Jurnal Farmasi Klinik Indonesia, Maret 2018
Vol. 7 No. 1, hlm 52–58
ISSN: 2252–6218
Tersedia online pada:
http://ijcp.or.id
DOI: 10.15416/ijcp.2018.7.1.52
Artikel Penelitian

Perbandingan Efektivitas Ampisilin dengan Ampisilin-Gentamisin pada Pasien Balita dengan Pneumonia

Salma H. California[1], Rano K. Sinuraya[2], Eli Halimah[2], Anas Subarnas[2]
[1]Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, [2]Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak
Pneumonia merupakan salah satu penyebab utama kematian anak usia di bawah lima tahun (balita) di dunia. Terapi antibiotik untuk pneumonia biasanya dipilih secara empirik karena mikroorganisme penyebab pneumonia belum dapat diketahui saat diagnosis. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas terapi antibiotik empirik pneumonia dengan menggunakan ampisilin tunggal maupun dikombinasikan dengan gentamisin pada balita yang dirawat dengan pneumonia di salah satu rumah sakit di kota Bandung pada tahun 2013–2015. Metode penelitian yang digunakan adalah potong lintang dengan pengambilan data sekunder secara retrospektif. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji *Chi Square*, uji *Fisher*, dan uji *Mann-Whitney*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan efektivitas antara pasien yang diterapi menggunakan ampisilin maupun ampisilin-gentamisin dari parameter perbaikan batuk (p=0,381), sesak (p=0,294), demam (p=0,405), maupun laju pernapasan (p=0,306), namun terdapat perbedaan pada lama hari rawat (p<0,001). Tidak adanya perbedaan efektivitas pada parameter perbaikan gejala (sesak dan batuk) dan tanda (suhu tubuh dan laju pernapasan) tersebut dapat menjadi dasar untuk rekomendasi penggunaan ampisilin tunggal sebagai pilihan terapi utama pada pasien pneumonia balita. Selain pertimbangan efektivitas terapi, pemberian terapi antibiotik harus memperhatikan aspek lain seperti pola kepekaan bakteri, risiko efek samping pada pasien, serta efektivitas biaya.

Kata kunci: Anak, antibiotik, efektivitas, pneumonia, terapi empirik

Effectiveness of Ampicillin and Ampicillin-Gentamicin for Children under Five Years Old with Pneumonia

Abstract
Pneumonia was one of the main causes of mortality in children aged under five years old. Empirical antibiotic therapy was usually selected in pneumonia because the microorganisms have not been known at diagnosis. The purpose of this study was to compare the effectiveness of empirical antibiotic therapy using ampicillin or ampicillin-gentamicin for children aged under five years old with pneumonia at one hospital in Bandung in period of 2013–2015. The method used in this study was cross-sectional method with retrospective data collection. Collected data were analyzed using Chi-Square, Fisher, and Mann-Whitney methods. The results showed that there was no difference in effectiveness between patients treated with ampicillin and ampicillin-gentamicin from improvement of cough (p=0.381), shortness of breath (p=0.294), fever (p=0.405), and respiratory rate (p=0.306) parameters but there was a difference in length of stay (p<0.001). Therefore, it might be the basis for the use of a single ampicillin as a primary treatment option in pneumonia for children aged under five years old. In addition, antibiotic therapy should consider other aspects such as bacterial susceptibility patterns, the risk of side effects in patients, as well as cost effectiveness.

Keywords: Antibiotic, children, effectiveness, empirical therapy, pneumonia

Korespondensi: Salma H. California, M.Farm., Apt., Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email*: salmahudacalifornia@gmail.com
Naskah diterima: 3 Agustus 2017, Diterima untuk diterbitkan: 13 Desember 2017, Diterbitkan: 1 Maret 2018

Pendahuluan

Pneumonia adalah infeksi akut yang dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme seperti virus, jamur, dan bakteri.[1] Secara global, pneumonia merupakan salah satu penyebab utama kematian pada anak usia di bawah 5 tahun (balita). Indonesia merupakan salah satu dari 24 negara dengan jumlah kematian balita tertinggi di dunia.[2] Pada tahun 2015, angka cakupan penemuan pnemonia pada balita meningkat menjadi 63,45%. Jika dibandingkan tahun 2014, angka kematian pada balita yang disebabkan oleh pneumonia mengalami peningkatan sebesar 0,16% pada tahun 2015.[1]

