



Deteksi dan Tata Laksana *Complicated* *Pneumonia* pada Anak

Nastiti Kaswandani

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSCM-FKUI, Jakarta

Objektif:

- Memahami manajemen pneumonia dengan komplikasi sistemik dan lokal pada anak
- Mampu mendeteksi dan memahami tata laksana efusi parapneumonik dan empiema
- Mampu mendeskripsikan deteksi dan tata laksana pneumonia nekrotikans dan abses paru

Pendahuluan

Pneumonia sampai saat ini masih merupakan penyebab kematian utama pada balita, paling tinggi dibandingkan penyakit infeksi lainnya. Pneumonia membunuh lebih dari 800.000 anak setiap tahunnya (termasuk 153.000 neonatus) atau kurang lebih sekitar 2200 balita per hari. Data UNICEF pada tahun 2019 menyatakan bahwa insidens pneumonia di dunia adalah 1.400 kasus per 100.000 balita atau 1 kasus per 71 balita per tahunnya dengan insidens tertinggi di Asia Tenggara dan Afrika.¹

Prevalensi pneumonia pada anak usia di bawah lima tahun (balita) di Indonesia pada tahun 2018 sebesar 2,1%, dengan angka kejadian pneumonia tercatat sebanyak 93.619 kasus berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018. Seperti halnya di dunia, pneumonia merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas anak balita di Indonesia. Data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) tahun 2019 menunjukkan angka kematian kelompok usia 1-11 bulan yang disebabkan oleh pneumonia lebih tinggi (15,9%) dibandingkan kelompok umur 1-5 tahun (9,5%).²

Penyebab kematian pada pneumonia umumnya adalah manifestasi pneumonia berat yang disertai dengan komplikasi yang sering disebut sebagai *complicated pneumonia*. Salah satu tantangan terbesar menurunkan angka kematian akibat pneumonia selain deteksi dini dan tata laksana pneumonia secara adekuat adalah identifikasi anak yang berisiko mengalami pneumonia berat dan deteksi komplikasi pneumonia serta tata laksana komprehensif terhadap *complicated pneumonia* untuk mencegah perburukan lebih lanjut dan kematian.^{3,4}

Complicated pneumonia merupakan terminologi yang luas yang utamanya didefinisikan sebagai infeksi pada jaringan parenkim paru dengan gambaran klinis berat akibat terjadinya salah satu atau lebih komplikasi lokal paru maupun sistemik. Komplikasi sistemik yang terjadi pada pneumonia dan bisa menyebabkan kematian adalah bakteremia/sepsis, kegagalan multi-organ, ARDS (acute respiratory distress syndrome), dan DIC.³⁻⁵ Komplikasi lokal paru yang sering terjadi adalah efusi parapneumonik (*parapneumonic effusion*), empiema, pneumonia nekrotikans (*necrotizing pneumonia*), abses paru, pneumotoraks, dan fistula bronkopleura.^{3-5,6,7}

Makalah ini bertujuan untuk membahas deteksi dan manajemen *complicated pneumonia* pada anak dengan fokus pada efusi parapneumonik, empiema dan pneumonia nekrotikans.

Deteksi Faktor Risiko *Complicated Pneumonia*

Meskipun sebagian besar pneumonia komunitas bisa sembuh tanpa komplikasi, dokter yang menangani pneumonia sebaiknya mengenali faktor risiko keparahan pneumonia berdasarkan kondisi klinis pejamu, gambaran radiologis yang khas pada saat awal atau beratnya kondisi klinis saat awal. Usia merupakan faktor yang memegang peranan penting pada perbedaan dan kekhasan pneumonia anak, terutama dalam spektrum etiologi, gambaran klinis, strategi pengobatan dan faktor prognosis.⁸ Spektrum mikroorganisme penyebab pada neonatus dan bayi kecil berbeda dengan anak yang lebih besar.³ Usia muda bisa merupakan faktor risiko *complicated pneumonia*. Beberapa kondisi komorbid harus dikenali sejak awal sebagai faktor risiko yaitu pasien dengan imunokompromais, CLD (*chronic lung disease*) atau malformasi kongenital saluran napas. *Complicated pneumonia* komunitas harus dipikirkan pada anak yang tidak menunjukkan perbaikan klinis setelah pemberian antibiotika yang adekuat dalam 48 sampai 72 jam.^{3,5,7}

