann-Whitney*



Gambar 1 Jenis Steroid yang Digunakan sebagai Terapi Tambahan Pasien Pneumonia di Rumah Sakit

frekuensi pernafasan.

Gambar 1 menunjukkan jenis steroid yang digunakan pada kelompok pasien yang mendapatkan terapi steroid. Hasil analisis menunjukkan bahwa LoS pada kelompok non-steroid adalah 5 (3–10) hari dan kelompok steroid 4 (3–10) hari. Nilai LoS setelah pemberian terapi pada kedua kelompok menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan ($p=0,110$). Rata-rata durasi demam, batuk, sesak, dan retraksi berkurang sebelum hari ke-6. Batuk merupakan tanda klinis yang memiliki durasi paling lama setelah pemberian terapi. Pasien rata-rata mengalami batuk selama 5 (2–10) hari pada kelompok non-steroid dan 4 (1–10) hari pada kelompok steroid, namun tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=0,102$). Nilai LoS dan tanda klinis dapat dilihat di Tabel 2.

Penurunan jumlah pasien yang mengalami

demam, batuk, sesak, dan retraksi seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2 ditentukan dari masih atau sudah tidak adanya tanda klinis yang dialami oleh pasien setiap harinya yang diperoleh dari catatan medis selama mendapatkan perawatan dirumah sakit.

Jumlah pasien yang mengalami demam pada Gambar 2(a) menunjukkan pada hari pertama terdapat sebanyak 24 pasien yang mengalami demam pada kelompok steroid, dan 23 pasien yang mengalami demam pada kelompok non-steroid. Hari ke-3 pada kedua kelompok menunjukkan pasien demam dengan jumlah yang sama yakni 11 pasien, dan pada hari ke-8 sudah tidak ada pasien yang mengalami demam pada kelompok non-steroid, sedangkan masih ada satu pasien demam pada kelompok steroid. Jika dilihat dari hasil analisis tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,200$). Gambar 2(b)

Tabel 2 Rata-rata Lamanya Pasien Dirawat dan Tanda Klinis Pasien Pneumonia setelah Mendapat Terapi di Rumah Sakit

| Parameter | Kelompok Non-steroid (n=25) | Kelompok Steroid (n=26) | p |
|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|
| Rata-rata lamanya pasien dirawat | 5 (3–10) hari | 4 (3–10) hari | 0,110a |
| Durasi demam | 2 (0–7) hari | 2 (0–6) hari | 0,436a |
| Durasi batuk | 5 (2–10) hari | 4 (1–10) hari | 0,102a |
| Durasi sesak | 1 (0–10) hari | 1 (0–5) hari | 0,265a |
| Durasi retraksi | 1 (0–9) hari | 1 (0–5) hari | 0,454a |