Penyebab kematian pada balita dengan pneumonia yaitu hipoksia atau sepsis (infeksi menyeluruh).[3] Pneumonia memiliki gejala yaitu demam, menggigil, sesak napas, batuk, mengeluarkan dahak, dan sakit kepala. Infeksi pneumonia mengenai jaringan paru. Karena mikroorganisme penyebab pneumonia masih belum dapat diketahui saat diagnosis, terapi antibiotik untuk pneumonia biasanya dipilih secara empirik.[4,5]

World Health Organization (WHO) dan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyatakan bahwa antibiotik yang digunakan sebagai terapi lini pertama untuk pneumonia pada anak usia balita adalah ampisilin yang dikombinasikan dengan gentamisin.[3,6] Namun pada praktik pelaksanaan terapi, antibiotik ampisilin digunakan secara tunggal dan masuk dalam panduan terapi di rumah sakit sebagai terapi empirik untuk pneumonia pada balita. Bila dibandingkan dengan ampisilin tunggal, kombinasi ampisilin dengan gentamisin lebih banyak direkomendasikan dan dinyatakan efektif untuk mengatasi pneumonia pada anak.[3,6–9] Terapi antibiotik dinyatakan efektif apabila pasien balita yang mendapat terapi adekuat dapat menunjukkan perbaikan tanda dan gejala klinis dalam 48–72 jam.[9]

Ketika perbaikan pada tanda dan gejala klinis tidak terjadi, maka hal tersebut dapat dinyatakan sebagai kegagalan terapi. Tingkat kegagalan terapi dan kematian lebih tinggi apabila peresepan regimen antibiotik pada pasien pneumonia tidak sesuai dengan panduan terapi.[10,11] Penggunaan antibiotik yang tidak sesuai juga dapat mengakibatkan perkembangan suatu resistensi antibiotik.[12,13] Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan efektivitas terapi empirik pneumonia dengan menggunakan ampisilin tunggal dengan ampisilin-gentamisin pada balita yang dirawat dengan pneumonia.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode potong lintang dengan pengambilan data sekunder secara retrospektif. Kriteria inklusi adalah pasien anak berusia di bawah 5 tahun dengan diagnosis keluar yaitu pneumonia dan pernah menjalani rawat inap pada periode 1 Januari 2013–31 Desember 2015 di salah satu rumah sakit di kota Bandung, serta mendapatkan terapi antibiotik parenteral ampisilin maupun ampisilin-gentamisin. Pasien dengan terapi antibiotik intravena selama kurang dari tiga hari dieksklusikan. Pasien dengan penyakit penyerta seperti asma, tuberkulosis, sepsis, penyakit ginjal akut, penyakit ginjal kronik, atau kanker dieksklusikan dari penelitian ini.

Estimasi besar sampel pada penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus estimasi besar sampel untuk proporsi populasi sebagai berikut:[14]

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}{}^2 \, P \, (1 - P)}{d^2}$$

Keterangan:

$Z_{1-\alpha/2}{}^2$: ketetapan statistik= 1,96;
d : presisi hasil akhir yang diperoleh dengan hasil yang sesungguhnya= 0,10;
P : estimasi hasil efektivitas dari penelitian sebelumnya= 0,5;
n : besar sampel= 96,04 orang= 97 orang.

Data sekunder pasien yang diperoleh dari rekam medis rumah sakit meliputi tanda dan gejala, hasil laboratorium, hasil pemeriksaan radiologi, dan lamanya hari rawat di rumah sakit. Data demografi ditampilkan secara deskriptif. Perbandingan efektivitas terapi antara antibiotik parenteral ampisilin maupun ampisilin-gentamisin dianalisis secara statistik. Dalam uji statistik yang dilakukan, antibiotik yang digunakan merupakan variabel bebas, sedangkan efektivitas terapi yang dilihat dari perbaikan tanda, gejala, serta lama hari perawatan merupakan variabel terikat. Uji statistik dilakukan menggunakan uji *Chi-Square*, uji *Fisher*, serta uji *Mann-Whitney*.

