

617.84
BAN
e c.1

LAPORAN PENELITIAN

**EFEKTIFITAS KLINIK AMOKSISILIN
PADA INFEKSI AKUT SALURAN NAFAS ATAS
UNTUK MENURUNKAN KEJADIAN
OTITIS MEDIA AKUT**



Saiful Bahri Bangun

**BAGIAN ILMU PENYAKIT TELINGA HIDUNG TENGGOROK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

1998

Telah disetujui

Pembimbing penelitian



Dr. Hj. Suprihati Sp. THT , MSc

NIP. 130 605 721

Mengetahui

KPS bidang I P. THT

FK UNDIP



Dr. Hj. Suprihati Sp. THT, MSc

NIP. 130 605 721

Mengetahui :

Ketua Bagian / SIF THT

RSUP Dr. Kariadi



Dr. Wiratno Sp. THT

NIP. 130 350 523

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami haturkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa dengan selesainya penelitian ini. Penelitian kami yang berjudul " Efektifitas klinik amoksisilin pada infeksi akut saluran nafas atas dalam mencegah komplikasi otitis media akut ", dilakukan sebagai salah satu syarat dalam memperoleh keahlian di bidang ilmu penyakit Telinga Hidung dan Tenggorok yang sedang kami jalani di bagian THT FK UNDIP/SMF THT RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa hormat dan mengucapkan terima kasih kepada bapak/ibu :

1. Ibu Dr. Hj. Suprihati Sp THT, Msc, selaku pembimbing yang telah meluangkan waktunya ditengah - tengah kesibukan beliau yang padat, untuk memberikan ide dan bimbingan terhadap penelitian ini.
2. Bapak Dr. H. Wiratno Sp THT, selaku Kepala bagian Ilmu penyakit THT, yang telah memberikan bimbingan kepada saya selama dalam pendidikan, dalam alih ilmu dan pengalaman klinis.
3. Para guru besar dan staf di bagian THTFK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan saran pada saat penelitian ini diajukan.
4. Dekan FK UNDIP, yang telah memberikan kami kesempatan untuk mengikuti PPDSI
5. Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk penelitian ini.
6. Kepala bagian Ilmu kesehatan anak FK UNDIP/RSUP Dr.Kariadi Semarang yang telah memberikan bantuannya selama saya melaksanakan penelitian di bagian anak.

7. Sejawat residen THT dan paramedis yang telah membantu saya hingga selesainya penelitian ini.
7. Winarni, staf bagian farmasi RSUP Dr.Kariadi Semarang, yang telah membantu dalam pengolahan bahan dan obat yang diuji klinik.

Semarang, September 1998

dr. Saiful Bahri Bangun

DAFTAR ISI

Lembar pengesahan	-----	i
Kata pengantar	-----	ii
Daftar isi	-----	iv
I. PENDAHULUAN		
1.1. Batasan istilah	-----	1
1.2. Latar belakang	-----	1
1.3. Masalah	-----	7
1.4. Maksud dan tujuan penelitian	-----	8
1.5. Manfaat hasil penelitian	-----	8
II. TINJAUAN PUSTAKA		
2.1. Insidens	-----	9
2.2 Etiologi	-----	9
2.3. Gambaran klinis	-----	11
2.4. Pengelolaan	-----	13
2.5. Otitis media akut	-----	14
2.6. Amoksisilin	-----	15
III. METODOLOGI PENELITIAN		
3.1. Ruang lingkup	-----	17
3.2. Rancangan penelitian	-----	18
3.3. Kriteria inklusi dan eksklusi	-----	19
3.4. Besar dan cara pengambilan sampel	-----	20
3.5. Intervensi	-----	21
3.6. Ketaatan dan intervensi tambahan	-----	22
3.7. Evaluasi	-----	22
3.8. Pertimbangan etik	-----	23
3.9. Aplikasi	-----	24
3.10. Defenisi operasional variabel	-----	24
3.11. Analisa hasil penelitian	-----	25
3.12. Waktu penelitian	-----	25
IV. HASIL PENELITIAN	-----	26

V. PEMBAHASAN	-----	33
VI. KESIMPULAN DAN SARAN	-----	38
VII. DAFTAR PUSTAKA	-----	39
LAMPIRAN		

ABSTRAK

Tujuan : Menilai efektifitas klinik amoksisilin dalam mencegah komplikasi OMA pada anak yang menderita ISPA.

Rancangan penelitian : uji klinik secara acak, buta ganda terkontrol.

Metodologi penelitian : 96 penderita ISPA yang berusia antara 1 - 5 tahun dan setuju ikut dalam penelitian, dibagi menjadi 2 kelompok yakni kelompok dengan antibiotika dan tanpa antibiotika. Kedua kelompok diberi terapi parasetamol dan pseudo efedrin. Penderita yang diikutkan adalah penderita ISPA < 7 hari, tidak didapat tanda-tanda OMA, tidak sedang mendapat terapi antibiotika dan tidak didapati infeksi saluran nafas bawah (ISNB). Masing - masing kelompok mendapat pengobatan berupa puyer selama 5 hari yang dikemas dalam bentuk yang sama. Efektifitas pengobatan dinilai hari ke 6, sewaktu penderita kontrol. Namun penderita disuruh kontrol lebih awal jika gejala ISPA tidak berkurang atau panas semakin tinggi. Obat penelitian dihentikan dan diberi terapi antibiotik pengganti lainnya atau dilakukan tindakan sesuai keadaan. Kesembuhan dinilai dari tidak terjadinya OMA dan menghilangnya tanda - tanda radang akut selama pengobatan.

Hasil penelitian : Dari 92 kasus yang dapat dianalisis, sebanyak 44 penderita pada kelompok antibiotika dan 48 penderita tanpa antibiotika. Pada kelompok antibiotika kejadian OMA didapatkan pada 20,45% kasus, sedangkan pada kelompok tanpa antibiotika sebanyak 47,91% kasus ($p < 0,05$). Kesembuhan ISPA pada kelompok antibiotika sebesar 72,72%, dan pada kelompok tanpa antibiotika 27,10% ($p < 0,05$). Rerata waktu kesembuhan pada kelompok antibiotika 5,34 hari, sedangkan tanpa antibiotika 5,76 hari ($p > 0,05$). Variabel bebas yang berpengaruh terhadap komplikasi OMA adalah terapi tanpa antibiotika, orang tua yang merokok dan kontak dengan anak lain yang sakit ($p < 0,05$), sedangkan untuk kesembuhan ISPA, yang berpengaruh adalah terapi antibiotika dan orang tua yang tidak merokok ($p < 0,05$).

Kesimpulan : Pemberian antibiotika dapat mengurangi komplikasi OMA secara bermakna dan meningkatkan angka kesembuhan ISPA, meskipun tidak memperpendek lamanya serangan ISPA.

Kata kunci : ISPA, Amoksisilin, OMA.

ABSTRACT.

Objective : To assess the clinical effectiveness of amoxicillin for preventing acute otitis media (AOM) in children who suffered URI.

Study design : Randomized, double blind, placebo control clinical trial.

Methodology : 96 URI patients who fulfilled the eligibility criteria and agreed to be enrolled in the study were grouped into two groups of treatment. Trial group were treated with antibiotic compared to the other group without antibiotic. The two groups received paracetamol and pseudoephedrin. Medication was started if there was no signs of AOM, no antimicrobial therapy, and no sign of lower respiratory tract infection (LRTI). Duration of treatment were 5 days. The effectiveness of the treatment were evaluated at day six, however, if the patients suspected for prolong symptoms of URI and if fever constant or worse, the study medication was terminated and appropriate therapy was started. Successful result was assessed if no AOM development and there was no more signs of URI.

Result. From 92 cases that finished the study, 44 children in antibiotic group and 48 children in placebo group. In the antibiotic group, AOM occurred in 20,45%, compared to 47,91 % of the placebo group ($p < 0,05$). URI recovery 72,72 % in the antibiotic group and 27,10 % of the placebo group ($p < 0,05$). The mean duration of URI recovery in the antibiotic group was 5.34 days compared to 5.76 days in the placebo group ($p > 0,05$). Without antibiotic treatment, smoking parents and contact with other children suffering of URI, were significant risk factor for AOM development ($p < 0,05$). Antibiotic therapy and no smoking parents were the risk factor of URI recovery ($p < 0,05$).

Conclusion : Antibiotic treatment decreased AOM development in URI cases and increased URI recovery but it did not show shorter the duration of URI in children aged 1-5 years.

Key word : Upper respiratory tract infection (URI), Amoxicillin, AOM.

