

## **Perbandingan Efektivitas Sefalosporin Generasi ke-3 dengan Kombinasi Sefalosporin Generasi ke-3 dan Ampisilin pada pasien Infeksi Saluran Kemih di Bangsal Anak RS PKU Muhammadiyah Bantul**

**Muhammad Irfan Suharjo<sup>1</sup>, Endang Darmawan<sup>2</sup>, Nurcholid Umam Kurniawan<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Program Studi Magister Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

<sup>2</sup> Staf Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

<sup>3</sup> KSM Ilmu Kesehatan Anak RS PKU Muhammadiyah Bantul, Yogyakarta

Email: suharjo.unilaki@gmail.com

### **Abstrak**

Epidemiologi infeksi saluran kemih (ISK) pada anak sangat bervariasi dan dipengaruhi beberapa faktor diantaranya usia, jenis kelamin, kriteria diagnosis dan kultur. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbandingan efektivitas penggunaan antibiotik tunggal (ceftriaxone atau cefotaxime) dengan kombinasi (cefotaxime dan ampisilin). Penelitian ini menggunakan rancangan kohort prospektif pada pasien ISK anak. Terdapat dua kelompok yaitu antibiotik tunggal (n=36) dibanding antibiotik kombinasi (n=37) hasil yang diukur berupa luaran terapi pasien yang meliputi suhu badan dan pemeriksaan urin (bakteriuria, leukosituria, leukosit esterase) serta lama rawat inap dengan menggunakan analisis univariat dan bivariat. Hasil penelitian, menunjukkan sebanyak 57,5% didominasi oleh laki-laki dan 42,5% didominasi oleh perempuan. Berdasarkan usia menunjukkan sebesar 75,3% pada kelompok 0-60 bulan, sedangkan kelompok 72-132 bulan sebesar 23,3% dan kelompok 144-216 bulan sebesar 1,4%. Kedua kelompok menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap suhu badan dimana nilai  $p > 0,159$ , untuk bakteriuria nilai  $p > 1,000$  dengan RR yaitu sebesar 1,16 CI 95% (0,48–2,83), untuk leukosit esterase nilai  $p > 0,574$  dan nilai  $p > 0,350$  untuk lama rawat inap, pada penurunan nilai leukosituria terdapat perbedaan yang bermakna  $p > 0,012$  terhadap kelompok antibiotik tunggal sefalosporin generasi ke-3 dibanding kombinasi cefotaxime dengan ampisilin. Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa efektivitas antara kedua kelompok antibiotik tunggal dan kombinasi menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) terhadap penurunan suhu badan, bakteriuria, leukosit esterase dan lama rawat inap. Pada luaran terapi leukosituria terjadi perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ).

**Kata Kunci:** Antibiotik, Infeksi saluran kemih (ISK).

### **Abstract**

Epidemiology of urinary tract infections (UTI) in children varies greatly and is influenced by several factors including age, gender, diagnosis and culture criteria. The purpose of this study was to compare the effectiveness of using single antibiotics (ceftriaxone or cefotaxime) with combinations (cefotaxime and ampicillin). This study used a prospective cohort design in pediatric UTI patients. There were two groups: single antibiotics (n=36) compared to combination antibiotics (n=37) measured results in the form of patient therapy outcomes including body temperature and urine examination (bacteriuria, leukositoria, leukocyte esterase) and length of hospitalization using univariate analysis and bivariate. The results of the study showed that 57.5% were dominated by men and 42.5% were dominated by women. Based on age showed 75.3% in the group 0-60 months, while the 72-132 month group was 23.3% and the 144-216 month group was

1.4%. Both groups showed no significant difference in body temperature where  $p > 0.159$ , for bacteriuria  $p > 1,000$  with RR that is 1.16 CI 95% (0.48–2.83), for leukocyte esterase  $p > 0.574$  and  $p > 0.350$  for length of stay, at the decrease of leukositoria value there was a significant difference of  $p > 0.012$  against the single antibiotic group of 3rd generation cephalosporins compared to cefotaxime with ampicillin. Based on the results of this study it can be concluded that the effectiveness between the two groups of single antibiotics and combination showed no significant difference ( $p > 0.05$ ) to decreased body temperature, bacteriuria, leukocyte esterase and length of stay. In the outcome of leukositoria therapy there was a significant difference ( $p < 0.05$ )

