

Faktor Risiko Kegagalan Antibiotika Empirik pada Pneumonia Anak (Studi Retrospektif)

Retno Asih Setyoningrum, Dewi Rahmawati

Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Rumah Sakit Umum Daerah Dr Soetomo Surabaya

Abstrak

Pendahuluan: Pneumonia disebabkan oleh berbagai macam mikroorganisme. Terapi awal pneumonia anak adalah pemberian antibiotika empirik. Pengamatan respon terapi antibiotika sangat diperlukan karena tidak semua anak menunjukkan respon yang baik terhadap terapi awal. Tujuannya yaitu menganalisis faktor risiko yang berhubungan dengan kegagalan respon terapi antibiotika empirik pada pneumonia anak.

Metode: Penelitian dilakukan secara analitik observasional dengan pendekatan penelitian retrospektif dari 1 Januari 2014 – 31 Desember 2016 di Ruang Rawat Inap Anak RSUD Dr. Soetomo. Subjek adalah anak usia 2-59 bulan dengan terapi antibiotika empirik ampisilin dan gentamisin. Respon terapi dinilai 2-3 hari masa perawatan.

Hasil: Didapatkan 297 anak dengan pneumonia berusia 2-59 bulan, 42 (14%) subjek gagal terapi antibiotika empirik. Dari sembilan variabel yang diteliti, analisis multivariat regresi logistik didapatkan gambaran efusi pleura (PR 7.25; $p < 0,001$), atelektasis (PR 4,56; $p 0,008$), dan trombositosis (PR 3.32; $p 0,008$) secara statistik bermakna mempengaruhi respons terapi antibiotika empirik pada pneumonia anak.

Kesimpulan: Gambaran efusi pleura, atelektasis dan trombositosis merupakan faktor risiko kegagalan respon terapi antibiotika empirik pada pneumonia anak di RSUD Dr. Soetomo.

Kata kunci: Pneumonia, Kegagalan respon, Antibiotika empirik

Risk Factors of Empirical Antibiotic Treatment Failure in Childhood Pneumonia: Retrospective Study

Retno Asih Setyoningrum, Dewi Rahmawati

Departement of Child Health Faculty of Medicine, Airlangga University
/Dr. Soetomo Hospital Surabaya

Abstract

Introduction: The aetiologies of childhood pneumonia were varies. Initial therapy of pneumonia based on clinical assessment, empirical antibiotic is unavoidable. Observation of the responses to empirical antibiotic therapy are needed, because not all children showed good response to those therapy. Objective to analyse the risk factors associated with empirical antibiotic treatment failure of childhood pneumonia.

Methods: The study was conducted as observational analytic study with a retrospective research approach from 1 January 2014 - 31 December 2016 in the inpatient ward of Dr. Soetomo Hospital. Subjects were children aged 2-59 months with initial therapy of ampicillin and gentamicin, then assessed at 2-3 days of treatment.

Results: There were 297 children with pneumonia aged 2-59 months, 42 (14%) subjects had empirical antibiotic treatment failure. The nine of variables studied, multivariate logistic regression analysis obtained pleural effusion (PR 7.25; $p < 0.001$), atelectasis (PR 4.56; $p 0.008$), and thrombocytosis (PR 3.32; $p 0.008$) statistically significantly affected responses failure to empirical antibiotic.

Conclusion: Pleural effusion, atelectasis and thrombocytosis are associated with the empirical antibiotic treatment failure in childhood pneumonia in Dr. Soetomo Hospital.

Keywords: Pneumonia, Failure of Response, Empirical Antibiotics

Pendahuluan

Organisme penyebab pneumonia anak sangat bervariasi sehingga untuk pembuktianannya cukup sulit. Maka terapi awal pneumonia anak diberikan antibiotika empirik. Antibiotika yang dipilih harus dapat mematikan organisme penyebab pneumonia yang paling umum. Pemberian antibiotika empirik masih merupakan intervensi paling efektif untuk menurunkan angka kematian pneumonia sekitar 24-40%.¹ Pengamatan respons terapi sangat diperlukan karena tidak semua anak menunjukkan respons yang baik terhadap terapi awal.^{2,3}

Kegagalan respons pemberian antibiotika empirik di rumah sakit sekitar 9-21%. Anak yang tidak merespon terhadap antibiotika empirik kemungkinan karena adanya penyebab lain termasuk kemungkinan diagnosis banding, adanya penyakit penyerta dan adanya komplikasi pneumonia itu sendiri.² Karena cukup tingginya angka kegagalan terhadap pemberian antibiotika empirik pada pneumonia anak, sehingga penting untuk mengidentifikasi anak dengan risiko gagal

terhadap antibiotika empirik.⁴ Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi faktor risiko secara retrospektif terjadinya kegagalan respon terapi antibiotika empirik pada pasien pneumonia anak yang dirawat di rumah sakit.