Selain faktor pejamu, etiologi tertentu pada banyak studi didapatkan memiliki korelasi dengan terjadinya komplikasi pada pneumonia. Etiologi CAP pada neonatus dan bayi kecil meliputi *Streptococcus group B* dan bakteri gram negatif seperti *E.coli*, *Pseudomonas sp.*, atau *Klebsiella sp.* Pada bayi yang lebih besar dan anak balita, pneumonia sering disebabkan oleh infeksi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipe B, dan *Staphylococcus aureus*, sedangkan pada anak yang lebih besar dan remaja, selain bakteri tersebut, sering juga ditemukan infeksi *Mycoplasma pneumoniae*. Sebagian besar studi menyatakan *Streptococcus pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus* merupakan organisme tersering yang menimbulkan komplikasi terutama komplikasi lokal berupa efusi parapneumonik, empyema, *necrotizing pneumonia*, abses paru.⁹

Deteksi definitif etiologi mikroorganisme yang menjadi penyebab CAP merupakan tantangan yang besar dalam praktik klinik.¹⁰ Probabilitas untuk mengidentifikasi organisme yang ada di spesimen cairan paru sangat kecil karena memerlukan tindakan invasif seperti bilasan bronkoalveolar. Pewarnaan gram, pemeriksaan bakteri tahan asam atau *acid fast bacilli stain* dan kultur mikrobiologi dapat diperoleh dari spesimen cairan paru. Pemeriksaan PCR dan tes antigen sangat diperlukan untuk mendeteksi mikroorganisme pada kasus efusi parapneumonia.¹¹ Pneumokokus dapat terdeteksi sebesar 79% dari kultur yang positif dan 84% didapatkan dari kultur negatif (dengan pemeriksaan PCR).

Meskipun beberapa organisme yang dapat menyebabkan efusi parapneumonik dan empiema namun *Streptococcus pneumoniae* merupakan penyebab terbanyak. Persentase yang menderita complicated pneumonia meningkat 26.4% pada bayi dan 53% pada anak dengan usia lebih dari 61 bulan.

Penelitian yang dilakukan pada Asia Tenggara didapatkan presentase tertinggi kasus efusi parapneumonik anak pada usia kurang dari 4 tahun.⁸

Berdasarkan serotype / varian pneumokokus, tipe 1 dan 19A merupakan penyebab terbanyak efusi parapneumonia pneumokokus dan empiema di seluruh dunia. Penelitian yang dilakukan di Yerusalem mendapatkan kaitan antara jenis mikro-organisme dengan tipe *complicated pneumonia* seperti yang dicantumkan pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Mikrobiologi: Isolasi mikroorganisme berdasarkan tipe komplikasi¹²

	Efusi parapneumonik (n = 58)	Empiema (n = 57)	Necrotizing pneumonia (n = 29)	P-Value
Kultur darah, n	n = 56	n = 55	n = 29	
Semua kultur positif	4 (7)	20 (36)	3(10)	<i>P = 0.003²</i>
<i>Streptococcus Pneumonia</i>	4 (7)	17 (30)	3(10)	
Rentan terhadap penicillin	4/4	16/16	2/2	
<i>Streptococcus grup A</i>	0	1(2)	0	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	2(4)	0	
Kultur cairan pluera	n = 5	n = 56	n = 26	
Semua kultur positif	0	39(68)	9(35)	<i>P = 0.01²</i>
<i>Streptococcus Pneumonia</i>	0	24(42)	8(31)	
Rentan terhadap penicillin	-	15/15	5/5	
<i>Streptococcus grup A</i>	0	12(21)	1(4)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	3(5)	0	
Kasus total bakteri yang dapat diidentifikasi	4(7)	45(79)	12(41)	<i>P = 0.009</i>