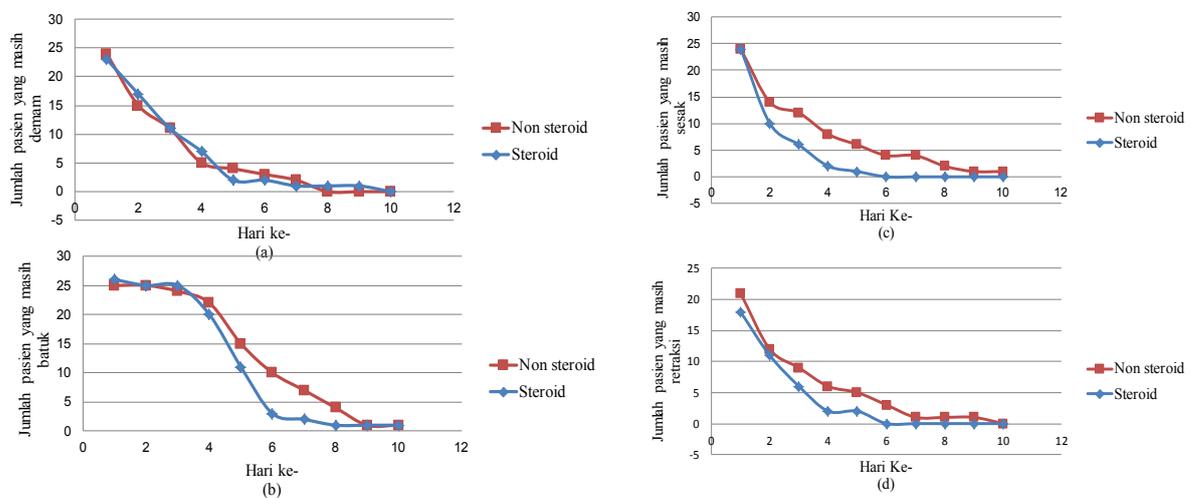
a: Mann-Whitney U

menunjukkan jumlah pasien yang masih mengalami batuk. Semua pasien mengalami batuk pada kedua kelompok di hari pertama. Penurunan jumlah pasien yang mengalami batuk dimulai pada hari ke-2 pada kelompok steroid dan dimulai pada hari ke-3 pada kelompok non-steroid. Perbedaan jumlah pasien yang mengalami batuk pada kedua kelompok terlihat jelas pada hari ke-6 namun hasil analisis tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=0,286$). Masih ada pasien yang mengalami batuk sampai dengan hari ke-10 pada kedua kelompok. Gambar 2(c) menunjukkan 24 pasien mengalami sesak pada masing-masing kelompok di hari pertama, penurunan jumlah pasien yang mengalami sesak pada kedua kelompok terjadi pada hari ke-2. Pada hari ke-6 sudah tidak ada pasien yang mengalami sesak pada kelompok steroid, namun masih ada 4 pasien yang mengalami sesak pada kelompok non-steroid, dari hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok ($p=0,228$). Gambar 2(d) menunjukkan jumlah pasien yang masih mengalami retraksi, ada 18 pasien yang mengalami retraksi pada kelompok steroid dan 21 pasien pada kelompok non-steroid. Penurunan jumlah pasien yang mengalami retraksi mulai terjadi pada hari ke-3. Perbedaan

jumlah pasien yang mengalami retraksi jelas terlihat pada hari ke-4, namun hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok ($p=0,243$). Terdapat 3 pasien yang masih mengalami retraksi pada kelompok non-steroid pada hari ke-6 dan kedua kelompok terbebas dari retraksi pada hari ke-10.

Pembahasan

Steroid diberikan kepada pasien pneumonia sebagai terapi tambahan. Kortikosteroid merupakan inhibitor yang ampuh dalam menekan peradangan. Kortikosteroid dapat menghambat efek dari faktor transkripsi proinflamasi yang mengatur ekspresi gen yang mengkode banyak protein inflamasi, seperti sitokin, enzim inflamasi, molekul adhesi dan reseptor inflamasi.¹⁴ Pada percobaan diperoleh nilai LoS 5 (3–10) hari untuk kelompok non-steroid dan 4 (3–10) hari untuk kelompok steroid, hasil analisis menunjukkan pemberian steroid pada pasien anak dengan pneumonia tidak memberikan manfaat yang berbeda signifikan pada nilai LoS ($p=0,110$), hal ini didukung dengan data penelitian terdahulu yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok steroid yang memperoleh



Gambar 2 Tanda Klinis Pasien Pneumonia (a): Demam; (b): Batuk; (c): Sesak; (d): Retraksi

40 mg *prednisolone* dan plasebo selama 3 hari ($11,3 \pm 5,5$ vs $15,5 \pm 10,7$ hari, $p=0,182$).¹³ Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai LoS pada kelompok *prednisolone* dan plasebo $10,0 \pm 12,1$ hari vs $10,4 \pm 13,1$ hari dengan nilai $p=0,83$.¹⁵ Penelitian lain juga menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai LoS kelompok plasebo dan *methylprednisolone* yakni 12 (9–18) hari vs 10 (9–13) hari.¹⁶ Pemberian terapi steroid sebagai terapi tambahan tidak memberikan pengaruh bagi nilai LoS dan perbaikan tanda klinis, hal ini mungkin dikarenakan adanya status gizi yang rendah, keparahan penyakit, penyakit penyerta seperti anemia yang secara penanganannya tidak diterapi dengan steroid, ataupun adanya hasil *rontgen* thoraks yang abnormal sehingga akan memperlama rawat inap.¹⁷