Metode

Studi yang digunakan adalah penelitian analitik observasional dengan desain penelitian potong lintang, dengan pendekatan penelitian retrospektif. Populasi penelitian semua pasien pneumonia komunitas dengan pemberian terapi antibiotika empirik di Instalasi Rawat Inap Anak (IRNA) Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo periode waktu 1 Januari 2014 sampai dengan 31 Desember 2016. Kriteria inklusi semua anak usia 2-59 bulan yang menderita pneumonia komunitas yang mendapatkan antibiotika empirik ampicilin dan gentamisin sesuai panduan praktek klinis. Kriteria eksklusi bila data rekam medis tidak lengkap. Sampel diambil secara total pasien yang dirawat inap selama masa penelitian. Variabel yang dilihat usia, status gizi, anemia, gambaran efusi pleura atau atelektasis pada foto polos dada, jumlah

penyakit komorbid, jumlah lekosit dan trombosit dan hipoksemia. Respon terapi antibiotika empirik ditunjukkan dengan perubahan respon terapi dalam 2-3 hari perawatan, dikatakan gagal bila terdapat penggantian antibiotik ampicilin dan gentamisin.^{5,6} Analisis bivariat digunakan untuk melihat hubungan antara variabel bebas dan variabel tergantung dengan menggunakan analisis uji chi square test dan Mann Whitney test. Uji binomial regresi logistik digunakan untuk mengevaluasi faktor risiko terhadap respons terapi antibiotika empirik. Pada analisis data akan didapatkan nilai PR atau Prevalence ratio. Hasil penelitian dianggap bermakna jika nilai $p < 0,05$. Etik penelitian dikeluarkan oleh Komite Etik Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya no. 271/Panke.KKE/IV/2017 pada tanggal 17 April 2017.

Hasil

Total subjek populasi penelitian sebanyak 352, sejumlah 297 subjek memenuhi kriteria inklusi. Penyakit komorbid yang ditemukan berupa kelainan jantung bawaan, sindrom down, palsy serebral, dugaan gastro esofageal refluks disease (GERD), dan hipotiroid. Dari 297 subjek, didapatkan 42 subjek (14%) gagal dengan terapi antibiotika empirik. Sebagian besar subjek berusia 2-11 bulan, berstatus gizi median, tidak anemia, dan tidak mempunyai penyakit komorbid. Foto polos dada hanya sebagian kecil menunjukkan atelektasis atau efusi pleura. Sebagian kecil pasien mengalami hipoksemia, dengan gambaran laboratorium menunjukkan jumlah trombosit dan lekosit yang normal (tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik Subjek	Jumlah (n)	(%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	167	56,2
Perempuan	130	43,8
Domisili		
Surabaya	222	74,7
Luar Surabaya	75	25,3
Usia		
2-11 bulan	176	59,3
12-59 bulan	121	40,7
Status Gizi		
Median	154	51,9
Wasted	78	26,3

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik Subjek	Jumlah (n)	(%)
Status Gizi		
Severely Wasted	58	19,5
Overweight/obesitas	7	2,4
Anemia		
Ya	68	22,9
Tidak	229	77,1
Jumlah penyakit komorbid		
Tidak ada komorbid	193	65
1 penyakit komorbid	80	26,9
2 penyakit komorbid	21	7,1
3 penyakit komorbid	3	1
Efusi pleura		
Ada	40	13,5
Tidak	257	86,5
Saturasi oksigen		
Hipoksemia	44	14,8
Normal	253	85,2
Jumlah trombosit		
Trombositosis	50	16,8
Trombopenia	47	15,8
Normal	200	67,3
Jumlah lekosit		
Lekositosis	62	20,9
Lekopenia	33	11,1
Normal	202	68

Analisis bivariat faktor risiko kegagalan respon antibiotika empirik (tabel 2) menunjukkan anemia ($p < 0,001$), gambaran efusi pleura ($p < 0,001$), gambaran atelektasis ($p < 0,001$), hipoksemia ($p < 0,001$), dan jumlah trombosit ($p 0,008$) berhubungan bermakna dengan risiko gagal terhadap antibiotika empirik.