**Keywords:** antibiotics, urinary tract infections (UTI).

## PENDAHULUAN

Epidemiologi infeksi saluran kemih (ISK) pada anak sangat bervariasi dan dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya adalah usia, jenis kelamin, sampel populasi, metode pengumpulan urin, kriteria diagnosis dan kultur.<sup>10</sup> Negara berkembang khususnya di Indonesia, hampir dua juta anak di bawah usia lima tahun meninggal dunia dalam setiap tahunnya. Salah satu jenis penyakit yang sering menyerang pada anak adalah ISK yang dapat menyebabkan komplikasi jika tidak tertangani dengan baik. ISK merupakan istilah yang umum untuk berbagai keadaan pertumbuhan dan perkembangan mikroorganisme dalam jumlah bermakna dalam saluran kemih.<sup>14</sup>

Bakteri penyebab utama infeksi saluran kemih adalah bakteri *Escherichia coli* yaitu sebesar 30,56 persen, bakteri *Pseudomonas aeruginosa* sebesar 23,33 persen, dan *Proteus mirabilis* sebanyak 29 persen.<sup>5</sup>

Penggunaan antibiotik baik secara tunggal atau kombinasi di Negara yang sudah maju mencapai 13-37 persen dari seluruh penderita yang dirawat di RS, sedangkan di Negara berkembang 30-80 persen penderita yang dirawat di RS penggunaan antibiotik yang tidak rasional sangat banyak dijumpai baik di Negara maju maupun berkembang.<sup>6</sup> Pemilihan antibiotik harus berdasarkan indikasi yang tepat karena penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat menyebabkan resistensi, reaksi alergi, toksisitas, dan perubahan fisiologi. Hal ini juga mengakibatkan layanan pengobatan menjadi tidak efektif, peningkatan morbiditas maupun mortalitas pasien dan meningkatnya biaya perawatan kesehatan.<sup>11</sup> Penggunaan kombinasi antibiotika bertujuan memperluas cakupan antibiotika, memperkuat daya bunuh terhadap bakteri tertentu dan sinergisme.<sup>16</sup>

Jumlah kunjungan pasien infeksi saluran kemih di Bangsal anak RS PKU Muhammadiyah Bantul, setiap tahun selalu mengalami peningkatan. Hasil studi pendahuluan yang dilakukan pada tahun 2016-2017 jumlah anak yang dirawat terdiagnosa ISK di Bangsal anak PKU Muhammadiyah Bantul sebanyak 224 pasien. Berdasarkan prevalensi infeksi saluran kemih yang cukup tinggi dan banyaknya jenis antibiotik yang digunakan, maka peneliti memandang perlu untuk melakukan penelitian tentang penggunaan antibiotik pada pasien anak yang terinfeksi saluran kemih (N39.0) di Bangsal anak RS PKU Muhammadiyah Bantul.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Perbandingan efektivitas penggunaan antibiotik tunggal sefalosporin generasi ke-3 dan kombinasi cefotaxime dengan ampicillin pada pasien ISK anak terhadap luaran terapi.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain kohort prospektif dengan membandingkan penggunaan antara antibiotik tunggal dan antibiotik kombinasi. Parameter yang diamati meliputi suhu badan, pemeriksaan urin (bakteriuria, leukositoria, leukosit esterase) dan lama rawat inap berdasarkan jenis antibiotik yang diberikan kepada pasien.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah Pasien perempuan dan laki-laki, usia 0 bulan sampai 14 tahun, pasien mendapatkan terapi antibiotik tunggal atau kombinasi di bangsal pediatrik periode Maret 2018 sampai Juni 2018 dan wali pasien bersedia menjadi

peserta penelitian dengan mengisi *Informed Consent*. Kriteria Eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang dinyatakan pulang paksa atau meninggal (sebelum 24 jam terapi antibiotik) dalam perawatan di RS PKU Muhammadiyah Bantul, Pasien ISK anak dengan tindakan bedah dan Rekam medis yang tidak lengkap. Penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik penelitian (KEP) RSUD Dr. Moewardi dengan nomor 288/III/HREC/2018.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Tabel 1.** Karakteristik pada pasien anak infeksi saluran kemih (N39.0) di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul.