Demam, batuk, sesak nafas, dan retraksi merupakan keluhan dan tanda klinis yang paling sering dialami pada pasien penderita pneumonia. Hasil penelitian menunjukkan semua tanda klinis memiliki persentase lebih besar dari 50% sebelum mendapatkan terapi, hal ini sama seperti penelitian terdahulu.¹⁷ Terjadi penurunan jumlah pasien setelah pemberian terapi steroid. Terapi steroid merupakan terapi tambahan yang diberikan pada pasien pneumonia untuk menangani simptom. Jenis steroid yang digunakan adalah *methylprednisolone* dan *dexamethasone*, jenis steroid yang digunakan sama seperti penelitian sebelumnya yakni *prednisone*, *methylprednisolone* dan *dexamethasone*.¹⁸ *Dexamethasone* lebih banyak digunakan bila dibandingkan dengan *methylprednisolone*, hal ini dikarenakan efek kerja *dexamethasone* lebih panjang dari pada *methylprednisolone*.¹⁹

Pada awal pemeriksaan, lebih dari 80% pasien mengalami demam pada kedua kelompok dan terjadi pengurangan jumlah pasien yang mengalami demam dari hari kehari. Steroid dapat menurunkan demam pada pasien pneumonia karena memiliki

efek antipiretik pada tingkat makrofag dengan menghambat produksi IL-1 yang dengan sendirinya akan menurunkan demam, dan pada tingkat hipotalamus dengan menghambat sintesis prostaglandin.

Semua pasien pneumonia mengalami batuk pada awal pemeriksaan pada kedua kelompok (100%). Pemberian steroid dapat mempercepat pengurangan jumlah pasien yang mengalami batuk, hal ini ditunjukkan dengan terdapat sebanyak 3 pasien yang masih batuk pada kelompok steroid dan terdapat sebanyak 10 pasien yang batuk pada kelompok non-steroid pada hari ke-6. Batuk merupakan mekanisme pertahanan untuk membersihkan saluran udara saat mukosiliar tidak efektif karena meningkatnya sekresi lendir, radang, infeksi, atau disfungsi silia.²⁰ Steroid dapat memengaruhi batuk karena memiliki efek sebagai *mucoregulator* yang bekerja dengan mengatur sekresi lender, radang, dan infeksi.²¹⁻²³

Dyspnea atau sesak napas merupakan keluhan utama pada pasien pneumonia.¹⁷ Kondisi sesak mungkin disebabkan adanya penyempitan akibat peradangan. Hasil penelitian menunjukkan terdapat sebanyak 21 anak yang mengalami kondisi sesak pada kedua kelompok sebelum mendapatkan terapi, namun setelah pemberian terapi pada kelompok steroid menunjukkan perbaikan yang lebih cepat, hal ini ditunjukkan dengan tidak ada anak yang mengalami sesak pada kelompok steroid pada hari ke-6. Steroid berpengaruh terhadap kondisi sesak melalui efek anti-inflamasi pada saluran nafas dengan menurunkan jumlah sel-sel inflamasi di saluran nafas. Efek ini dicapai melalui penghambatan perekrutan sel inflamasi ke dalam saluran udara dengan menekan produksi mediator kemotaktik.

Kondisi pneumonia menyebabkan berkurangnya kerenggangan paru dan terhambatnya difusi gas yang disebabkan oleh terbentuknya jaringan fibrosa. Terhambatnya

difusi gas akan menyebabkan terjadinya retraksi dinding dada yang merupakan salah satu upaya untuk mempertahankan ventilasi normal. Pada kondisi pneumonia terjadi retraksi paru yang bertujuan untuk memperoleh oksigen lebih banyak sehingga difusi gas menjadi lebih baik. Hal ini ditunjukkan dengan lebih dari 50% pasien mengalami retraksi pada awal pemeriksaan pada kedua kelompok. Difusi gas tidak terjadi akibat adanya peningkatan sekresi mucus dan adanya zat kemotaktik. Sitokin berperan penting terhadap produksi mukus berlebihan pada paru-paru.²⁴ Kortikosteroid memberikan pengaruh terhadap retraksi melalui penghambatan sintesis sitokin yang akan menyebabkan produksi mukus dan zat kemotaktik berkurang.

Kelemahan penelitian ini yaitu tidak ada penentuan derajat keparahan pneumonia pada pasien, serta jumlah sampel yang relatif sedikit sehingga perlu peningkatan *power* penelitian agar diperoleh sampel minimum yang lebih banyak, karena semakin besar *power* maka semakin bertambah sampel yang dibutuhkan.²⁵

Simpulan

Steroid sebagai terapi tambahan memberikan efek yang tidak berbeda bermakna terhadap nilai LoS dan tanda klinis pasien anak dengan pneumonia dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan terapi steroid.