Tabel 2. Analisis Bivariat Faktor Risiko terhadap Respons Terapi Antibiotika Empirik

Karakteristik subjek	Respons terhadap antibiotika empirik		P
	Gagal	Berhasil	
Usia			
2-11bulan	28	148	0,292
12-59bulan	14	107	

Tabel 2. Analisis Bivariat Faktor Risiko terhadap Respons Terapi Antibiotika Empirik

Karakteristik subjek	Respons Terhadap Antibiotika Empirik		P
	Gagal	Berhasil	
Anemia			
Ya	14	30	0,033
Tidak	28	225	
Efusi pleura			
Ada	19	21	<0,001
Tidak	23	234	
Atelektasis			
Ada	14	29	<0,001
Tidak	26	224	
Hipoksemia			
Ada	14	29	<0,001
Tidak	26	224	
Jumlah penyakit komorbid			
Tidak ada komorbid	21	172	
1 penyakit komorbid	16	64	0,109*
2 penyakit komorbid	5	16	
3 penyakit komorbid	0	3	
Status Gizi			
Median	18	136	0,347*
Wasted	14	64	0,347*
Severely Wasted	10	48	
Overweight/obesitas	0	7	
Jumlah trombosit			
Trombositosis	13	37	
Trombopenia	9	38	0,008*
Normal	20	180	
Jumlah leukosit			
Lekositosis	11	51	
Lekopenia	4	29	0,646*
Normal	27	173	

*Uji Mann-Whitney

Tabel 3. Hasil Analisis Multivariat Faktor Risiko Kegagalan Respons Antibiotika Empirik pada Anak dengan Pneumonia

Variabel	Exp (B) Prevalence Ratio	IK 95%	P
Efusi pleura	7,25	3,10-16,95	<0.001
Atelektasis	4,65	1,49-14,51	0.008
Trombositosis	3,32	1,38-8,02	0,008

(menggunakan uji Regresi Logistik)

Analisis multivariat (regresi logistik) bertujuan untuk melihat faktor risiko kegagalan terapi antibiotika empirik pada anak dengan pneumonia secara bersama-sama. Hasil analisis multivariat menunjukkan gambaran efusi pleura ($p < 0,001$), atelektasis memiliki nilai ($p 0,008$), dan trombositosis ($p 0,008$) secara statistik bermakna mempengaruhi respons terapi antibiotik empirik pada anak dengan pneumonia. Gambaran efusi pleura mempunyai prevalence ratio paling tinggi dibanding atelectasis dan trombositosis yaitu 7,25 risiko kegagalan terapi antibiotik empirik (tabel 3).

Diskusi

Presentase kegagalan respons terapi antibiotik empirik penelitian ini adalah 14%. Nilai ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh APPIS (Amoxicillin Penicillin Pneumonia International Study) mendapatkan tingkat kegagalan sebesar 19,3%. Penilaian tentang respons terapi antibiotika empirik bervariasi sekitar 8,1%-19,3%.⁷

Penelitian ini menunjukkan usia dibawah 12 bulan tidak mempunyai hubungan yang bermakna dengan risiko kegagalan respons terapi antibiotika empirik. Penelitian serupa oleh Awasthi et al., berlokasi di India, menunjukkan kelompok amoksisilin lebih baik daripada kloramfenikol dan analisis bivariat menunjukkan usia 2-11 bulan tidak mempengaruhi respons terapi antibiotika empirik ($p 0,65$).⁸ Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Jain D et al., berlokasi di India terhadap 181 anak berusia 3-59 bulan dengan pneumonia berat dan sangat berat menunjukkan bahwa usia bayi 2-11 bulan secara statistik bermakna terhadap antibiotika empirik (OR 3,89 IK 1,71-8,83).¹

Penelitian kami mendapatkan status gizi wasted, severely wasted dan overweight/obesitas, tidak mempunyai hubungan dengan risiko respons kegagalan terapi antibiotika empirik. Penelitian Awasthi et al., menunjukkan status gizi (WHZ < -3SD) tidak berhubungan dengan risiko kegagalan respons terapi antibiotik empirik ($p 0,60$).⁸ Berbeda dengan penelitian Basnet et al., mampu memprediksi kegagalan terapi antibiotika empirik pada anak pneumonia usia 2-59 bulan dengan OR 1,49 ($p 0,038$).⁹ Penelitian Jain et al., menemukan bahwa malnutrisi berat (WHZ < -3SD) mampu memprediksi kegagalan terapi antibiotika empirik pada pneumonia (OR 1,93 IK 1,53-5,57).¹