Karakteristik	Jumlah total N=73 (%)	AB. Tunggal n=36 (%)	AB. Kombinasi n=37 (%)
<b>Jenis Kelamin</b>			
Laki-laki	42 (57,5)	24 (57,1)	18 (42,9)
Perempuan	31 (42,5)	12 (38,7)	19 (61,3)
<b>Usia</b>			
0-60 bulan	55 (75,3)	29 (52,7)	26 (47,3)
72-132 bulan	17 (23,3)	7 (41,2)	10 (58,8)
144-216 bulan	1 (1,4)	0	1 (100)

Karakteristik subjek pada penelitian ini meliputi jenis kelamin dan umur dapat dilihat pada tabel 1. jumlah pasien laki-laki pada penelitian ini lebih banyak dari pasien perempuan sebesar (57,5%:42,5%). Berdasarkan umur diketahui bahwa penyakit ISK lebih banyak dialami pada kelompok umur 0-60 bulan (75,3%). Hasil statistik pada luaran terapi ISK terhadap penurunan suhu badan, bakteriuria, leukosit esterase dan lama rawat inap menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ( $p>0,05$ ) antara antibiotik tunggal sefalosporin generasi ke-3 dibanding kombinasi cefotaxime dengan ampicillin. Pada luaran terapi ISK terhadap penurunan leukosituria antara antibiotik tunggal sefalosporin generasi ke-3 dibanding kombinasi cefotaxime dengan ampicillin terdapat perbedaan bermakna ( $p<0,05$ ).

Beberapa teori menyebutkan adanya perbedaan struktur gen dan aktivitas pada laki-laki dan perempuan dapat menyebabkan respon yang berbeda terhadap suatu penyakit.<sup>3</sup> Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rai (2008), secara retrospektif pada pasien suspek ISK sebanyak 1878 anak berusia kurang dari 15 tahun di Rumah Sakit Kanti Kathmandu (Nepal) menyatakan bahwa persentase subjek anak lelaki 53,3 persen dan perempuan 46,7 persen.<sup>12</sup> Hal ini dipengaruhi karena anak laki-laki lebih rentan dari perempuan di Tahun pertama kehidupan. Prevalensi ISK pada anak laki-laki yang belum sirkumsisi berumur di bawah tiga bulan relatif tinggi.<sup>13</sup> Hal tersebut sejalan dengan penelitian ini bahwa jumlah pasien laki-laki pada penelitian ini lebih banyak dari pasien perempuan sebesar (57,5%:42,5%). Kebanyakan ISK pada anak kurang dari lima tahun adalah berasosiasi dengan kelainan kongenital pada saluran kemih, seperti vesicoureteral reflux atau obstruction. Insiden bakteriuria menjadi relatif konstan pada anak-anak usia 6-15 tahun. Namun infeksi pada anak golongan ini biasanya berasosiasi dengan kelainan fungsional pada saluran kemih seperti *dysfunction voiding*.<sup>8</sup>

**Tabel 2.** Analisis perbedaan efektivitas antara sefalosporin gen-3 (n=36) dibanding cefotaxime dengan ampicillin (n=37) terhadap penurunan suhu badan pasien ISK di Bangsal anak PKU Muhammadiyah Bantul 2018 (analisis statistik *Mann-Whitney*).

Antibiotik	Pre suhu <i>Mean±SD</i>	Post suhu <i>Mean±SD</i>	<i>p</i>
Sefalosporin gen-3	37,5±0,59	36,56 ± 0,15	0,159
Cefotaxime + Ampisilin	37,9±0,89	36,60 ± 0,15	