Diagnosis *Complicated Pneumonia*

Pasien yang didiagnosis pneumonia biasanya sudah menjalani pemeriksaan Foto Rontgen Toraks dan serangkaian pemeriksaan laboratorium serta pemeriksaan bakteriologis untuk mendeteksi etiologi. Jika tersedia pemeriksaan cepat seperti tes cepat antigen, *cartridge based PCR* maka sudah bisa dideteksi agen penyebab pneumonia yang berisiko terjadi komplikasi. Pemeriksaan Foto Rontgen Toraks awal dapat mendeteksi adanya efusi pleura atau gambaran khas pneumonia nekrotikans dan abses paru.^{4,6,7}

Pasien yang datang dengan kondisi sesak berat dengan kebutuhan oksigen yang tinggi harus diwaspadai komplikasi sistemik pneumonia, misalnya sepsis, ARDS dan DIC. Penelitian pada orang dewasa didapatkan angka kejadian sepsis berat sering terjadi pada kasus pneumonia komunitas (48% dari pasien yang dirawat di rumah sakit) dengan 4.5% pasien berkembang menjadi syok septik. Pada anak angka kejadian sepsis berat pada pneumonia belum jelas. Sepsis berat

merupakan respons dari inflamasi sistemik tubuh terhadap infeksi dan sudah disertai dengan disfungsi organ tahap lanjut. Syok septik terjadi ketika adanya disfungsi dari sistem kardiovaskular yang ditandai dengan pasien harus dirawat di PICU untuk mendapatkan dukungan inotropik.

Selain sepsis, Sindrom gangguan pernapasan akut / Acute respiratory distress syndrome / ARDS juga dapat terjadi sebagai komplikasi pneumonia yang mengancam jiwa. Berdasarkan konsensus Berlin yang terkini; sindrom gangguan pernapasan akut atau ARDS adalah keadaan hipoksemia berat berulang terhadap terapi oksigen tambahan yang biasanya terjadi pada 72 jam dari inflamasi radang paru akut yang akan meningkatkan permeabilitas vaskular dan mengurangi komplians paru. ARDS dibagi menjadi tiga kategori, yaitu ringan, sedang dan berat. Pada hasil pemeriksaan paru seringkali didapatkan gambaran opasitas di kedua lapang paru. Pneumonia dan syok septik dapat menyebabkan ARDS pada anak yang selanjutnya akan membutuhkan ventilasi mekanik atau penggunaan ventilator HFO (*high frequency oscillatory ventilation*). Respons inflamasi sistemik sangat signifikan tergambar pada kondisi ini. Angka mortalitas dari ARDS didapatkan beragam mulai dari 10%-90% dengan angka penyebab terbanyak disebabkan oleh cedera paru akut dibandingkan kejadian gagal napas primer.⁸