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1. Batasan istilah

Infeksi akut saluran nafas atas (ISPA) meliputi infeksi akut yang terjadi di daerah hidung, faring dan tonsil, yang disebabkan oleh virus maupun bakteri dan disertai oleh tanda - tanda radang akut.¹

Amoksisilin merupakan antibiotika derivat penisilin yang mempunyai spektrum antimikroba yang luas, serta efektif untuk bakteri gram negatif maupun gram positif.²

Otitis media akut (OMA) adalah radang mukoperiosteum rongga telinga tengah yang disebabkan oleh kuman dan berlangsung kurang dari 3 minggu.³

1. 2. Latar belakang

ISPA merupakan salah satu penyakit yang terbanyak menyerang anak - anak. Penyakit ini merupakan penyebab morbiditas tertinggi di berbagai negara terutama di negara berkembang. Sekitar 50 % angka kesakitan pada anak berumur dibawah 5 tahun adalah akibat ISPA dan sekitar 30 % pada anak berusia antara 5 - 12 tahun.⁴ Insidens di negara maju maupun berkembang hampir sama besar. Survey kesehatan rumah tangga (SKRT) tahun 1995 di Jawa - Bali menunjukkan bahwa ISPA merupakan penyebab morbiditas tertinggi pada anak berusia 0 - 4 tahun dan penyebab morbiditas kedua pada usia 5 - 14 tahun. Jenis kelamin yang dikenai antara laki-laki dan wanita tidak banyak berbeda. Keadaan ini menunjukkan bahwa penyakit ini masih merupakan masalah kesehatan yang besar terutama dalam pengelolaannya.⁵

Sebagian besar penyebab ISPA ($\pm 90\%$) adalah virus dan sisanya adalah bakteri.^{4,6} Pada rinitis akut oleh virus, akan menyebabkan terjadinya peradangan epitel kavum nasi dan iritasi / sensitisasi reseptor - reseptor saraf di kavum nasi. Keadaan ini akan mengakibatkan deskuamasi epitel kavum nasi serta rinore akibat peningkatan sekresi kelenjar. Akibatnya transport mukosilia pada hidung menjadi lambat. Adanya deskuamasi epitel dan transport mukosilia yang menjadi lambat ini akan menyebabkan fungsi pertahanan lokal di hidung menjadi lemah. Bakteri yang masuk kavum nasi bersama udara pernafasan akan menetap lebih lama didalam kavum nasi dan akhirnya dapat menembus ke submukosa karena adanya deskuamasi epitel. Sehingga pada saat tersebut infeksi virus dapat diikuti oleh infeksi bakteri.^{7,8,9}

Infeksi virus sendiri dapat sembuh spontan tanpa meninggalkan sekuele dalam waktu lima sampai tujuh hari. Namun proses penyembuhan ini sangat tergantung pada beberapa faktor. Faktor yang mempengaruhi penyembuhan ini antara lain adalah kepadatan penghuni dalam satu rumah, lama menderita ISPA, kebiasaan merokok orang tua, status sosioekonomi, paparan terhadap infeksi, keadaan gizi anak dan polusi udara terutama polusi dalam rumah tangga akibat cara memasak.^{1,4}

ISPA dapat berlanjut dan menimbulkan komplikasi ke telinga tengah, sinus paranasal dan saluran nafas bawah. Komplikasi ke telinga tengah berupa otitis media akut terjadi pada 20 - 40 % kasus ISPA, sinusitis terjadi pada 1 - 5 % kasus, sedangkan infeksi saluran nafas bawah di negara maju sekitar 5 % dari

seluruh kasus. Komplikasi yang terjadi sebagian besar akibat adanya sekunder infeksi oleh bakteri namun dapat juga terjadi akibat virusnya sendiri.^{4,8,10}

Otitis media akut merupakan komplikasi ISPA yang paling sering dijumpai. Otitis media akut ini disebabkan oleh perluasan infeksi bakteri melalui tuba eustaki ke kavum timpani. Infeksi virus sebelumnya akan menyebabkan kerusakan epitel silia pada tuba eustaki sehingga meningkatkan adhesi dan kolonisasi bakteri di nasofaring, sehingga bakteri dari nasofaring akan masuk ke dalam telinga tengah. Keadaan ini diikuti oleh hiperemi dan edema pada tuba eustaki yang mengakibatkan gangguan fungsi tuba. Gangguan ventilasi telinga tengah akan disertai dengan terkumpulnya cairan eksudasi dan transudasi di telinga tengah, kemudian diikuti proliferasi dari bakteri patogen didalam sekresi yang dihasilkan. Penelitian lainnya menyebutkan bahwa infeksi virus akan menginduksi gangguan fungsi leukosit polimorfonuklear, yang diduga berperan dalam terjadinya otitis media akut.^{11,12,13} Pada 35 % kasus ISPA, otitis media akut timbul dalam 3 - 7 hari, sedangkan pada 24 % kasus OMA timbul dalam 1 - 3 hari setelah serangan ISPA, sehingga pada waktu pertama kali anak dibawa berobat belum terdapat gejala - gejala OMA.¹⁴

Angka komplikasi OMA yang terjadi cukup tinggi terutama pada anak - anak. Ellen Wald dkk seperti yang dikutip Peter DP melaporkan angka 20 - 40 % anak yang terkena ISPA akan mengalami komplikasi OMA.⁸ Heikkinen dan Ruuskanen di Finlandia melaporkan penelitiannya selama musim dingin tahun

1988 - 1990 terhadap 302 anak berusia kurang dari 4 tahun dengan ISPA, 112 anak (40%) mengalami komplikasi OMA.¹⁵

Gejala OMA yang sering ditemukan adalah sakit pada telinga yang terkena, terutama pada anak yang lebih tua, sedangkan yang tidak dapat menyebutkan rasa sakitnya biasanya akan menarik telinganya. Selain itu juga didapatkan demam, gelisah, anak menangis, tidak dapat istirahat dan tidak mau makan. Anak yang lebih tua mengeluh pendengarannya berkurang. Gejala - gejala ini biasanya timbul beberapa jam setelah sakit telinga. Pemeriksaan gendang telinga, pada stadium awal dapat dilihat hiperemis di sekitar manubrium mallei dan sekitar daerah perifer. Pada keadaan lebih lanjut seluruh membran timpani hiperemis dan opak, bulging terutama di posterior akibat penumpukan pus dan gerakan membran timpani berkurang. Akhirnya membran timpani dapat mengalami perforasi dan keluar cairan purulen. Perforasi gendang telinga ini dapat menetap sehingga akan menyebabkan gangguan fungsi pendengaran.^{8,15,16,17} Jika telah terjadi komplikasi otitis media maka pengobatan yang harus dilakukan akan lebih lama sehingga biaya pengobatan akan lebih besar.

Sampai saat ini masih ada perbedaan pendapat dalam pengobatan ISPA. Beberapa klinisi menganggap bahwa karena sebagian besar penyebabnya adalah virus dan akan sembuh sendiri maka dalam pengobatannya tidak perlu diberikan antibiotika dan cukup terapi simptomatis saja. Gordon dkk serta Taylor dkk seperti yang dikutip oleh Peter DP membuktikan bahwa tidak didapati bukti

pemberian antibiotika mengurangi lamanya gejala ISPA dan mencegah timbulnya otitis media akut.⁸ Heikkinen dkk tahun 1995 di Finlandia meneliti komplikasi otitis media akut pada 104 anak berusia 1 - 4 tahun yang menderita ISPA. Penelitian dilakukan secara random dan buta ganda. Kelompok I diberi antibiotika selama 7 hari dan kelompok lainnya diberikan plasebo. Hasil penelitiannya menemukan bahwa pada kelompok yang diberi antibiotika, komplikasi OMA terjadi pada 18 % dari seluruh kasus, sedangkan pada kelompok plasebo OMA didapati pada 22 % kasus. Kesimpulan penelitiannya adalah secara statistik tidak didapati perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok.¹² Kelompok yang tidak memberikan antibiotika menganggap bahwa karena sebagian besar penyebab ISPA adalah virus, maka akan sembuh sendiri sehingga tidak perlu diberikan antibiotika. Pemberian antibiotika dalam hal ini dianggap sebagai ketidak rasionalan dalam penggunaan antibiotika. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional ini mempunyai dampak yang sangat beragam, mulai dari terjadinya resistensi kuman, resiko efek samping, dampak biaya pengobatan sampai kegagalan dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit.¹⁸ Kelompok lainnya menganjurkan dilakukan kultur, jika didapatkan bakteri, baru dimulai pemberian antibiotika.¹⁰

Baik di Indonesia maupun di luar negeri, sebagian besar anak yang menderita ISPA akan mendapat terapi antibiotika. Keputusan untuk memberikan antibiotika ini dimaksudkan untuk memperpendek perjalanan penyakit sehingga dapat menghemat biaya pengobatan dan mencegah timbulnya komplikasi,

terutama di negara berkembang yang tingkat infeksiya lebih tinggi. Dwiprahasto dalam penelitian di Jogjakarta mendapatkan bahwa 92,31% anak usia kurang dari 1 tahun yang menderita ISPA mendapat pengobatan antibiotika, sedangkan pada usia antara 1-5 tahun didapatkan angka 85,21%.¹⁹ Beberapa hasil penelitian tentang pemberian antibiotika profilaksis yang dikumpulkan oleh Karma dkk menunjukkan bahwa pemberian antibiotika profilaksis menunjukkan keberhasilan klinik antara lain :¹⁸

- Pemberian sulfamethoxy-pyridazine 2 - 3 kali seminggu lebih baik dibandingkan plasebo dalam mencegah kekambuhan kejadian OMA.
- Pemberian sulfonamide jangka pendek selama ISPA mengurangi frekuensi OMA dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberi dekongestan.
- Penelitian buta ganda pada praktek pediatric di New York dilaporkan angka kejadian OMA pada anak yang diberi profilaksis sulfisoxazole tujuh kali lebih rendah dibandingkan yang diberi plasebo.
- Episode serangan OMA pada anak yang diberi amoksisilin sebesar 27 %, trimetoprim-sulfisoxazole 27 %, dibandingkan kelompok plasebo dengan angka kejadian OMA sebesar 63 %.

Robert LW dkk melakukan metaanalisa terhadap sembilan penelitian tentang pemberian antibiotika profilaksis dan mendapatkan kesimpulan bahwa pemberian antibiotika menunjukkan efektifitas klinis yang lebih tinggi dibandingkan plasebo dalam mencegah kekambuhan OMA.²⁰

Pemilihan amoksisilin karena merupakan antibiotika yang mempunyai spektrum luas. Obat ini bekerja dengan baik terhadap bakteri gram negatif dan gram positif. Pada pengobatan infeksi yang disebabkan oleh Streptokokus, H. Influenza serta stafilokokus pemberian amoksisilin dilaporkan cukup efektif untuk mengatasinya. Bakteri tersebut merupakan jenis bakteri yang paling banyak diisolasi pada penderita ISPA. Selain itu amoksisilin juga diserap lebih baik pada saluran cerna.² Walaupun di beberapa daerah dilaporkan bahwa amoksisilin telah resisten terhadap kuman - kuman tersebut, namun di Semarang penelitian yang dilakukan oleh Suyitno S menunjukkan bahwa amoksisilin masih cukup efektif dalam mengobati tonsilitis dan faringitis akibat bakteri.²¹

Sampai saat ini sepengetahuan kami di Indonesia belum ada penelitian mengenai efektifitas pemberian antibiotika profilaksis pada ISPA dalam mencegah kejadian OMA . Mengingat kejadian infeksi yang lebih tinggi di Indonesia, maka pemberian antibiotika profilaksis ini akan lebih efektif dalam mencegah kejadian OMA dibandingkan dengan plasebo.