Penelitian ini menunjukkan dengan

analisis bivariat, anemia sebagai faktor risiko kegagalan respons terapi antibiotika empirik. Hal ini mirip dengan penelitian yang dilakukan oleh Nemani dan Awasthi, bahwa anemia ringan (Hb 10-10,9 g/dl) tidak berhubungan dengan derajat keparahan pneumonia (OR 0,74; IK 0,205-2,704), namun anemia sedang (Hb 7-9,9 g/dl) dan anemia berat (Hb <7 g/dl) dibuktikan mempengaruhi kegagalan respons terapi antibiotik empirik, berturut-turut (OR 3,89; IK 1,27-11,89) dan (OR 8,5; IK 1,8-39,23).¹⁰ Penelitian kami tidak membagi derajat anemia.

Penelitian ini mendapatkan gambaran efusi pleura sebagai faktor risiko kegagalan terapi antibiotika empirik. Penelitian Patel A et al., dalam studi multisenter 9 rumah sakit, melibatkan 1.121 anak dengan pneumonia usia 3-59 bulan, melaporkan efusi pleura bermakna memprediksi kegagalan terapi antibiotika empirik.¹¹ Penelitian ini juga mendapatkan gambaran atelektasis merupakan faktor risiko terhadap kegagalan terapi antibiotik empirik. Hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Kelly et al., gambaran atelektasis meningkatkan risiko kegagalan terapi (OR 1,83; IK 0,91-3,68).¹² Persamaan penelitian kami dengan penelitian lain adalah derajat keparahan pneumonia tidak dibedakan, namun penelitian ini tidak dinilai etiologi pneumonia.

Penyakit komorbid yang dianalisis pada penelitian ini adalah penjumlahan dari ada tidaknya kelainan jantung bawaan, sindrom Down, palsy serebral, GERD, dan hipotiroid. Penelitian ini menunjukkan jumlah penyakit komorbid tidak berhubungan bermakna dengan kegagalan respons antibiotika empirik. Hubungan jenis penyakit komorbid dengan kegagalan respons antibiotika tidak dievaluasi dalam penelitian ini karena satu subjek bisa menderita beberapa penyakit komorbid.

Penelitian ini menunjukkan analisis bivariat hipoksemia merupakan risiko kegagalan respon terapi antibiotika empirik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hipoksemia merupakan penanda klinis derajat keparahan pada anak dengan pneumonia.^{13,14} Penelitian Ashgar et al., pada anak pneumonia berat usia 3-59 bulan, didapatkan hipoksemia (saturasi perifer <90%) mampu memprediksi kegagalan terapi antibiotik empirik (OR 2,99; IK 1,86-4-8).¹⁴ Penelitian Jain et al., menyimpulkan hipoksemia (saturasi perifer <88%) mampu memprediksi kegagalan terapi antibiotika sefotaksim atau ampisilin pada anak dengan pneumonia berat usia 3-59 bu-

lan.¹ Perbedaan dengan hasil penelitian kami disebabkan definisi hipoksemia, derajat keparahan pneumonia dan tidak dinilai etiologi pneumonia.

Penelitian ini menunjukkan trombositosis mempengaruhi kegagalan respon terapi antibiotika empirik. Penelitian Sahin et al., dan Atwa menyatakan trombositosis merupakan faktor independen terhadap luaran klinis yang buruk pada pneumonia anak.^{15,16} Mirsaeidi menyatakan trombositosis dapat digunakan untuk mengevaluasi keparahan penyakit dan diperkirakan berkaitan dengan lama masa rawat.¹⁷

Penelitian ini menunjukkan jumlah leukosit tidak berhubungan dengan risiko kegagalan terapi antibiotika empirik. Dikatakan jumlah leukosit tidak normal mempengaruhi keparahan pneumonia, leukositosis 30.000/ul hampir selalu menunjukkan infeksi bakteri dengan komplikasi berat, dan leukopeni kurang dari 5.000/ul memiliki prognosis yang buruk.¹⁸

Kesimpulan

Gambaran foto polos dada efusi pleura dan atelektasis, serta trombositosis merupakan faktor-faktor risiko kegagalan respon terapi antibiotika empirik pada pneumonia anak di RSUD Dr. Soetomo pada Januari 2014 sampai dengan Desember 2016.