Penelitian ini telah memenuhi aspek etik dengan surat ijin etik yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran nomor 256/UN6.C10/PN/2017.

Hasil

Dari sebanyak 1.231 rekam medis pasien pneumonia anak berusia balita yang pernah menjalani rawat inap pada periode 1 Januari 2013 sampai dengan 31 Desember 2015 di salah satu rumah sakit di kota Bandung yang dapat ditelusuri, sebanyak 181 rekam medis termasuk dalam kriteria inklusi. Distribusi pasien dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan jenis kelamin pasien, diperoleh kesimpulan bahwa pasien anak usia balita yang lebih banyak menderita pneumonia adalah laki-laki (70,17%), sedangkan kelompok usia pasien yang paling banyak menderita pneumonia adalah kelompok usia 1–11 bulan (47,51%) dan 12–23 bulan (39,78%). Dari keseluruhan pasien, 103 orang mendapat terapi ampisilin tunggal sedangkan 78 orang mendapat terapi ampisilin-gentamisin. Jumlah salah satu kelompok lebih kurang dari hasil perhitungan estimasi besar sampel sehingga analisis data menggunakan data populasi.

Efektivitas yang dilihat dari perbaikan tanda (suhu tubuh dan laju pernapasan dan perbaikan gejala (sesak dan batuk) serta lamanya hari perawatan dapat dilihat pada Tabel 2. Tanda dan gejala merupakan data kategorik sehingga dapat dianalisis dengan menggunakan uji *Chi-Square* atau uji *Fisher* untuk mengetahui perbedaan antara pasien yang mendapat terapi ampisilin dan ampisilin-gentamisin. Hari perawatan merupakan data numerik. Distribusi lama hari rawat dinilai menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* dan diperoleh hasil bahwa distribusi lama hari rawat tidak normal, oleh karena itu dilakukan analisis dari perbandingan efektivitas pada parameter lama hari rawat dengan uji *Mann-Whitney* karena lama hari rawat merupakan variabel numerik distribusi data tidak normal.

Tabel 1 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Obat

Demografi	Ampisilin (n=103)		Ampisilin-Gentamisin (n=78)		Total	
	n	%	n	%	n	%
Jenis Kelamin						
Laki-laki	73	70,87	54	69,23	127	70,17
Perempuan	30	29,13	24	30,77	54	29,83
Usia						
<1 bulan	0	0	1	1,28	1	0,56
1–11 bulan	47	45,63	39	50,00	86	47,51
12–23 bulan	42	40,78	30	38,46	72	39,78
24–35 bulan	10	9,71	3	3,85	13	7,18
36–47 bulan	2	1,94	4	5,13	6	3,31
47–59 bulan	2	1,94	1	1,28	3	1,66

Tabel 2 Efektivitas Berdasarkan Jenis Obat

Parameter	Ampisilin (n=103)		Ampisilin-Gentamisin (n=78)		Total		Nilai p
	n	%	n	%	n	%	
Batuk							
Tidak ada perbaikan	79	76,7	64	82,1	143	79,1	0,381*
Ada perbaikan	24	23,3	14	17,9	38	20,9	
Sesak							
Tidak ada perbaikan	54	52,4	47	60,2	101	55,8	0,294*
Ada perbaikan	49	47,6	31	49,8	80	44,2	
Demam							
Tidak ada perbaikan	2	1,9	4	5,1	6	3,3	0,405**
Ada perbaikan	101	98,1	74	94,9	175	96,7	
Laju Pernapasan							
Tidak ada perbaikan	14	13,6	15	19,2	29	16,0	0,306*
Ada perbaikan	89	86,4	63	80,8	152	84,0	
Lama Hari Rawat							
<5 hari	35	33,98	14	17,95	49	27,1	0,000***
5–9 hari	64	62,14	57	73,08	121	66,9	

Pembahasan

Dari hasil penelitian, pasien balita yang lebih banyak menderita pneumonia adalah kelamin laki-laki dengan persentase sebesar 70,17%. Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya bahwa laki-laki lebih rentan terhadap infeksi saluran napas bagian bawah.[15] Kekebalan perempuan dapat terjadi karena respon imun Th1 yang lebih baik dibandingkan laki-laki.[16]