Hasil analisis menggunakan uji nonparametrik *Mann-Whitney* dengan nilai  $p > 0,159$  ( $p > 0,05$ ) menunjukkan bahwa secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara penggunaan antibiotik tunggal sefalosporin generasi ke-3 dibanding kombinasi cefotaxime dengan ampicillin terhadap penurunan suhu badan. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Montini (2007) dengan desain RCT membandingkan antara antibiotik co-amoxiclav penggunaan oral 244 pasien dan antibiotik seftriakson parenteral 258 pasien menunjukkan bahwa secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ) mengenai durasi penurunan suhu badan.<sup>7</sup> Hasil uji *Fisher's* didapatkan nilai  $p > 1,000$ , ( $p > 0,05$ ) secara statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara antibiotik tunggal golongan sefalosporin generasi-3 dibandingkan kombinasi cefotaxime dengan ampicillin terhadap hasil luaran terapi bakteriuria. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Abdullah (1998), dengan uji komparatif multi center, double blind dimana menggunakan subjek secara acak dengan antibiotik sefiksim 93 pasien dan antibiotik ampisilin 99 pasien, didapatkan hasil evaluasi persen penurunan jumlah patogen dari kedua perbandingan antibiotik dimana sefiksim sebesar 92 persen (87 dari 95 patogen) dan ampisilin 84 persen (84 dari 100 patogen), menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam penurunan jumlah patogen dengan nilai  $p > 0,16$  ( $p > 0,05$ ).<sup>1</sup>

**Tabel 3.** Perbedaan efektivitas antibiotik tunggal sefalosporin generasi ke-3 (n=36) dibanding kombinasi cefotaxime dengan ampisilin (n=37) terhadap penurunan bakteriuria pasien ISK anak di RS PKU Muhammadiyah Bantul (analisis statistik *Fisher's*).

No	Golongan	Bakteri		p	RR (CI 95%)
		Positif (%)	Negatif (%)		
1	Sefalosporin gen-3	3 (42,9)	33 (50,0)	1,000	1,16 (0,48–2,83)
2	Cefotaxime + Ampisilin	4 (57,1)	33 (50,0)		
<b>Total (%)</b>		36 (49,3)	37 (50,7)		

**Tabel 4.** Perbandingan efektivitas antibiotik tunggal sefalosporin generasi ke-3 (n=36) dibanding kombinasi cefotaxime dengan ampisilin (n=37) terhadap penurunan leukosituria pasien ISK anak di RS PKU Muhammadiyah Bantul (analisis statistik *Mann-Whitney*).

Golongan	Leukosituria (Mean±SD)		p
	sebelum terapi	setelah terapi	
<b>Sefalosporin gen-3</b>	3,44±2,74	0,64±0,79	0,012
<b>Cefotaxime + Ampisilin</b>	2,59±2,74	1,16±1,06	

**Tabel 5.** Perbandingan efektivitas antibiotik tunggal sefalosporin generasi ke-3 (n=37) dibanding kombinasi cefotaxime dengan ampisilin (n=36) terhadap penurunan urin leukosit esterase pasien ISK anak di RS PKU Muhammadiyah Bantul (analisis statistik *Mann-Whitney*).

Golongan	Leukosit esterase <i>Mean±SD</i>		<i>p</i>
	sebelum terapi	setelah terapi	
<b>Sefalosporin gen-3</b>	22,92±84,59	0,69±4,16	0,574
<b>Cefotaxime + Ampisilin</b>	22,30±83,49	1,35±5,73	

Pemeriksaan leukosituria dapat menggunakan dipstick maupun secara mikroskopis. Urin dikatakan leukosituria jika secara mikroskopis didapatkan >10 leukosit per mm<sup>3</sup> atau terdapat >5 leukosit per lapang pandang.<sup>2</sup> Pada hasil pemeriksaan penurunan leukosituria secara statistik terdapat perbedaan bermakna antara penggunaan antibiotik tunggal sefalosporin generasi ke-3 dibandingkan kombinasi cefotaxime dengan ampisilin ( $p < 0,05$ ). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Tori (2003) dengan subjek N=91 pasien infeksi saluran kemih yang mendapatkan terapi antibiotik amoksisilin 53 kasus (58,2 persen), asam pipemidinat 22 kasus (24,2 persen), asam nalidiksinat 5 kasus (5,5 persen), siprofloksasin 7 kasus (7,7 persen) dan ofloksasin 4 kasus (4,4 persen) untuk menguji perbedaan hasil efektivitas kelima antibiotik dalam menurunkan leukosituria diperoleh  $p > 0,05$  disimpulkan bahwa efektivitas dari kelima antibiotik tidak berbeda secara statistik dalam penurunan leukosituria.<sup>15</sup> Pada hasil pemeriksaan penurunan leukosit esterase secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara penggunaan antibiotik tunggal sefalosporin generasi ke-3 dibandingkan kombinasi cefotaxime dengan ampisilin terhadap penurunan urin leukosit esterase ( $p > 0,05$ ). Pemeriksaan dengan stik urin dapat mendeteksi adanya leukosit esterase, enzim yang terdapat di dalam leukosit neutrofil, yang menggambarkan banyaknya leukosit dalam urin.<sup>4</sup>