1. 3. Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka masalah yang akan diteliti adalah:

1. Apakah ada perbedaan angka kejadian komplikasi OMA pada penderita ISPA yang diberi terapi antibiotika dibandingkan yang tidak diberi antibiotika.
2. Apakah ada perbedaan angka penyembuhan pada ISPA yang diberi antibiotika dibandingkan tanpa antibiotika.
3. Apakah ada perbedaan lama sakit pada ISPA yang diberi antibiotika dibandingkan dengan yang tidak diberi antibiotika.

1. 4. Maksud dan tujuan penelitian

Maksud penelitian ini adalah untuk mengevaluasi apakah pemberian antibiotika pada ISPA dapat mengurangi angka komplikasi dan memperpendek lama sakit.

Tujuannya untuk mengetahui apakah ada perbedaan dalam hal kejadian komplikasi dan lama waktu penyembuhan ISPA yang diberi antibiotika amoksisilin dan tanpa antibiotika.

1. 5. Manfaat hasil penelitian

Diharapkan dari hasil penelitian ini diperoleh suatu terapi yang efisien dan efektif terhadap ISPA sehingga dapat mengurangi komplikasi yang terjadi serta mempersingkat lama sakit yang akan mengurangi besarnya biaya pengobatan dan mencegah komplikasi yang dapat ditimbulkannya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Insiden

ISPA merupakan penyakit terbanyak yang menyerang anak - anak. Frekuensi serangannya pada tahun pertama kehidupan sekitar 5 - 6 kali per tahun, usia 1 - 6 tahun frekuensi serangan 7 - 9 kali pertahun. Puncak insidens pada umur 2 - 4 tahun. Pada usia 4 - 6 tahun serangan antara 4 - 6 kali per tahun.⁴ Laporan pada unit rawat jalan di bagian ilmu kesehatan anak rumah sakit di Indonesia menunjukkan bahwa ISPA merupakan penyakit terbanyak . Di Palembang dilaporkan angka kejadian $\pm 40,8 \%$ dari seluruh kunjungan, Manado 43,2 % dan di Semarang sekitar 64,5 %.²²

Survey kesehatan rumah tangga (SKRT) tahun 1995 didapatkan angka prevalensi penyakit ini pada 257 penderita dari 1000 penduduk. Laki - laki dan wanita jumlahnya tidak jauh berbeda, sedangkan kelompok umur yang paling banyak dikenai adalah antara umur 0 - 14 tahun ($\pm 50 \%$). Hasil SKRT ini menunjukkan bahwa ISPA masih merupakan penyebab morbiditas utama dan sampai saat ini masih merupakan penyakit yang belum dapat diselesaikan di Indonesia.⁵

2.2. Etiologi

Sebagian besar penyebab ISPA adalah virus ($\pm 90 \%$) dan sisanya adalah bakteri. Virus penyebabnya sangat banyak dan hingga saat ini yang telah dapat diidentifikasi lebih dari 200 jenis virus. Dari kelompok virus ini yang

paling penting berasal dari 5 kelompok virus yakni Rhinovirus, Respiratory syncytial virus, Influenza dan parainfluenza virus, Adenovirus dan corona virus.^{4,6,23}

Rhinovirus mempunyai sekitar 100 serotipe yang telah dikenal dan merupakan penyebab sekitar 1/3 - 1/2 ISPA. Corona virus adalah penyebab penting lainnya dan merupakan penyebab sekitar 10 %. Parainfluenza virus dan Respiratory syncytial virus sebelumnya diketahui sebagai penyebab infeksi saluran nafas bawah, namun saat ini diketahui juga berperan penting sebagai penyebab ISPA. Adenovirus diduga merupakan penyebab lainnya dan diduga bertanggung jawab terhadap sekitar 8 % dari seluruh serangan. Influenza virus adalah penyebab tersering timbulnya demam yang tinggi pada penyakit ini. Beberapa peneliti melaporkan bahwa ISPA dapat disebabkan oleh 2 jenis virus yang berbeda pada waktu yang bersamaan.^{4,6}

Bakteri merupakan penyebab pada sekitar 10 % dari ISPA. Walaupun frekuensinya kecil namun infeksi bakteri ini berbahaya karena dapat berlanjut menjadi OMA, infeksi saluran nafas bawah dan sinusitis. Bakteri terbanyak yang dapat diisolasi adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus β haemolyticus group A*. Bakteri ini juga dapat membentuk koloni pada faring dan tonsil.^{4,6,23}

2.3. Gambaran klinis

Gambaran klinis dari ISPA tergantung lokasi anatomis yang dikenai. Penyakit ini mencakup common cold (rinitis akut simpleks = coryza), tonsilitis akut dan faringitis akut.

Rinitis akut simpleks = "common cold" = Coryza^{7,8,9,24}

Penyebab rinitis akut simpleks pada awalnya adalah virus, yakni Rhinovirus, Adenovirus, Respiratory syncytial virus, parainfluenza dan influenza virus serta Coxsackie virus. Anamnesis didapatkan adanya bersin - bersin, demam, hidung sumbat, kelemahan otot dan kadang disertai sakit kepala dan batuk. Ingus pada awalnya cair kemudian akan menjadi kental (mukoid). Pada anak yang lebih kecil biasanya didapati iritabilitas dan tidak mau makan.

Pada pemeriksaan dijumpai adanya demam, ingus yang mukoid sampai purulen, mukosa hidung edem dan hiperemis, dan kadang disertai rasa sakit tenggorok. Kepekaan indra penciuman dan pengecapan dapat berkurang. Gejala common cold ini biasanya berlangsung 3 - 4 hari, namun pada beberapa kasus gejala dapat menetap sampai 2 minggu. Sekret hidung yang mukopurulen atau purulen tidak selalu merupakan tanda adanya infeksi bakteri, karena ini dapat terjadi akibat deskuamasi epitel dan sel - sel inflamasi akibat infeksi virus.

Tonsilitis akut^{8,,24,25,26,27}

Penyebab tonsilitis akut ini bervariasi, dapat disebabkan oleh virus maupun bakteri. Secara klinis agak sukar membedakan antara keduanya terutama pada stadium awal. Tonsilitis akut ini sering bersamaan dengan faringitis akut.

Tonsilitis akut bakteri ini umumnya disebabkan oleh S. Beta hemoliticus group A, Pneumococcus, Staphilococcus maupun Haemophilus influenza. Tonsilitis dan faringitis akut ini paling sering mengenai anak usia antara 4 - 10 tahun.

Pada anamnesis didapati adanya demam, malaise dan sakit tenggorok yang beratnya bervariasi. Pada keadaan yang berat penderita tidak dapat makan atau minum. Juga dapat timbul sakit kepala dan nafas berbau.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan tonsil yang membesar dan hiperemis. Pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri dapat dijumpai eksudat putih keabuan yang mudah diangkat pada permukaan tonsil. Keadaan ini harus dibedakan dengan tonsilitis difteri yang membrannya putih abu-abu dan sulit diangkat serta mudah berdarah. Kadang-kadang dapat ditemui nekrosis jaringan tonsil, hiperemi dan edema palatum molle, fausium dan faring. Juga didapati pembesaran kelenjar limfe servikal dan disertai nyeri tekan.

Faringitis akut^{8,24,25,26,27}

Penyebab tersering dari faringitis ini adalah virus, terutama Adenovirus, virus parainfluenza dan influenza. Sedangkan bakteri penyebab yang sering didapati adalah Streptococcus, Pneumococcus dan bacillus influenza.

Pada anamnesis awalnya didapatkan keluhan demam, sakit kepala dan malaise yang kemudian diikuti sakit menelan. Dapat juga dijumpai otalgia akibat nyeri alih. Hidung tersumbat, sekret nasal dan batuk dapat terjadi secara bersamaan, yang mengisyaratkan bahwa infeksi telah meluas ke hidung dan saluran nafas bawah. Pada pemeriksaan fisik didapatkan dinding faring terlihat edem,

hiperemis. dan disertai hipersekresi , baik serous maupun mukoid, yang menempel pada faring. Jaringan limfoid pada faring tampak edem dan meradang. Kelenjar limfe leher biasanya membesar dan terasa nyeri pada penekanan. Pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri didapati adanya membran kecoklatan serta ulkus di daerah faring.

2.4. Pengelolaan

Pengelolaan ISPA yang disebabkan oleh virus umumnya adalah simtomatis, karena akan sembuh sendiri. Terapi simtomatis yang diberikan meliputi antipiretik, dekongestan dan antihistamin. Jika didapati sekret nasal dilakukan pembersihan dengan kapas atau dihisap, dan pada keadaan hidung sumbat terutama pada anak dapat diberikan topikal nasal dekongestan. Obat antikolinergik seperti ipatropium bromide dilaporkan dapat mengurangi gejala rinore pada ISPA.^{7,8} Beberapa kepustakaan menyebutkan bahwa ISPA tidak perlu diberi antibiotika karena sebagian besar disebabkan virus. Juga tidak didapati bukti - bukti bahwa antibiotika akan membatasi lamanya serangan dan mengurangi gejala yang ditimbulkannya.

Namun sebagian besar kasus ISPA diterapi dengan antibiotika. Penelitian epidemiologi yang dilakukan menunjukkan bahwa insidens ISPA di negara maju dan negara berkembang hampir sama, namun angka komplikasi di negara berkembang jauh lebih tinggi.²³ Pemberian antibiotika dapat mengurangi komplikasi dan mempersingkat perjalanan penyakit.