Jumlah terbanyak anak usia balita dengan diagnosis utama pneumonia terdapat pada kelompok usia 1–11 bulan dan 12–23 bulan dengan persentase masing-masing sebesar 47,51% dan 39,78%. Hal ini sesuai dengan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2015 yang menyatakan bahwa anak-anak usia kurang dari 2 tahun merupakan salah satu populasi yang rentan terserang pneumonia.[1] Belum berkembangnya sistem tubuh, terutama sistem imun, mengakibatkan rentannya anak usia kurang dari 2 tahun terhadap pneumonia dan penyakit infeksi lain. Faktor lain seperti status nutrisi rendah pemberian Air Susu Ibu (ASI) yang kurang, paparan terhadap rokok dan polusi udara, serta kondisi komorbid seperti lahir dengan berat badan rendah, lahir prematur, penyakit kronik, ataupun HIV/AIDS juga dapat meningkatkan risiko terjadinya pneumonia pada anak.[17,18]

Pasien anak dengan pneumonia ataupun infeksi saluran pernapasan lain dapat memiliki tanda dan gejala yang berupa batuk, kesukaran bernapas, demam, maupun peningkatan laju pernapasan (takipnea). Adanya nanah (pus) dan cairan yang mengisi alveoli menyebabkan sulitnya penyerapan oksigen yang kemudian mengakibatkan terjadi kesukaran bernapas.[3] Diperoleh hasil bahwa tidak ada perbedaan efektivitas yang bermakna secara statistik di antara kelompok yang mendapat terapi antibiotik ampisilin tunggal dan kombinasi ampisilin-gentamisin di parameter perbaikan gejala (sesak dan batuk) dan tanda (suhu tubuh dan laju pernapasan). Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yang menyatakan bahwa tidak ditemukan perbedaan efektivitas antara terapi empirik pneumonia pada pasien pneumonia dengan menggunakan berbagai jenis antibiotik.[4,19–22]

Pada parameter lamanya hari rawat, hasil analisis statistik menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik

antara kedua kelompok. Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yang menggunakan lama hari rawat sebagai salah satu parameter efektivitas terapi.[23] Efek yang lebih baik pada lama hari rawat yang terjadi pada kelompok ampisilin-gentamisin dapat terjadi karena karena efek sinergis yang terjadi antara ampisilin yang termasuk dalam golongan beta-laktam dan gentamisin yang merupakan aminoglikosida. Akan tetapi, penelitian yang telah dilakukan menyatakan bahwa terapi kombinasi menghasilkan insidensi efek samping (terutama nefrotoksisitas) yang lebih tinggi.[21]

Selain pertimbangan mengenai efektivitas terapi, pemberian terapi antibiotik juga harus memperhatikan aspek lain, salah satunya adalah pola kepekaan bakteri. Namun, akibat keterbatasan data hasil pemeriksaan pola kepekaan bakteri pada pasien balita dengan pneumonia, maka aspek tersebut tidak dibahas dalam penelitian ini.

Simpulan

Tidak adanya perbedaan efektivitas di antara kelompok yang mendapatkan terapi antibiotik ampisilin dan ampisilin-gentamisin pada parameter perbaikan gejala (sesak dan batuk) dan tanda (suhu tubuh dan laju pernapasan) dapat menjadi dasar rekomendasi untuk panduan terapi pneumonia pada anak usia di bawah 5 tahun menggunakan ampisilin tunggal sebagai pilihan utama. Pemilihan terapi antibiotik juga dapat dipertimbangkan dengan memperhatikan aspek lain, seperti pola kepekaan bakteri, risiko efek samping pada pasien, serta efektivitas biaya. Penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas terapi antibiotik pada pasien pneumonia usia balita dengan metode prospektif dan jumlah sampel yang lebih besar atau penelitian dengan jenis antibiotik sesuai panduan terbaru diperlukan untuk mendapatkan hasil penelitian yang lebih akurat dan aktual.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Ministry of Health of the Republic of Indonesia. Indonesian health profile, 2015. Jakarta: Ministry of Health of the Republic of Indonesia; 2016.
2. UNICEF. Committing to child survival: A promise renewed – progress report 2015. New York: UNICEF; 2015.
3. Ministry of Health RI. Pneumonia standard management module. Jakarta: Ministry of Health RI; 2012.
4. Calzada SR, Tomas RM, Romero MJC, Moragón EM, Cataluña JJS, Villanueva RM. Empiric treatment in hospitalized community-acquired pneumonia. Impact on mortality, length of stay and re-admission. Respir Med. 2007;101(9):1909–15. doi: 10.1016/j.rmed.2007.04.018
5. Principi N, Susanna E. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. Thorax. 2011;66(9):815–22. doi: 10.1136/thx.2010.142604.
6. World Health Organization. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities. Switzerland: WHO; 2014.
7. Lassi ZS, Das JK, Haider SW, Salam RA, Qazi SA, Bhutta ZA. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age. Arch Dis Child. 2014;99(7):687–93.

8. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotic for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD004874. doi: 10.1002/14651858.CD004874.pub4.
9. 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. Clin Infect Dis. 2011;53(7):e25–76. doi: 10.1093/cid/cir531.
10. Aliberti S, Amir A, Peyrani P, Mirsaeidi M, Allen M, Moffett BK, et al. Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Chest. 2008;134(5):955–62. doi: 10.1378/chest.08-0334.
11. 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. doi: 10.1136/bmj.39421.435949.BE.
12. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis. 2007;44(2):159–77. doi: 10.1086/510393
13. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infection: Annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centres for Disease Control and Prevention. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(11):996–1011. doi: 10.1086/591861.
14. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of sample size in health studies. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.; 1990.
15. da Fonseca Lima EJ, Mello MJG, Albuquerque M de FPM de, Lopes MIL, Serra GHC, Lima DEP, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in children under five years of age in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Brazil: A case control study. BMC Pediatrics. 2016;16:157. doi: 10.1186/s12887-016-0695-6
16. Muenchhoff M, Goulder PJR. Sex differences in pediatric infectious diseases. J Infect Dis. 2014;209(3):S120–6. doi: 10.1093/infdis/jiu232
17. Karki S, Fitzpatrick AL, Shrestha S. Risk factors for pneumonia in children under 5 years in a teaching hospital in Nepal. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2014;12(48):247–52.
18. Nguyen TKP, Tran TH, Roberts CL, Fox GJ, Graham SM, Marais BJ. Risk factors for child pneumonia - focus on the Western Pacific Region. Paediatr Respir Rev. 2017;21:95–101. doi: 10.1016/j.prrv.2016.07.002
19. Queen MA, Myers AL, Hall M, Shah SS, Williams DJ, Auger KA, et al. Comparative effectiveness of empiric antibiotics for community-acquired pneumonia. Pediatrics. 2014;133(1):e23–9. doi: 10.1542/peds.2013-1773.
20. Williams DJ, Hall M, Shah SS, Parikh K, Tyler A, Neuman MI, et al. Narrow vs broad-spectrum antimicrobial therapy for children hospitalized with pneumonia. Pediatrics. 2013;132(5):e1141–9. doi: 10.1542/peds.2013-1614

21. Marcus R, Paul M, Elphick H, Leibovici L. Clinical implications of β-lactam–aminoglycoside synergism: systematic review of randomised trials. Int J Antimicrob Agents 2011;37(6):491–503. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.11.029
22. Thomson J, Ambroggio L, Kurowski EM, Statile A, Graham C, Courter JD, et al. Hospital outcomes associated with guideline recommended antibiotic therapy for pediatric pneumonia. J Hosp Med. 2015;10(1):13–18. doi: 10.1002/jhm.2265
23. Hasali MAA, Ibrahim MIM, Sulaiman SAS, Ahmad Z, Hasali JBA. A clinical and economic study of community-acquired pneumonia between single versus combination therapy. Pharm World Sci. 2005;27(3):249–53. doi: 10.1007/s11096-004-7039-6

© 2018 California et al. The full terms of this license incorporate the Creative Common Attribution-Non Commercial License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). By accessing the work you hereby accept the terms. Non-commercial use of the work are permitted without any further permission, provided the work is properly attributed.