Efusi Pleura, Efusi Parapneumonik dan Empiema

Komplikasi pada pneumonia sebagian besar disebabkan oleh infeksi bakteri yang langsung menyebar ke dalam dan di dalam rongga dada atau dari penyebaran melalui darah yang dapat menimbulkan komplikasi empiema, efusi pleura, efusi parapneumonik, abses paru, pneumonia nekrotikans atau sepsis. Cedera pada parenkim paru akibat infeksi dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan akumulasi cairan di rongga pleura, yang terjadi dalam tiga tahap berbeda. Efusi parapneumonik adalah jenis efusi pleura yang menunjukkan adanya akumulasi cairan inflamasi yang berdekatan dengan lokasi parenkim yang mengalami pneumonia. Pada tahap awal infeksi, cairan bersifat serosa dan steril (tahap eksudatif) tetapi seiring waktu, biasanya 1-2 minggu, masuknya sel darah putih dan bakteri (tahap fibropurulen), akan mengarah ke pembentukan pus (empiema). Setelah lebih dari 2-4 minggu setelah infeksi primer, fibrin terdeposit pada permukaan pleura dan pengumpulan cairan menjadi terorganisir, menyebabkan empiema terlokalisir sebagai kantong-kantong terpisah yang berisi cairan kental. Penyebab paling umum dari efusi parapneumonik dan empiema adalah *S. pyogenes*, *S. pneumonia*, dan *S. aureus*.^{7,8}

Efusi pleura atau empiema harus dipertimbangkan jika anak menunjukkan perbaikan klinis dalam 48 jam pengobatan dengan antibiotik intravena. Banyak

literatur menyarankan pemeriksaan radiologi secara berbeda. Dalam kajian berbasis EBM, Al-Shamrani membuat rekomendasi tentang pemeriksaan Rontgen Toraks, USG dan CT Scan sebagai berikut:⁶

1. Rontgen toraks adalah metode yang sederhana dan paling murah untuk mengidentifikasi efusi pleura
2. Posisi dekubitus lateral dilakukan untuk mengevaluasi keberadaan, ukuran dan mobilitas dugaan efusi.
3. Pencitraan lebih lanjut harus digunakan sebelum melanjutkan ke manajemen lebih lanjut ketika rontgen polos tidak menunjukkan cairan mengalir bebas atau jika ada diagnosis lain, seperti dugaan adanya suatu abses
4. Pemeriksaan USG bergantung pada ketampilan operator dan dapat memperkirakan jumlah cairan pleura dan membedakan penebalan pleura atau efusi
5. Dapat digunakan sebagai pedoman sebelum intervensi
6. CT tidak boleh digunakan sebagai prosedur rutin dalam pasien dengan efusi pleura.
7. CT sangat baik untuk mengevaluasi parenkim paru dan menentukan lokasi cairan
8. CT dapat digunakan sebagai pedoman (road map) sebelum dilakukan intervensi, ketika terjadi kegagalan drainase setelah intervensi atau adanya gambaran atipikal

Tatalaksana Efusi Parapneumonik dan Empiema

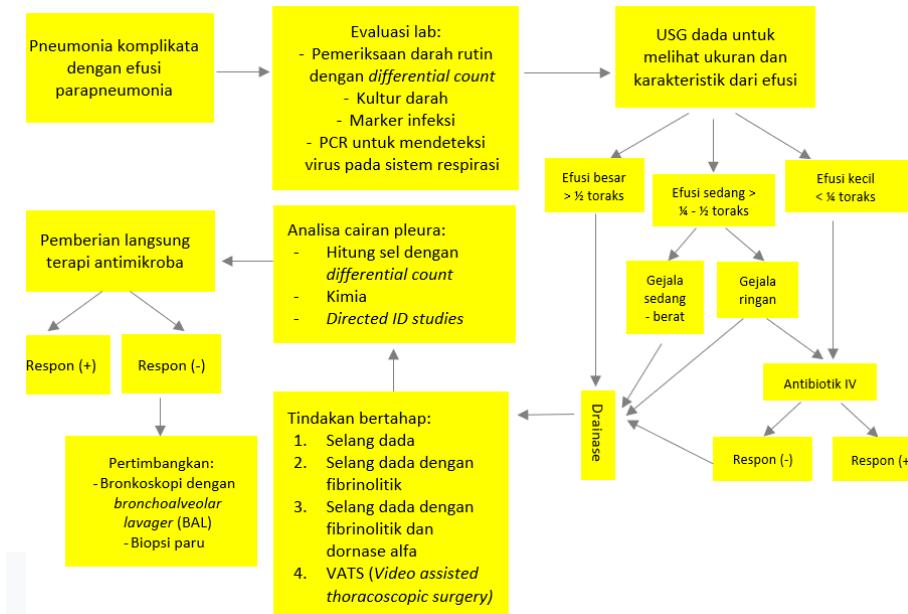
Tatalaksana utama dari efusi parapneumonik dan empiema adalah pemberian antibiotik yang adekuat dan tepat waktu biasanya berdurasi lebih lama disertai dengan tindakan terapeutik bertahap sesuai keparahan. Pilihan awal antibiotik didasarkan pada pola kuman setempat dan kemudian melihat hasil kultur positif dan pemeriksaan molekuler, termasuk pada cairan pleura jika prosedur drainase dilakukan. Tujuan utama dilakukan tatalaksana pada kasus *complicated pneumonia* adalah:^{6,7,11}