2.5. Otitis media akut ^{17,28,29}

Otitis media akut merupakan penyakit kedua terbanyak setelah ISPA pada anak - anak. OMA dapat disebabkan oleh bakteri maupun oleh virus. Secara epidemiologi didapatkan bahwa insidens OMA pada anak - anak tinggi terutama pada anak usia pre sekolah, mencapai puncaknya pada usia 2 tahun, dan insidensnya menurun dengan meningkatnya usia. Keadaan ini berhubungan dengan tingginya angka serangan ISPA pada anak, daya tahan tubuh yang masih lemah, serta kondisi tuba eustaki, dimana pada bayi dan anak tuba eustaki relatif lebih pendek, lebih lebar dan lebih datar, sehingga memudahkan masuknya kuman ke dalam kavum timpani. Beberapa faktor lainnya yang diduga berpengaruh terhadap kejadian OMA antara lain :

- Jenis kelamin : laki - laki lebih sering dikenai dibandingkan wanita. Namun beberapa peneliti lainnya tidak menemukan perbedaan jenis kelamin terhadap kejadian OMA.
- Sosioekonomi : Kejadian OMA lebih tinggi pada sosioekonomi yang rendah.
- Musim : di negara dengan empat musim kejadian OMA tertinggi pada musim dingin.
- Kebiasaan ibu menyusui bayi diduga berperan dalam menurunkan kejadian OMA.
- Kontak dengan anak lain yang sakit, juga akan meningkatkan resiko terjadinya OMA.

- Pada orang tua yang merokok, terutama ibu, resiko untuk timbulnya OMA akan lebih tinggi, karena asap rokok akan merusak silia mukosa nasofaring, tuba eustaki dan telinga tengah sehingga lebih rentan terhadap infeksi virus dan bakteri. Asap rokok ini juga bekerja secara tidak langsung dengan menyebabkan inflamasi pada saluran nafas, sehingga anak lebih mudah terserang infeksi saluran nafas.

Ballenger membagi OMA atas 4 stadium yakni : stadium inflamasi, stadium supurasi, stadium komplikasi dan stadium resolusi. Pada stadium supurasi ini membran timpani dapat ruptur dan jika tidak mendapatkan pengobatan yang baik, membran timpani tidak akan menutup kembali, sehingga akan menyebabkan pendengaran anak berkurang, yang pada akhirnya dapat mengganggu perkembangan berbicara.

2.6. Amoksisilin

Amoksisilin merupakan antibiotika golongan penisilin dengan spektrum antimikroba yang luas serta sensitif terhadap kuman gram positif dan gram negatif, tahan terhadap asam sehingga dapat diberikan peroral. Mekanisme kerjanya terhadap bakteri adalah dengan menghambat sintesa dinding bakteri sehingga bakteri tersebut akan mengalami lisis. Pada pemberian 500 mg per oral, dalam waktu 2 jam sudah mencapai kadar puncak 7 mcg/mL. Kadar efektif dapat berlangsung lebih dari 6 jam, walaupun dalam 6 jam pertama obat ini mulai diekskresikan melalui urin. Kadar hambat minimum terhadap bakteri 0,02 mg/mL. Kegagalan terapi amoksisilin dapat terjadi karena obat ini tidak tahan

terhadap enzim betalaktamase. Selain itu amoksisilin juga mempunyai kekurangan lainnya yakni dapat menimbulkan reaksi alergi dan gangguan gastrointestinal.^{2,4}

HIPOTESIS

Berdasarkan latar belakang masalah dan sasaran yang akan diteliti, maka diajukan hipotesis sebagai berikut :

1. Pada ISPA yang diterapi dengan antibiotika amoksisilin kejadian komplikasi OMA akan lebih rendah dibanding kelompok yang tidak diberi antibiotika.
2. Angka penyembuhan akan lebih besar pada kelompok antibiotika dibandingkan dengan yang tidak diberi antibiotika.
3. Lama sakit akan lebih pendek pada kelompok yang diberi antibiotika dibandingkan yang tidak diberi antibiotika.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Ruang lingkup

Subyek penelitian ini adalah penderita ISPA yang datang berobat ke poliklinik THT, poliklinik anak dan pegawai instalasi rawat jalan RSUP Dr. Kariadi Semarang. Seluruh penderita yang diikutkan dalam penelitian akan dilakukan stratifikasi berdasarkan berat badan. Pasien dibagi dalam 3 kelompok sebagai berikut :

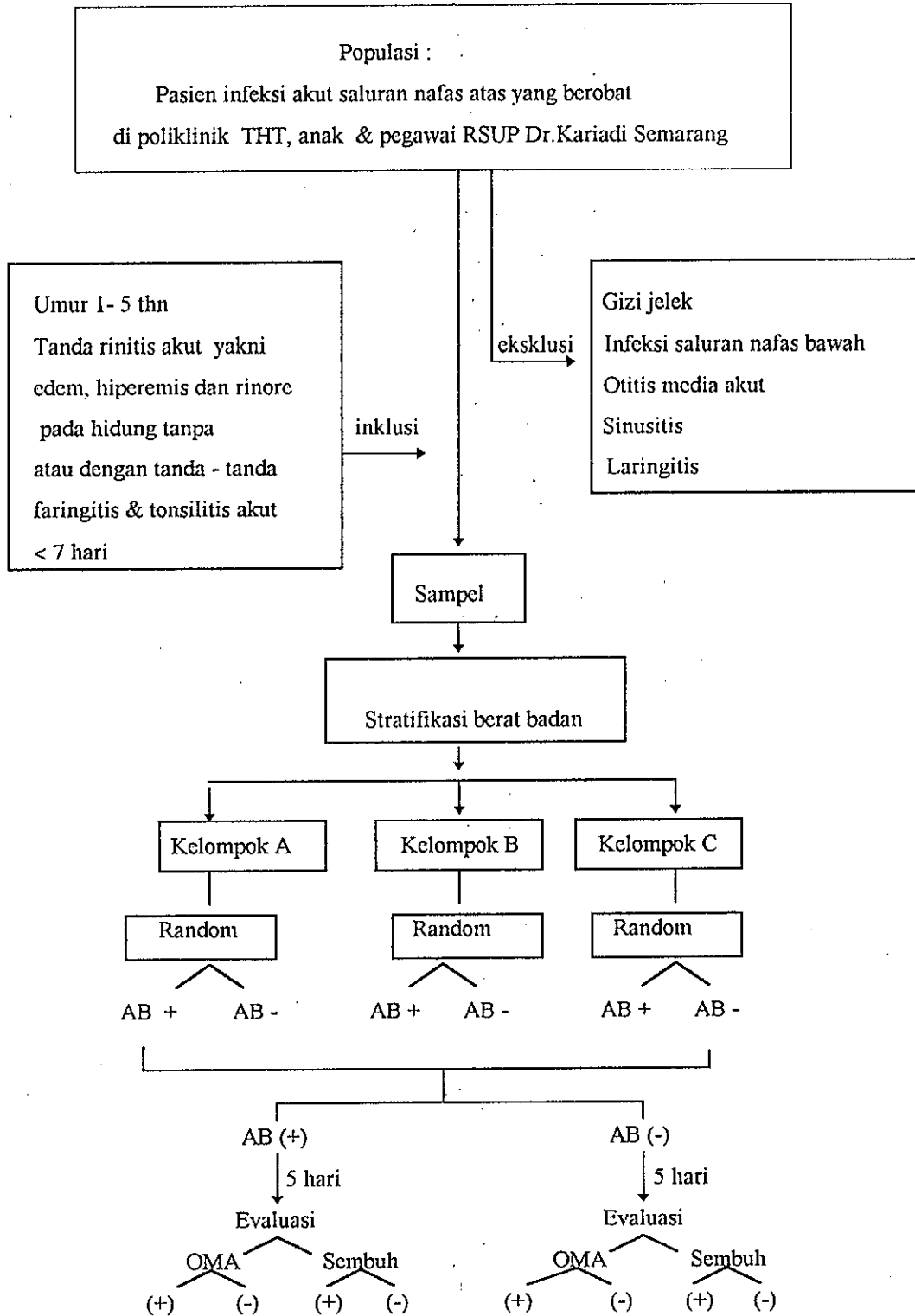
- A. Berat badan antara 8 - 10 Kg
- B. Berat badan antara > 10 - 15 Kg
- C. Berat badan antara > 15 - 20 Kg

Tujuan dilakukannya stratifikasi ini adalah :

1. Secara teknis untuk memudahkan penyesuaian dosis obat dengan berat badan.
2. Setiap kelompok akan mempunyai jumlah sampel yang setara.

3.2. Rancangan penelitian

Penelitian direncanakan merupakan suatu uji klinik, yang dilakukan secara acak, buta ganda.



Seluruh anak yang diikutsertakan dalam penelitian ini diperiksa leukositnya, yang akan dipergunakan dalam analisa keberhasilan pengobatan.

3.3. Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi :

1. Penderita umur 1 - 5 tahun, baik laki - laki maupun perempuan.
2. Didapati gejala dan tanda rinitis akut berupa pilek - pilek, batuk dengan atau tanpa demam. Pada pemeriksaan didapati adanya edem, hiperemis dan rinore pada hidung yang disertai atau tanpa tanda - tanda faringitis dan tonsilitis akut.
3. Tidak mendapatkan antibiotika sebelumnya (minimal 2 minggu).
4. Bersedia diikutkan dalam penelitian.

Kriteria eksklusi :

- Gizi jelek.
- Terdapat tanda infeksi saluran nafas bawah berupa frekuensi pernafasan > 40 kali/menit yang disertai batuk dan adanya ronki.
- Terdapat tanda - tanda laringitis akut.
- Terdapat tanda - tanda otitis media akut.
- Terdapat tanda - tanda sinusitis.
- Sudah mendapat pengobatan.
- Ada riwayat alergi terhadap obat yang diujikan.
- Menolak diikutkan dalam penelitian.