Daftar Pustaka

1. Jain DL, Sarathi V, Jawalekar S. Predictors of Treatment Failure in Hospitalized Children (3–59 months) with Severe and Very Severe Pneumonia. *Indian Pediatr.* 2013;50(8):787-9.
2. Mulholland K, Weber MW. Unsatisfactory Response to Treatment. In: Muholland K, Weber MW (eds). *Pneumonia in Children: Epidemiology, Prevention and Treatment.* 1st ed. London: Pinter & Martin ltd; 2016. p. 140-56.
3. Rodriguae CMC. Challenges of Empirical Antibiotic Therapy for Community Acquired Pneumonia in Children. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2017;84:7-11.
4. Mamtani M, Patel A, Hibberd PL, Anh Tuan T, Jeena P, Chisaka N, et al. A Clinical Tool to Predict Failed Response to Therapy in Children With Severe Pneumonia. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(4):379–86
5. Panduan Praktik Klinik. Departemen Ilmu Kesehatan Anak. RSUD Dr. Soetomo. 2014; h. 206-9.
6. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities: Evidence Summary. Geneva: WHO Press. 2014; p. 1-2 [diunduh 7 Agustus 2020] diambil

- dari https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137319_9789241507813_eng.pdf;jsessionid=F09BBDC349BB78AF-072C76993AFC7A8?sequence=1
7. Fox MP, Thea DM, Sadruddin S, Bari A, Bonawitz R, Hazir T, et al. Low Rates of Treatment Failure in Children Aged 2-59 Months Treated for Severe Pneumonia: A Multisite Pooled Analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;56:978-87.
 8. Awasthi S, Agarwal G, Singh JV, Kabra SK, Pillai RM, Singhi S, et al. Effectiveness of 3-day Amoxicillin Vs 5-Day Co-Trimoxazole in the Treatment of Non-Severe Pneumonia I Children Aged 2-59 Months Of Age: A Multi-Centric Open Labeled Trial. *J Trop Pediatr*. 2008;54(6):382-89.
 9. Basnet S, Sharma A, Mathisen M, Shresta PS, Ghimire RK, Shresta DM, et al. Predictors of Duration and Treatment Failure of Severe Pneumonia in Hospitalized Young Nepalese Children. *PLoS ONE*. 2015;10:1-11
 10. Nemani T, Awasthi S. Malnutrition and Anemia associated with Hypoxia among Hospitalized Children with Community-Acquired Pneumonia in North. India. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2016;4:17-21.
 11. Patel A, Mamtani M, Hibberd PL, Tuan TA, Jeena P, Chisaka N, et al. Value of Chest Radiography in Predicting Treatment Response in Children aged 3–59 Months With Severe Pneumonia. *Int J Tuberc Dis*. 2008;12(11):1320-26.
 12. Kelly MS, Crotty EJ, Rattan MS, Wirth KE, Steenhoff AP, Cunningham CK, et al. Chest Radiographic Findings and Outcomes of Pneumonia Among Children in Botswana. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(3):257–62
 13. Addo-Yobo E, Chisaka N, Hassan M, Hibberd P, Lozano JM, Jeena P, et al. Oral Amoxicillin Versus Injectable Penicillin for Severe Pneumonia In; Children Aged 3 To 59 Months: A Randomised Multicentre Equivalency Study. *Lancet*. 2004;364 (9440):1141-9.
 14. Asghar R, Banajeh S, Egas J, Hibberd P, Iqbal I, Katep-Bwalya M, et al. Chloramphenicol Versus Ampicillin Plus Gentamicin for Community Acquired very Severe Pneumonia Among Children Aged 2-59 Months In Low Resource Settings: Multicentre Randomised Controlled Trial (SPEAR Study). *BMJ*. 2008;336(7635):80-4.
 15. Şahin M, Duru NS, Elevli M, Civilibal M. Assessment of Platelet Parameters in Children with Pneumonia. *J Pediatr Inf*. 2017;11(3): e106-12.
 16. Atwa ZT. Usefulness Of Gender and Abnormal Blood Count for Predicting Pneumonia Outcome In Children. *Egypt J Chest Dis And Tuberc*. 2014;64 (1):169-74.
 17. Mirsaeidi M, Peyrani P, Aliberti S, Filardo G, Bordon J, Blasi F, et al. Thrombocytopenia and Thrombocytosis at Time of Hospitalization Predict Mortality in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2010;137(2):416-20.
 18. Said M. Pneumonia. Dalam Rahajoe N, Supriyatno B, Setyanto DB(eds). *Buku Ajar Respirologi Anak*. Badan Penerbit IDAI: Jakarta, 2012; h. 350-64.