1. Pengobatan pada infeksi yang sedang berlangsung
2. Drainase cairan pleura atau pus jika ada
3. Pengembangan kembali paru – paru
4. Mencegah terjadinya komplikasi

Modalitas tata laksana *complicated pneumonia* meliputi: pemberian terapi antibiotik, torakosintesis, selang torakostomi, fibrinolitik intrapleural, tindakan torakoskopi atau torakotomi terbuka.

Pada pasien dengan demam yang terus menerus atau tidak membaik dalam 48 jam setelah perawatan pneumonia, diagnosis *complicated pneumonia* atau empyema harus disingkirkan.¹¹ Semua pasien yang menderita *complicated pneumonia* sebaiknya dilakukan perawatan di rumah sakit agar mendapatkan terapi antimikroba yang adekuat. Adanya efusi parapneumonik atau tidak, tidak akan mengubah pemilihan antibiotik empirik. Penggunaan antibiotik spektrum luas seperti generasi ketiga sefalosporin (cefotaxime atau ceftriaxone) sering digunakan, beberapa ahli menambahkan dengan penggunaan klindamisin untuk mengatasi infeksi staphilokokus dan bakteri anaerob. Jika didapatkan hasil kultur positif stafilokokus dan pasien masih sakit, penambahan vankomisin dan linezolid dipertimbangkan. **Gambar 1** menyajikan alur evaluasi dan terapi *complicated pneumonia*, termasuk pemeriksaan laboratorium dan upaya identifikasi agen penyebab pneumonia.⁷

Terapi tambahan lainnya seperti penggunaan antipriretik, cairan intravena dan pemberian oksigen dapat dipertimbangkan. Pemberian analgetik sangat diperlukan untuk memberikan kenyamanan pada anak, terlebih jika dilakukan pemasangan selang dada atau setelah dilakukan intervensi. Jika efusi didapatkan meluas maka selain pemberian antibiotik juga perlu dilakukan tindakan drainase.