Pendanaan

Penelitian ini didanai oleh lembaga penelitian Universitas Ahmad Dahlan.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan

atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Pneumonia [diunduh 24 juni 2015]. Available at: <http://www.who.int/Mediacentre/factsheets/fs331/en/>.
2. Zar HJ, Mahdi SA, Aston SJ, Gordon SB. Pneumonia in low and middle income countries. *Thorax*. 2013;68(11):1052–6. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204247.
3. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5): 408–16. doi: 10.1590/S0042-96862008000500019.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
5. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. *Pediatric Community Pneumonia Guidelines*. 2011;53(7):e25–e76. doi: 10.1093/cid/cir531.
6. Saputri ND. Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia pediatrik di instalasi rawat inap RSUP “X” tahun 2011 (skripsi). Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2013.
7. Briel HC, Bucher R, Boscacci, Furrer H. Adjunctive corticosteroid for pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD006150. doi: 10.1002/14651858.CD006150.
8. Revest M, Egmann G, Chapron A,

- Jouneau S, Tattevin P. Adjuvant corticosteroids for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: Is it time?. *J Thorac Dis*. 2016;8(5):E288–E291. doi: 10.21037/jtd.2016.03.34.
9. Confalonieri M, Kodric M, Santagiuliana M, Jevnikar M. To use or not to use corticosteroids for pneumonia? A clinician's perspective. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2012;77(2):94–101. doi: 10.4081/monaldi.2012.157.
 10. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: A randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2015;313(7):677–86. doi: 10.1001/jama.2015.88.
 11. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Widmer IS, et al. Adjunct prednisone therapy for patient with community-acquired pneumonia: A multicentre, double-blind, randomised, placebo controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9977):1511–8. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62447-8
 12. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, Heijligenberg R, Rijkers GT, Velzen-Blad HV, Voorn GP, Van de Garde EM, Endeman H, Grutters JC, Bos WJ, Biesma DH. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9782):2023–30. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60607-7.
 13. Mikami K, Suzuki M, Kitagawa H, Kawakami M, Hirota N, Yamaguchi H. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Lung*. 2007;185(5):249–55. doi: 10.1007/s00408-007-9020-3.
 14. Barnes PJ. How corticosteroid control inflammation: Quintiles prize lecture 2005. *Br J Pharmacol*. 2006;148(3): 245–54. doi: 10.1038/sj.bjp.0706736.
 15. Fernández-Serrano S, Dorca J, Garcia-Vidal C, Fernández-Sabé N, Carratalà J, Fernández-Agüera A, et al. Effect of corticosteroids on the clinical course of community-acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Critical Care*. 2011;15(2):R96. doi: 10.1186/cc10103.
 16. Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: A randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(9):975–82. doi: 10.1164/rccm.200905-0808OC.
 17. Monita O, Yani FF, Lestari Y. Profil pasien pneumonia komunitas di bagian anak RSUP DR. M. Djamil Padang Sumatera Barat. *Andalas J Health*. 2015;4(1):218–25.
 18. Hidayatunnuzaha O. Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia di instalasi rawat jalan Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat “X” pada tahun 2010 (skripsi). Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2012.
 19. Lowry AW, Bhakta KY, Nag PK. Texas children's hospital buku saku pediatri dan neonatologi: Alih bahasa Mahendera LI. Jakarta: EGC; 2014.
 20. Rubin BK. The role of mucus in cough research. *Lung*. 2010;188(1):S69–S72. doi: 10.1007/s00408-009-9198-7.
 21. Gupta A, Kumar S, Srivastava U, Chandra V, Jain M, Sarkar D, et al. Role of dexamethasone of voice and cough after general anesthesia. *Carib J Sci Tech*. 2014;2:330–5.
 22. Rubin BK. The pharmacologic approach to airway clearance: Mucoactive agents. *Pediatr Resp Rev*. 2006;7S:S215–S219. doi: 10.1016/j.prrv.2006.04.198.
 23. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive

- drugs. *Eur Respir Rev.* 2010;19(116):127–33. doi: 10.1183/09059180.00003510.
24. Hauber H, Foley SC, Hamid Q. Mucin overproduction in chronic inflammatory lung disease. *Can Respir J.* 2006;13(6): 327–35.
25. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis, edisi ke-5.* Jakarta: Sagung Seto; 2014.