3.4. Besar dan cara pengambilan sampel.

Besarnya sampel untuk masing - masing kelompok ditentukan dengan menggunakan rumus untuk uji hipotesis untuk 2 proporsi. P1 (kelompok kontrol) ditetapkan sebesar 40 %, berdasarkan laporan penelitian bahwa infeksi akut saluran nafas atas akan menyebabkan komplikasi otitis media sebesar 20- 40%. P2 (kelompok coba) ditetapkan sebesar 10 % berdasarkan asumsi bahwa angka komplikasi infeksi akut saluran nafas atas sebagai otitis media akut yang diberi antibiotika akan lebih rendah.

Selanjutnya besar sampel masing - masing kelompok dianggap sama dan ditentukan menurut rumus sebagai berikut yaitu :

$$n_1 = n_2 = \frac{[z_{\alpha} \sqrt{2 p_2 (1 - p_2) }] + z_{\beta} \sqrt{ [p_1 (1 - p_1) + p_2 (1 - p_2)] }^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Keterangan :

- o. P1 = 40 % o. alfa = 0,05 o. z α = 1,960
- o. P2 = 10 % o. Power (1 - beta) = 0,90 o. z β = 1,282

Dengan memakai perhitungan tersebut diatas , didapatkan n untuk masing-masing proporsi = 42, dan diperhitungan kemungkinan "drop out" sebesar 10 %, maka ditetapkan jumlah sampel secara random masing - masing proporsi sebesar 48 orang.

3.5. Intervensi

Penderita yang memenuhi kriteria penelitian dialokasikan menjadi 2 kelompok perlakuan (kelompok I dan II) secara random dengan menggunakan tabel bilangan random. Kelompok I diberikan obat A dan kelompok II diberikan obat B. Jenis obat yang diberikan pada masing - masing kelompok yaitu amoksisilin, parasetamol dan dekongestan dan pada kelompok lainnya diberikan parasetamol dan dekongestan. Kemasan obat dibuat sama, sehingga baik peneliti maupun penderita tidak mengetahui isi obat tersebut. Selanjutnya obat tersebut diberi kode A dan B oleh apotik.

Dosis obat diatur berdasarkan berat badan normal sesuai umur. Dosis lazim untuk amoksisilin adalah 30 - 50 mg/kg BB/hari dibagi dalam 3 dosis pemberian.

Untuk lebih memudahkan maka dosis amoksisilin ditentukan sebagai berikut :

- BB 8 - 10 Kg → 100 mg / kali

- BB > 10 - 15 Kg → 150 mg / kali

- BB > 15 - 20 Kg → 200 mg / kali

Untuk dekongestan digunakan pseudoefedrin dengan dosis :

- BB 8 - 10 Kg → 7,5 mg / kali

- BB > 10 - 20 Kg → 15 mg / kali

Dosis parasetamol untuk seluruh kelompok : 120 mg / kali.

Semua obat diberikan dalam waktu 5 hari. Selama pengobatan tidak diperbolehkan memakai obat lain tanpa sepengetahuan dokter. Obat yang digunakan sebagai uji klinik disiapkan oleh peneliti melalui apotik.

3.6. Ketaatan dan intervensi tambahan

Penderita diharapkan mentaati cara pemakaian obat dan waktu kontrol. Untuk itu penderita atau orang tuanya diberikan penjelasan mengenai tujuan dari penelitian ini. Untuk menilai ketaatan penderita diminta untuk membawa bungkus obat saat kontrol.

Selama masa pengobatan penderita/orang tuanya diminta untuk mencatat keluhan yang mungkin terjadi dan kontrol kembali pada hari keenam untuk evaluasi hasil pengobatan. Apabila keluhan makin berat (sakit pada pipi, sakit pada telinga atau batuk yang disertai sesak nafas), maka penderita dianjurkan untuk segera kontrol walaupun belum sampai waktu yang telah ditetapkan. Pada kasus seperti ini dilakukan intervensi tambahan dengan mengganti obat yang ada dengan antibiotika lainnya yang tidak sedang diujikan, atau dilakukan tindakan sesuai dengan hasil pemeriksaan yang didapatkan saat itu.

Penderita dinyatakan gugur sebagai peserta penelitian apabila :

- tidak kontrol.
- timbul reaksi alergi sebelum selesai waktu pengobatan.

3.7. Evaluasi.

Evaluasi dilakukan pada hari keenam. Penilaian mengacu pada pemeriksaan sebelumnya yakni ada tidaknya perbaikan tanda - tanda peradangan di daerah hidung, faring dan tonsil. Evaluasi terhadap kejadian OMA dilakukan oleh peneliti dengan memakai otoskop. Pada penderita yang didapatkan tanda-tanda OMA dilakukan miringotomi.

Kriteria penilaian adalah :

- Sembuh : bila pada pemeriksaan tidak didapatkan tanda - tanda komplikasi, berupa otitis media akut, sinusitis, infeksi saluran nafas bawah dan tanda-tanda peradangan akut pada daerah hidung, tonsil atau faring.
- Tidak sembuh :
 1. Bila tidak didapati perbaikan tanda radang, didapati komplikasi atau penderita mendapat intervensi tambahan.
 2. Tanda radang akut hilang namun didapati komplikasi berupa OMA, sinusitis dan infeksi saluran nafas bawah.

3.8. Pertimbangan etik.

Pada setiap penelitian eksperimental dengan manusia sebagai objek penelitian, masalah etik harus selalu dipertimbangkan. Esensi masalah etik menyangkut masalah keselamatan objek dalam arti luas. Pertimbangan efektivitas dan keamanan obat yang diberikan dalam penelitian ini telah diuraikan sebelumnya.

Pada kelompok yang tidak mendapat antibiotika masih sesuai dengan etika penelitian mengingat beberapa penelitian yang telah dilakukan menyebutkan bahwa ISPA disebabkan oleh virus, akan sembuh sendiri. Pedoman pengobatan dari WHO juga mengindikasikan pemberian antibiotika jika didapati angka pernafasan permenit ≥ 40 kali dan disertai batuk.¹ Untuk mengantisipasi kemungkinan tidak sembuh sendiri (pada kelompok yang tidak diberi terapi

antibiotika), maka peneliti melakukan intervensi tambahan seperti yang telah disebutkan diatas, sebagai salah satu bentuk proteksi terhadap penderita.

3.9. Aplikasi.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efektivitas pemberian antibiotika dalam hal memperpendek gejala dan mencegah komplikasi pada infeksi saluran nafas atas yang disebabkan oleh virus. Apabila efektivitasnya berbeda bermakna dengan kelompok pembandingan, maka hasil ini dapat diterapkan dengan keuntungan : memperpendek lamanya serangan dan mencegah komplikasi sehingga pada akhirnya akan mengurangi biaya pengobatan dan menurunkan angka kematian.

3.10. Defenisi operasional variabel.

3.10.1 Komplikasi otitis media akut (+), dengan ukuran sakit telinga, menarik telinga, demam, anak rewel dan pada pemeriksaan didapatkan hiperemis dan bulging pada membran timpani.

3.10.2. Waktu kesembuhan : yang diukur secara subyektif dengan anamnesis orang tua penderita pada hari keberapa gejala ISNA menghilang setelah pengobatan.

3.10.3. Sembuh / tidak sembuh yang diperiksa secara objektif oleh dokter pada waktu kontrol hari ke enam setelah pengobatan.

3.10.4. Kebiasaan merokok orang tua, dilakukan dengan anamnesis.

3.10.5. Lama sakit yang diukur dengan menanyakan berapa lama si anak sakit sebelum dibawa berobat.

3.10.6. Gizi anak yang diukur dengan KMS.

3.10.7. Polusi dalam rumah yang diukur dengan cara memasak memakai apa.

Polusi dianggap jika alat memasak memakai kayu bakar.

3.10.8. Anak lain yang menderita sakit yang sama, dengan memakai kuesioner.

3.10.9. Jumlah leukosit, diperiksa sewaktu penderita datang pertama berobat.

4. Analisa hasil penelitian

Analisa terhadap hasil penelitian dilakukan dengan memakai program *Statistical Program for Social Sciences 6.0 (SPSS 6.0) for windows* dengan memakai metode statistik yang sesuai.

5. Waktu penelitian

Secara skematis alokasi waktu / jadwal penelitian termasuk persiapannya disusun sebagai berikut :

Kegiatan	Bulan									
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
1. Persiapan	x	x								
2. Konsultasi	x	x								
3. Proposal	x	x								
4. Pengambilan data			x	x	x	x	x	x		
5. Tabulasi data									x	
6. Analisa data									x	
7. Menyusun laporan									x	
8. Pembacaan laporan										x

BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1. Karakteristik subyek

Penelitian dilakukan terhadap 96 penderita ISPA yang berobat ke rumah sakit dr. Kariadi Semarang dari bulan Maret sampai Juli 1998. Dari jumlah tersebut 92 pasien (95,83%) dapat dievaluasi, masing - masing 44 pasien pada kelompok antibiotika dan 48 pasien pada kelompok tanpa antibiotika. Empat penderita yang dikeluarkan dari penelitian ini berasal dari kelompok antibiotika, karena penderita tidak datang untuk kontrol ulang.

Tabel 1. Karakteristik pasien ISPA dengan dan tanpa terapi antibiotik.