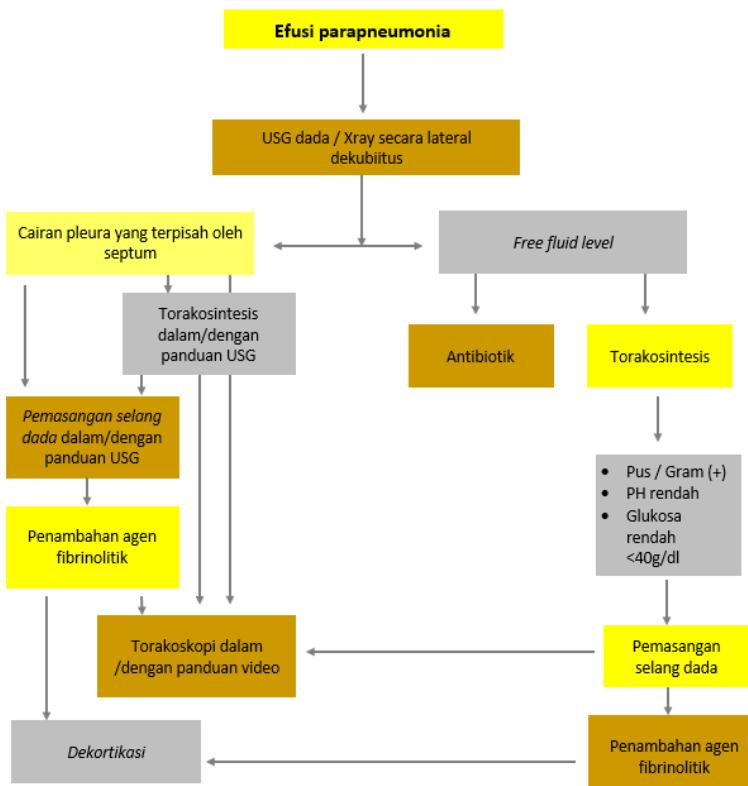


Gambar 1. Alur evaluasi dan terapi untuk complicated pneumonia⁷

Data dari pemeriksaan radiologis maupun bakteriologis dari analisis cairan pleura akan menentukan tata laksana selanjutnya termasuk keputusan apakah akan memberikan fibrinolitik intrapleural. Kebanyakan pasien anak berhasil dirawat dengan drainase dan operasi yang lebih ekstensif jarang diperlukan, di negara-negara berkembang, sumber daya untuk operasi ekstensif tidak mudah dilaksanakan di semua daerah.¹³

Penggunaan fibrinolitik intrapleural secara global menunjukkan keberhasilan dalam tata laksana PPE dan empiema yaitu meningkatkan keberhasilan drainase dan menurunkan kebutuhan pemberian fibrinolitik secara sistemik. Angka keberhasilannya berkisar antara 44-100%. ATS dan BTS merekomendasikan fibrinolitik pada kasus efusi pleura loculated. Fibrinolitik yang sering digunakan adalah streptokinase, urokinase dan tissue plasminogen activator (TPA).¹⁴

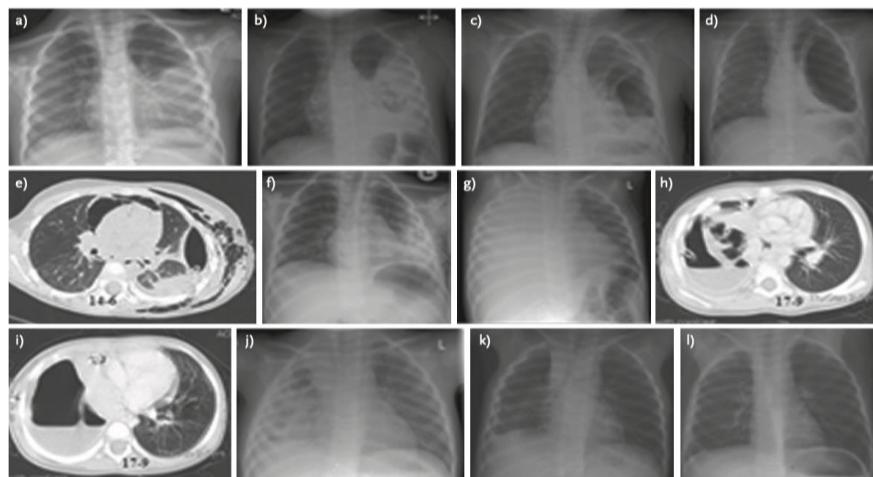
Alur tindakan invasive yang perlu dilakukan pada pasien anak dengan complicated pneumonia tersaji pada Gambar 2.⁶