Karakteristik	Kelompok antibiotik (n = 44)	Kelompok plasebo (n = 48)	χ^2 tes/ t test p
Jenis kelamin			
- laki-laki	22(46,81 %)	25(53,19 %)	0,841
- perempuan	22(48,89 %)	23(51,11 %)	
Umur (bulan)			
rerata	36,43	37,04	0,631
SD	17,56	16,71	
Berat Badan (Kg)			
rerata	12,94	12,75	0,27
SD	3,45	3,35	
Lama pilek (hari)			
rerata	3,29	2,81	0,05
SD	1,32	0,98	
Status gizi			
Baik/normal	34(77,27 %)	34(70,83 %)	0,173
Kurang	10(22,73 %)	14(29,17 %)	
Merokok			
Ya	25(56,81 %)	29(60,41 %)	0,726
Tidak	19(43,19 %)	19(39,59 %)	
Lekosit			
rerata	7222	7570	0,729
SD	1495	1375	

Dari tabel diatas perbedaan karakteristik diantara kedua kelompok, hanya pada lama pilek ($p = 0,05$). Sedangkan variabel lainnya tidak didapati perbedaan yang bermakna ($> 0,05$). Analisa statistik yang dilakukan dengan *t test* didapatkan hasil sebagai berikut : lama pilek ($t = 2, p = 0,05$), berat badan ($t = 0,27, p = 0,667$), umur ($t = 0,17, p = 0,631$) dan gizi ($t = 0,03, p = 0,173$) dan lekosit ($t = 1,16, p = 0,729$). Pemeriksaan lekosit dilakukan pada waktu penderita pertama kali datang berobat. Analisa statistik lainnya dengan menggunakan *Pearson chi-square probability* didapatkan : gizi ($\chi^2 = 2,032, df=1, p = 0,361$), jenis kelamin ($\chi^2 = 0,039, df = 1, p = 0,841$) dan merokok ($\chi^2 = 0,122, df = 1, p = 0,726$)

4.2. Gejala klinik ISPA

Gejala klinik ISPA yang didapati pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 2. Gejala klinik ISPA

Gejala	Antibiotika (+) (n = 44)	Antibiotika (-) (n = 48)	χ^2 p
Pilek	44 (100%)	48 (100%)	0,395
Batuk	33 (75%)	32 (67%)	0,721
Demam	14 (31,8%)	12 (25%)	0,462
Hidung buntu	19 (39,58%)	15(31,25%)	0,407
Bersin	4 (9%)	6 (12,5%)	0,897
Sakit telan	13 (29,54%)	20(41,66%)	0,576

Pada kedua kelompok, yang diuji dengan *chi - square*, tidak didapati perbedaan yang bermakna secara statistik dalam gejala klinik ISPA yang diderita ($p > 0,05$).

4.3. Efektifitas pengobatan

Efektifitas pengobatan terhadap ISPA dinilai dari adanya komplikasi OMA, kesembuhan ISPA dan lamanya waktu untuk penyembuhan. Komplikasi OMA pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Keberhasilan terapi terhadap kejadian OMA

Hasil	OMA positif	OMA negatif	Signifikansi p
Antibiotika + (n=44)	9	35	0,005 *
Antibiotika - (n=48)	23	25	
Jumlah	32	60	

Pada kelompok antibiotika kejadian OMA sebesar 20,45%, dan pada kelompok tanpa antibiotika sebesar 47,91%. Kejadian OMA dinilai dari membran timpani yang hiperemis dan bulging. Evaluasi keberhasilan terapi terhadap kejadian OMA, yang diuji dengan *Pearson chi-square probability*, didapatkan pada kelompok antibiotika angka kejadian OMA lebih sedikit dan

secara statistik bermakna dibandingkan kelompok tanpa antibiotika ($\chi^2 = 7,632$, $df = 1$, $p = 0,00573$). Sedangkan efektifitas pengobatan terhadap kesembuhan ISPA dapat dilihat pada tabel 4 dibawah.

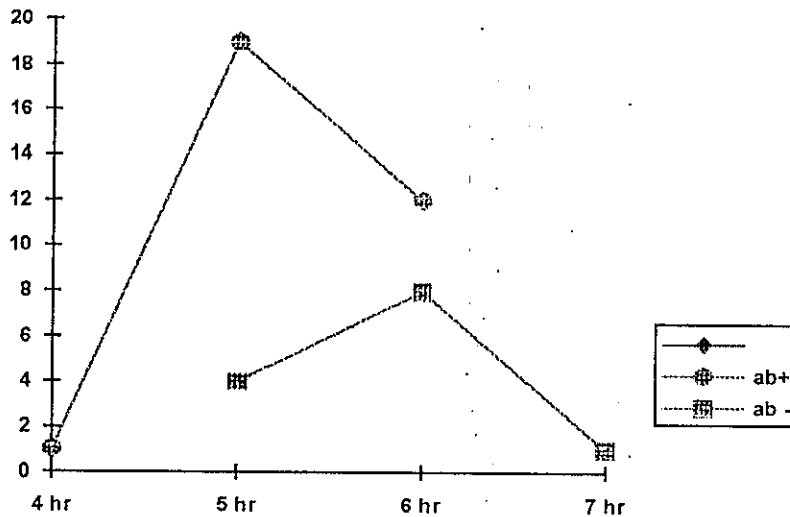
Tabel 4. Keberhasilan terapi terhadap kesembuhan ISPA

	ISPA sembuh	ISPA tidak sembuh	signifikansi p
Antibiotika + (n=44)	32	12	0,00001 *
Antibiotika - (n=48)	13	35	
Jumlah	45	47	

Dari tabel diatas tampak bahwa pada kelompok antibiotika, jumlah penderita ISPA yang sembuh sebanyak 72,72%, sedangkan pada kelompok tanpa antibiotika sebesar 27,10%. Kriteria tidak sembuh adalah adanya komplikasi dan tanda-tanda radang akut tidak membaik. Uji statistik dengan *Pearsons chi-square probability*, didapatkan perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok ($\chi^2 = 19,13$, $df=1$, $p = 0,00001$).

Lamanya waktu penyembuhan ISPA pada kedua kelompok dapat dilihat pada grafik berikut.

Grafik. Lama waktu penyembuhan ISNA



Lamanya waktu penyembuhan antara hari ke 4 sampai hari ke 7. Jumlah penderita yang sembuh pada kelompok antibiotika sebanyak 32 orang, dan pada kelompok tanpa antibiotika sebanyak 13 orang. Rerata waktu penyembuhan ISPA pada kelompok antibiotika 5,34 hari, sedangkan pada kelompok tanpa antibiotika 5,76 hari. Uji statistik pada kedua kelompok didapati perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$). Meskipun demikian ada kecenderungan bahwa pada kelompok antibiotika waktu penyembuhan lebih cepat dibandingkan kelompok tanpa antibiotika, seperti tampak pada grafik diatas.

4.4. Faktor resiko

Beberapa faktor resiko yang dinilai berpengaruh terhadap kejadian OMA dan kesembuhan ISPA juga turut dianalisa. Hasil penelitian disajikan dalam tabel 5 dan tabel 6 berikut.

Tabel 5. Faktor - faktor yang berpengaruh terhadap kejadian OMA

Variabel	Koefisien regresi (B)	Signifikansi (p)
Terapi Antibiotika	-1,4313	0,0090
Merokok	1,4728	0,0076
Kontak anak sakit lain	1,3447	0,0305
Polusi	-6,2235	0,8094
Gizi	0,1571	0,7887
Lama Pilek	0,1030	0,6431

Hasil uji statistik dengan menggunakan *regresi logistik*, tampak bahwa diantara faktor resiko yang diteliti, terapi tanpa antibiotika, orang tua yang merokok serta adanya kontak dengan anak sakit lain disekitarnya, mempunyai hubungan cukup kuat untuk timbulnya kejadian OMA ($p < 0,05$).

Tabel 6. Faktor - faktor yang berpengaruh terhadap kesembuhan ISPA

Variabel	Koefisien regresi (B)	Signifikansi (p)
Terapi antibiotika	2,2898	0,0000
Merokok	-1,0883	0,0384
Kontak anak sakit lain	-0,8006	0,2198
Polusi	-0,6142	0,6840
Gizi	0,0330	0,9559
Lama Pilek	0,1855	0,4096

Dengan menggunakan analisis *regresi logistik*, dari faktor resiko yang ada, hanya dua variabel yakni terapi antibiotika dan orang tua merokok yang berpengaruh cukup kuat terhadap penyembuhan ISPA ($p < 0,05$). Lamanya pilek sebelum berobat tidak berpengaruh kuat untuk timbulnya OMA dan penyembuhan ISNA.

4.5. Efek samping obat

Pada penelitian ini efek samping obat didapatkan pada 1 penderita, yakni pada kelompok dengan antibiotika, dengan keluhan diare pada waktu meminum obat. Pada penderita ini tidak diberikan pengobatan lain, karena sewaktu kontrol penyakitnya sudah sembuh. Sedangkan pada kelompok tanpa antibiotika tidak ditemukan adanya efek samping obat pada seluruh penderita.

BAB V

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan suatu penelitian uji klinik yang dilakukan secara acak dan buta ganda. Dari 96 penderita, hanya 92 orang yang dapat dievaluasi, 48 orang pada kelompok antibiotik dan 44 orang pada kelompok tanpa antibiotika. Empat penderita yang tidak diikuti dalam analisa penelitian berasal dari kelompok antibiotika, karena penderita tidak datang kontrol pada waktunya.

Pada tabel 1 terlihat jenis kelamin laki-laki dan wanita pada kedua kelompok sama besar. Keadaan ini tidak jauh berbeda dengan yang dilaporkan Peter DP⁴ serta hasil SKRT tahun 1995 di Jawa - Bali⁵ yang menyebutkan bahwa tidak banyak perbedaan antara kedua jenis kelamin. Untuk kelompok umur, juga tidak didapati perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian. Ini disebabkan telah ditentukannya usia penderita antara 1 - 5 tahun, karena morbiditas tertinggi infeksi akut saluran nafas atas pada usia ini.^{4,5} Berat badan kedua kelompok juga tidak berbeda bermakna, karena telah dilakukan stratifikasi berat badan dalam 3 kelompok. Status gizi dan kebiasaan merokok orang tua diantara kedua kelompok juga berbeda tidak bermakna. Gizi baik/normal didapati pada 68(74%) penderita dan gizi kurang pada 24(26%) penderita. Orang tua merokok pada 54(59%) penderita, sedangkan orang tua penderita yang tidak merokok sebanyak 38(41%). Jumlah leukosit pada kedua kelompok, yang diperiksa pada awal berobat, juga tidak banyak berbeda.

Perbedaan yang didapati dari kedua kelompok hanya pada lamanya pilek sebelum berobat, yang dengan perhitungan statistik berbeda bermakna ($p > 0,05$).

Gejala klinik infeksi akut saluran nafas atas antara lain pilek, batuk, hidung buntu dan sakit telan. Gejala pilek didapatkan pada semua penderita. Lama menderita pilek sebelum berobat adalah antara 2 - 6 hari. Rerata menderita pilek sebelum berobat pada kelompok antibiotika adalah 3,295 hari, sedangkan pada kelompok tanpa antibiotika 2,813 hari. Secara statistik perbedaan lama pilek ini bermakna, namun secara klinis rerata lama pilek ini tidaklah terlalu berbeda, karena hanya selisih 0,5 hari. Keadaan ini berbeda dengan penelitian yang dilaporkan oleh Heikkinen dkk tahun 1995, dimana rerata lama sakit sebelum berobat pada kelompok antibiotika adalah 1,76 hari dan pada kelompok tanpa antibiotika 1,70 hari.¹² Ini berarti penderita pada penelitian ini datang berobat setelah menderita sakit lebih lama. Lamanya pilek ini berperan dalam terjadinya sekunder infeksi oleh bakteri, karena pertahanan lokal di hidung menjadi lemah, sehingga memudahkan bakteri untuk menginfeksi mukosa hidung dan nasofaring.^{7,8,9} Namun lama pilek sebelum berobat, yang dianalisa dengan memakai *regresi logistik*, tidak kuat pengaruhnya terhadap kejadian OMA dan penyembuhan ISPA. Ini disebabkan adanya intervensi dengan pemberian antibiotika.

Pada evaluasi timbulnya komplikasi OMA, kejadian OMA pada kelompok antibiotika sebesar 20,45% dan pada kelompok tanpa antibiotika 47,91%.

Penelitian ini tidak jauh berbeda dengan beberapa penelitian lainnya, yang mendapatkan hasil bahwa pemberian antibiotika profilaksis akan menurunkan kejadian OMA. Hasil ini didukung oleh penelitian yang dikumpulkan oleh Karma dkk¹⁸, serta Robert LW.²⁰ Namun data hasil penelitian Karma dan Robert tidak dapat dibandingkan begitu saja dengan penelitian ini karena metodologinya berbeda. Heikkinen dkk¹², yang mempunyai metodologi hampir sama dengan penelitian ini, tidak mendapatkan perbedaan yang bermakna untuk kejadian OMA pada kelompok yang diberi antibiotika dan tanpa antibiotika. Kesimpulan penelitiannya adalah sebagian besar kejadian komplikasi OMA dari infeksi saluran nafas atas disebabkan oleh virus, sehingga pemberian antibiotika tidak efektif mencegah OMA. Pada penelitian ini didapatkan bahwa komplikasi OMA sangat tinggi pada kelompok tanpa antibiotika. Perbedaan ini dapat disebabkan berbedanya lokasi penelitian, dimana angka infeksi bakteri di Indonesia masih tinggi, sehingga rinitis akut yang awalnya disebabkan oleh virus, akan diikuti sekunder infeksi bakteri. Bakteri inilah yang kemudian akan memasuki telinga tengah melalui tuba eustaki. Pada pemeriksaan lekosit didapatkan jumlah lekosit antara 4800 - 11.600, dengan rerata lekosit pada kelompok tanpa antibiotika adalah 7570 dan kelompok antibiotika 7222, yang masih berada dalam batas normal. Hasil pemeriksaan lekosit ini tidak dapat membedakan apakah infeksi disebabkan oleh bakteri atau virus. Seharusnya dilakukan kultur dari pus dan sensitifitas bakteri, yang dalam penelitian ini tidak dilakukan karena keterbatasan dana dan sarana. Namun sebaiknya ISPA harus segera diberi

antibiotika tanpa menunggu kultur dan sensitivitas test, karena waktu yang diperlukan untuk pemeriksaan tersebut cukup lama, sehingga jika menunggu hasilnya kemungkinan besar telah terjadi OMA. Dari penelitian ini pada kelompok yang diberi antibiotika, juga ada yang mengalami OMA. Keadaan ini dapat disebabkan bakteri yang sudah resisten terhadap amoksisilin, oleh karena adanya bakteri penghasil enzim beta laktamase.

Jumlah penderita yang sembuh sebanyak 45 orang. Angka kesembuhan ISPA pada kelompok antibiotika sebesar 32(72,72%) penderita dan kelompok tanpa antibiotika sebesar 13(27,10%) penderita. Analisa secara statistik kedua kelompok berbeda bermakna ($p < 0,05$). Hasil ini mendukung bahwa sebagian besar kejadian ISPA pada penelitian ini disebabkan oleh bakteri, dimana dengan pemberian antibiotika, bakteri di kavum nasi dapat diatasi.

Lamanya waktu kesembuhan ISPA pada kedua kelompok berbeda, namun secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$). Keadaan ini tidak berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Gordon dkk serta Taylor dkk seperti yang dikutip oleh Peter DP⁸, yang melaporkan bahwa pemberian antibiotika tidak mengurangi lamanya gejala infeksi saluran nafas atas.

Beberapa faktor resiko yang diduga berpengaruh terhadap kesembuhan ISPA dan terjadinya OMA adalah umur, ras, jenis kelamin, status ekonomi, riwayat pemberian ASI, berat badan waktu lahir, kontak dengan anak lain yang menderita ISPA, polusi udara dalam ruangan, gizi anak serta orang tua yang merokok.^{1,4,28} Pada penelitian ini hanya beberapa faktor resiko yang diteliti

yakni kebiasaan merokok orang tua, polusi dalam rumah, adakah kontak dengan anak sakit lain, keadaan gizi anak dan pengaruh terapi yang diberikan. Hasil uji statistik dengan menggunakan *regresi logistik* menunjukkan bahwa yang mempunyai pengaruh kuat terhadap kejadian OMA adalah faktor pemberian terapi antibiotika, orang tua merokok, serta adanya kontak dengan anak sakit lainnya. Analisa *regresi logistik* terhadap pengaruh faktor - faktor resiko pada penyembuhan ISPA didapatkan bahwa yang mempunyai pengaruh yang kuat adalah faktor pemberian terapi antibiotika dan orang tua merokok. Ini berarti bahwa pemberian antibiotika akan mengurangi terjadinya OMA, namun orang tua yang merokok serta adanya kontak dengan anak lain yang menderita sakit yang sama akan meningkatkan kejadian OMA. Pemberian antibiotika juga akan memperbesar angka penyembuhan ISPA, namun orang tua yang merokok akan menghambat penyembuhan ISPA. Asap rokok akan merusak silia pada mukosa nasofaring, tuba eustaki dan telinga tengah sehingga lebih rentan terhadap infeksi virus maupun bakteri.²⁸ Polusi dalam ruangan belum dapat disimpulkan tidak berpengaruh terhadap terjadinya OMA dan penyembuhan ISPA, karena dari penelitian ini, polusi dalam rumah hanya didapati pada 2 kasus.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Pada penderita ISPA yang diberi antibiotika angka kejadian komplikasi OMA lebih kecil dibandingkan tanpa antibiotika.
2. Jumlah penderita ISPA yang sembuh pada kelompok antibiotika lebih tinggi dibandingkan tanpa antibiotika.
3. Tidak ada perbedaan yang bermakna dalam waktu penyembuhan ISPA pada kedua kelompok pengobatan.
4. Orang tua yang merokok akan meningkatkan kejadian OMA dan menurunkan angka kesembuhan ISPA.
5. Tidak perlu dilakukan pemeriksaan lekosit sebagai pendukung karena tidak dapat membedakan infeksi akibat virus atau bakteri.

SARAN :

Penderita ISPA 2 hari atau lebih sebaiknya diberi terapi antibiotika karena akan mengurangi kejadian komplikasi OMA dan angka penyembuhan ISPA lebih tinggi.

Daftar Pustaka.

1. Stansfield SK. Acute respiratory infections in the developing world : strategies for preventions, treatment and control. *Pediatr. Infect.Dis.J*, 1987 ; 6 : 622 - 9.
2. Vincent HS. Penisilin dan sefalosforin. Dalam : Sulistia G. ed. *Farmakologi dan terapi*. Edisi 2, Jakarta ; PT Intermasa ; 1981 : 498 - 526.
3. Paparella MM. Otitis media : defenitions and terminology. In : Wiet JR, Coulthard SW. eds. *Otitis media. Proceedings of the second national conference on otitis media*. Colombus, Ohio. 1979 : 2 - 8.
4. Peter DP, Anthony O, Colin FR. *Respiratory illness in children. The epidemilogy of acute respiratory infection*. 4 th ed. London, Edinburgh; Blackwell Ascientific Publ. 1994 : 27 - 51
5. Departemen Kesehatan RI. *Survey kesehatan rumah tangga 1995*. Badan penelitian dan pengembangan kesehatan 1996.
6. Hunsaker DH, Boone JL. Etiology of infections disease of the upper respiratory tract. In Ballenger, James B Snow. eds. *Otorhinolaryngology : Head and Neck Surgery*, 15 th ed. Baltimore, Philadelphia. Lea Febiger Book; 1996 : 69 - 83
7. Spector SI. The common cold : Current therapy and natural history. *J Allergy Clin Immunol (Suppl)*; 1995 , 95: 1133 - 8.