Gambar 2. Alur tata laksana efusi parapneumonia dan pneumonia dengan komplikasi⁶

Pneumonia Nekrotikans dan Abses Paru

Pneumonia nekrotikans dan abses paru merepresentasikan spektrum keparahan penyakit. Abses paru-paru biasanya terjadi sebagai akibat dari infeksi paru-paru lokal oleh bakteri piogenik yang sangat ganas. Pneumonia nekrotikans pada anak yang sehat biasanya sembuh dengan pengobatan antimikroba, tetapi kadang-kadang dapat berkembang menjadi pembentukan pneumatozel (blebs di parenkim paru yang terbentuk oleh penggabungan ruang alveolar setelah robekan septa), abses paru, atau fistula bronkopleural. Abses paru biasanya hasil dari proses patogen yang sangat bervariasi; yang bisa merupakan lanjutan dari (1) pneumonia nekrotikans; (2) infeksi lokal setelah aspirasi sekret mulut yang terinfeksi berat (kadang-kadang bersama dengan aspirasi benda asing); (3) infeksi fokal paru yang terjadi selama bakteremia atau akibat infark emboli septik dari lokus primer yang jauh; atau (4) komplikasi infeksi saluran napas subakut atau kronis sebagai akibat dari fibrosis kistik, setelah intubasi berkepanjangan, atau setelah pneumonia nosokomial. Pada pejamu yang mengalami gangguan sistem imun, bakteri atau jamur dapat menginvasi dinding pembuluh darah, menyebabkan infark paru berikutnya dan pneumonia nekrotikans.^{4,8} **Gambar 3** memperlihatkan perjalanan penyakit pneumonia nekrotikans (etiologi *S. pneumonia*) secara radiologis dari waktu ke waktu.⁴



Gambar 3. Efek jangka panjang pada kasus *necrotising pneumonia* yang disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae*. a) Foto Rontgen (CXR) hari-1, b) CXR hari-4, c) CXR hari-8, d) CXR hari-17, e) CT-Scan hari-27, f) CXR hari-27, g) CXR hari-99, h) CT-Scan hari-116, i) CT-Scan hari-144, j) CXR hari-144, k) CXR hari-178, l) CXR hari-298.⁴

Tata Laksana Pneumonia Nekrotikans

Pemberian antibiotik jangka panjang merupakan terapi utama untuk pneumonia nekrotikans dan abses paru. Durasi terapi didasarkan pada respons klinis dan biasanya 4 minggu, atau setidaknya 2 minggu setelah pasien bebas demam dan mengalami perbaikan klinis. Di sebagian besar kasus, terapi parenteral diberikan sejak awal. Ampisilin-sulbaktam memiliki spektrum aktivitas yang baik untuk melawan organisme dalam abses paru. Klindamisin parenteral adalah terapi empiris yang tepat pada pasien dengan complicated pneumonia terduga karena *S. aureus* atau CA-MRSA. Vankomisin merupakan alternatif pada pasien dengan alergi atau di daerah yang memiliki angka resistensi *S. aureus* tinggi terhadap klindamisin.¹¹

Antistaphylococcal lainnya seperti linezolid, dapat digunakan dalam kasus alergi atau respons yang buruk terhadap vankomisin atau klindamisin. Terapi kombinasi dengan ticarcillin atau piperacillin dan inhibitor -laktamase (misalnya, tazobactam) dengan atau tanpa aminoglikosida dapat dipertimbangkan berdasarkan pola kuman aspirasi pneumonia nekrotikans pada anak yang dirawat di rumah sakit atau jika infeksi Enterobacteriaceae (misalnya, *E. coli*, *Klebsiella* spp.) atau infeksi *P. aeruginosa* atau telah diidentifikasi dari aspirasi paru. Metronidazol akan menjadi pengobatan yang efektif untuk anaerob penghasil -laktamase pada abses paru tetapi tidak dapat digunakan sendiri tanpa antibiotika yang aktif melawan kuman aerob dan streptokokus mikroaerofilik.^{6,11}