8. Peter DP, Anthony O, Colin FR. Respiratory illness in children. Clinical pattern of acute respiratory infections. 4 th ed. London, Edinburgh; Blackwell Ascientific Publ. 1994 : 52 - 58.
9. Ballenger J J . Acute infections of the nose and face. In Ballenger, James B Snow. eds. Otorhinolaryngology : Head and Neck Surgery, 15 th ed. Baltimore, Philadelphia. Lea Febiger Book ; 1996 : 125 - 8.
10. Wald E R. Purulent nasal discharge. *Pediatr. Infect. Dis*, 1991 ;10 : 329 - 33.
11. Proctor B. Etiology of otitis media. In : Wiet JR, Coulthard SW. eds. Otitis media. Proceedings of the second national conference on otitis media. Colombus, Ohio. 1979 : 21 - 5.
12. Heikkinen T, Ruuskanen O, Ziegler T et al . Short term use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media. *J. Pediatric*, 1995 ;126 : 313 - 3.
13. Sismanis A. Assesment and teratment of associated upper respiratory tract pathology. In : Marcos VG. edt. The otolaryngology clinics of north america. Otitis media. The pathogenesis approach. Philadhelpia , WB Saunders. 1991 : 947 - 56.
14. Arola M, Ruuskanen O, Ziegler T, et al. Clinical role of respiratory virus infection in acute otitis media. *Pediatric* ; 86 ; 1990 : 848 - 55.
15. Heikkinen T, Ruuskanen O. Signs and syptoms predicting acute otitis media. *Arch Pediatr adolesc Med*. 149 ; 1995 : 26 - 9.

16. Jung T. Otolaryngologic approach to the diagnosis and management of otitis media. In : Marcos VG. edt. The otolaryngology clinics of north america. Otitis media. The pathogenesis approach. Philadelphia, WB Saunders. 1991:931-45.
17. Austin DF. Acute inflammatory diseases of the middle ear. In : John J Ballenger. edt. Disease of the nose, throat, ear, head, and neck. 14 th ed. Philadelphia , Lea Febiger ; 1991 : 1104 - 8.
18. Kempthorn J. Pediatric approach to the diagnosis and management of otitis media. In : Marcos VG. edt. The otolaryngology clinics of north america. Otitis media. The pathogenesis approach. Philadelphia WB Saunders.;1991:905-25.
19. Dwiprahasto I . Penggunaan antibiotika yang rasional dalam bidang THT. Kumpulan naskah ilmiah KONAS XI PERHATI. Jogyakarta ; 1995 : 1009 - 37.
20. William RL, Chalmers TC, Stange KC, et al. Use of antibiotic in preventing recurrent acute otitis media and in treating otitis media with effusion. A meta analytic attempt to resolve the brouhaha. JAMA, vol 207 ; 1993 : 1344 - 51.
21. Suyitno S. Perbandingan efek klinis ofloksasin dan amoksisilin pada tonsilofaringitis kronik eksaserbasi akut ; Semarang , 1992.
22. Sidhartani M. Infeksi saluran pernafasan akut pada anak. Majalah Kedokteran Indonesia , 44 ; 1994 : 474 - 9.
23. Editorial . Acute respiratory infection : a global challenge. Arch dis Child , 73 ; 1995 : 281 - 6.

24. Suprihati W . Infeksi pada saluran nafas atas. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 44;1994:480 -5.
25. Ballenger J J . Diseases of the oropharynx . In Ballenger, James B Snow. eds. *Otorhinolaryngology : Head and Neck Surgery*, 15th ed. Baltimore, Philadelphia . Lea Febiger Book ; 1996 : 237 - 43
26. Groves J , Gray RF . Disease of the mouth and pharynx. A synopsis of otolaryngology. 4th ed. Bristol . John Wright & sons ltd. 1985 : 273 - 94.
27. Adams GL. Disease of nasopharynx and oropharynx. In : George L A, Lawrence R B, Peter AH. eds . *Boeis Fundamental of otolaryngology*. 6th ed. Philadelphia. WB Saunders Co. 1989 : 332 - 69.
28. Daly K A. Epidemiology of otitis media. In : Marcos VG. ed. *The otolaryngology clinics of north america. Otitis media. The pathogenesis approach*. Philadelphia , WB Saunders ; 1991 : 775-86.
29. Klein J O . Epidemiology of otitis media. In : Wiet JR, Coulthard SW. eds. *Otitis media. Proceedings of the second national conference on otitis media*. Colombus, Ohio. 1979 : 18 - 20. .

Daftar Pustaka.

1. Stansfield SK. Acute respiratory infections in the developing world : strategies for preventions, treatment and control. *Pediatr. Infect.Dis.J* ;6 , 1987 : 622 - 9.
2. Vincent HS. Penisilin dan sefalosforin. Dalam : Sulistia G. ed. *Farmakologi dan terapi*. Edisi 2, Jakarta ; PT Intermasa ; 1981 : 498 - 526.
3. Paparella MM. Otitis media : defenitions and terminology. In : Wiet JR, Coulthard SW. eds. *Otitis media. Proceedings of the second national conference on otitis media*.Colombus, Ohio. 1979 : 2 - 8.
4. Peter DP, Anthony O, Colin FR. *Respiratory illness in children. The epidemilogy of acute respiratory infection*. London Edinburgh; Blackwell Ascientific Publ. 4 th ed. 1994 : 27 - 51
5. Departemen Kesehatan RI. *Survey kesehatan rumah tangga 1995*. Badan penelitian dan pengembangan kesehatan 1996.
6. Hunsaker DH, Boone JL. Etiology of infections disease of the upper respiratory tract. In Ballenger, James B Snow. eds. *Otorhinolaryngology : Head and Neck Surgery*, 15 th ed. Lea Febiger Book, Baltimore, Philadelphia ; 1996 : 69 - 83
7. Spector SI. The common cold : Current therapy and natural history. *J Allergy Clin Immunol (Suppl)* , 95 : 1995 : 1133 - 8.

8. Peter DP, Anthony O, Colin FR. Respiratory illness in children. Clinical pattern of acute respiratory infections. London Edinburgh; Blackwell Ascientific Publ. 4 th ed. 1994 : 52 - 58.
9. Ballenger J J . Acute infections of the nose and face. In Ballenger, James B Snow. eds. Otorhinolaryngology ; Head and Neck Surgery, 15 th ed. Lea Febiger Book, Baltimore, Philadelphia ; 1996 : 125 - 8.
10. Wald E R. Purulent nasal discharge. *Pediatr. Infect. Dis*, 10 ; 1991 : 329 - 33.
11. Proctor B. Etiology of otitis media. In : Wiet JR, Coulthard SW. eds. Otitis media. Proceedings of the second national conference on otitis media. Colombus, Ohio. 1979 : 21 - 5.
12. Heikkinen T, Ruuskanen O, Ziegler T et al . Short term use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media. *J. Pediatric*, 126 ; 1995 : 313 - 3.
13. Sismanis A. Assesment and teratment of associated upper respiratory tract pathology. In : Marcos VG. edt. The otolaryngology clinics of north america. Otitis media. The pathogenesis approach. WB Saunders. Philadhelpia; 1991 : 947 - 56.
14. Arola M, Ruuskanen O, Ziegler T, et al. Clinical role of respiratory virus infection in acute otitis media. *Pediatric* ; 86 ; 1990 : 848 - 55.
15. Heikkinen T, Ruuskanen O. Signs and symtoms predicting acute otitis media. *Arch Pediatr adolesc Med*. 149 ; 1995 : 26 - 9.

16. Jung T. Otolaryngologic approach to the diagnosis and management of otitis media. In : Marcos VG. ed. The otolaryngology clinics of north america. Otitis media. The pathogenesis approach. WB Saunders. Philadelpia;1991:931-45.
17. Austin DF. Acute inflammatory diseases of the middle ear. In : John J Ballenger. ed. Disease of the nose, throat, ear, head, and neck. 14 th ed. Lea Febiger ; Philadelpia ; 1991 : 1104 - 8.
18. Kempthorn J. Pediatric approach to the diagnosis and management of otitis media. In : Marcos VG. ed. The otolaryngology clinics of north america. Otitis media. The pathogenesis approach. WB Saunders. Philadelpia;1991:905-25.
19. Dwiprahasto I . Penggunaan antibiotika yang rasional dalam bidang THT. Kumpulan naskah ilmiah KONAS XI PERHATI. Jogjakarta ; 1995 : 1009 - 37.
20. William RL, Chalmers TC, Stange KC, et al. Use of antibiotic in preventing recurrent acute otitis media and in treating otitis media with effusion. A meta analytic attempt to resolve the brouhaha. JAMA, vol 207 ; 1993 : 1344 - 51.
21. Sidhartani M. Infeksi saluran pernafasan akut pada anak. Majalah Kedokteran Indonesia , 44 ; 1994 : 474 - 9.
22. Editorial . Acute respiratory infection : a global challenge. Arch of disease in Childhood , 73 ; 1995 : 281 - 6.
23. Suprihati W . Infeksi pada saluran nafas atas. Majalah Kedokteran Indonesia, 44;1994:480 -5.

24. GBallenger J J . Diseas of the oropharynx . In Ballenger, James B Snow. eds. Otorhinolaryngology : Head and Neck Surgery, 15th ed. Lea Febiger Book, Baltimore, Philadelphia ; 1996 : 237 - 43
25. Groves J , Gray RF . Disease of the mouth and pharynx. A synopsis of otolaryngology. 4th ed. Bristol . John Wright & sons ltd. 1985 : 273 - 94.
26. Adams GL. Disease of nasopharynx and oropharynx. In : George L A, Lawrence R B, Peter AH. eds . Boeis Fundamental of otolaryngology. 6th ed. Philadelphia. WB Saunders Co. 1989 : 332 - 69.
27. Daly K A. Epidemiology of otitis media. In : Marcos VG. edt. The otolaryngology clinics of north america. Otitis media. The pathogenesis approach. WB Saunders. Philadhelpia; 1991 : 775-86.
28. Klein J O . Epidemiology of otitis media. In : Wiet JR, Coulthard SW. eds. Otitis media. Proceedings of the second national conference on otitis media. Colombus, Ohio. 1979 : 18 - 20.