Pneumonia nekrotikans atau abses sering disertai oleh efusi parapneumonik yang ditatalaksana dengan drainase perkutan atau prosedur invasif lainnya (tergantung pada ukuran dan faktor klinis lainnya dari efusi tersebut). Sebelumnya, drainase abses perkutan sering mengalami komplikasi berupa fistula bronkopleural. Mengingat prognosis efusi yang diharapkan berhasil baik dengan terapi medis, drainase perkutan harus dipertimbangkan hanya pada pasien dengan respon yang buruk setelah 5 sampai 7 hari terapi, abses dengan diameter >4 cm, adanya mediastinum shift, atau untuk abses yang mengakibatkan ketergantungan pada ventilator. Reseksi bedah atau lobektomi jarang diperlukan dan dicadangkan untuk kasus-kasus ketika tatalaksana medis dan drainase gagal, atau telah terjadi bronkiektasis.⁸

Kesimpulan

Setiap dokter yang menangani pneumonia pada anak harus mengenali terjadinya complicated pneumonia yang dapat meningkatkan risiko kematian. Efusi parapneumonic, empyema, pneumonia nekrotikans dan abses paru umumnya dapat dideteksi dengan foto Rontgen toraks, sedangkan USG dapat membantu menentukan jumlah cairan dan lokasi tindakan. Upaya penegakan agen penyebab pneumonia secara bakteriologis sangat diperlukan. Tata laksana utama adalah pemberian antibiotic yang adekuat dan durasi yang lebih lama. Drainase diperlukan pada complicated pneumonia yang lanjut namun operasi torakotomi umumnya jarang diperlukan.

Daftar Pustaka

1. UNICEF. <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/2019>.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Litbangkes). Laporan nasional RISKESDAS 2018. Edisi 2018. Jakarta: Sekretariat Litbangkes; 2018. h. 75-9.
3. Bradley JS, Byington CL, Shah SS. 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:e25–76.
4. Pabary R, Balfour-Lynn IM. Complicated pneumonia in children. Breathe. 2013;9:211–22.
5. Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. Lancet. 2020;396:786–98.
6. Al-Shamrani SA. Management of complicated pneumonia in children: Evidence beyond guidelines. Am J Pediatr. 2020;6:240.
7. Tracy MC, Mathew R. Complicated pneumonia: Current concepts and state of the art. Curr Opin Pediatr. 2018;30:384–92.
8. Mani CS. Acute pneumonia and its complications. Edisi ke-5. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Elsevier Inc. 2017:234–237. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00034-7>
9. Krenke K, Sadowy E, Podsiadły E, Hryniwicz W, Demkow U, Kulus M. Etiology of parapneumonic effusion and pleural empyema in children. The role of conventional and molecular microbiological tests. Respir Med. 2016;116:28–33.
10. Goodman D, Crocker ME, Pervaiz F, McCollum ED, Steenland K, Simkovich SM, et al. Challenges in the diagnosis of paediatric pneumonia in intervention field

- trials: recommendations from a pneumonia field trial working group. *Lancet Respir Med*. 2019;19:1-16.
11. Kapur A, Lazner M, Seddon P, Snowden C. Paediatric Clinical Practice Guideline. Pleural effusion and complicated pneumonia. Bright Sussex Univ Hosp NHS Trust [Internet]. 2019;8-10. Available from: <https://www.bsuh.nhs.uk/library/wp-content/uploads/sites/8/2020/06/Paediatric-Guidelines-pleural-effusion-2019.pdf>
 12. Erlichman I, Breuer O, Shoseyov D, Cohen-Cymberknob M, Koplewitz B, Averbuch D, et al. Complicated community acquired pneumonia in childhood: Different types, clinical course, and outcome. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:247-54.
 13. Fischer GB. Pleural effusions in children from Southern Brazil. *Paediatr Respir Rev*. 2016;17:48-9.
 14. Hendaus MA, Janahi IA. Parapneumonic effusion in children: An up-to-date review. *Clin Pediatr*. 2015;1:1-9.