**Tabel 6.** Perbedaan efektivitas antibiotik tunggal sefalosporin generasi ke-3 (n=36) dibanding kombinasi cefotaxime dengan ampisilin (n=37) terhadap lama rawat inap pasien ISK anak di RS PKU Muhammadiyah Bantul (analisis statistik *Mann-Whitney*).

Lama rawat inap	Terapi antibiotik		<i>P</i>
	Sefalosporin gen-3	Cefotaxime + Ampisilin	
<i>Mean±SD</i>	3,50±0,910	3,41±1,040	0,350
<i>Median</i>	3,00	3,00	
<i>Range</i>	4	5	

Berdasarkan tabel 6 hasil analisis *Mann-Whitney* dengan nilai  $p > 0,350$  ( $p > 0,05$ ) hal ini secara statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara penggunaan antibiotik tunggal sefalosporin generasi ke-3 dibanding kombinasi cefotaxime dengan ampisilin terhadap hasil lama rawat inap pada pasien ISK anak di RS PKU Muhammadiyah Bantul. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Aviv (2012), menunjukkan bahwa lama perawatan ISK menggunakan terapi antibiotik golongan sefalosporin 4,57±2,07 hari, dan lama perawatan menggunakan antibiotik golongan kuinolon 3,95±1,51 hari. Kedua kelompok menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dengan uji statistik *Mann-Whitney* ( $p > 0,05$ ).<sup>9</sup>

Keterbatasan pada penelitian ini dimana subjek ISK dianggap sama dari segi tingkat keparahannya (*mild, moderate, severe*) sehingga berpengaruh terhadap pemberian golongan antibiotik, dan menjadikan sampel antibiotik yang diambil hanya dua golongan.

## SIMPULAN

Perbandingan luaran terapi penurunan suhu badan, bakteriuria, leukosit esterase, dan lama rawat inap tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p>0,05$ ) pada luaran terapi leukosituria terjadi perbedaan bermakna ( $p<0,05$ ).

## UCAPAN TERIMA KASIH

Segenap relawan pasien infeksi saluran kemih yang telah bersedia untuk diteliti dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdollah, IMD, George A, Richard, MD, Gainesville, Florida, JMD, et al. Double-Blind, Multicenter, Comparative Study of the Safety and Efficacy of Cefixime versus Amoxicillin in the Treatment of Acute Urinary Tract Infections in Adult Patients, New York The American Journal of Medicine.1998;85(3):18-19.
- Basuki, PB. Dasar-dasar Urologi, CV. Sagung seto, Jakarta, pp. 25-29; 2012.
- Herawati MH, Ghani L. Hubungan Faktor Determinasi dengan Kejadian Tifoid di Indonesia Tahun 2007. Media Peneliti dan Pengembangan Kesehatan. 2009; 165-173.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia. Konsensus Infeksi Saluran Kemih Pada Anak. Jakarta: IDAI; 2011.
- Kolawole AS, Kandaki OYT, Babatunde SK. Prevalence of Urinary Tract Infection (UTI) Among Patient attending Dalhatu Araf Specialist Hospital, Lafia, Nasawara State Nigeria, International Journal of Medicine and Medical Sciences. 2009; 165-167.
- Ketut SN. Analisis Implementasi Kebijakan Penggunaan Antibiotik Rasional Untuk Mencegah Resistensi Antibiotik di RSP Sanglah Denpasar: Studi Kasus Infeksi Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus, Jurnal ARSI, Bali. 2009; 43.
- Montini G, Toffolo A, Zuccheta P, et al. Antibiotik Treatment for Pyelonephritis in Children : Multicenter Randomized Controlled Non-Inferiority Trial. BMJ. 2007; pp. 386-388.
- Nguyen HT. Bacterial of The Genitourinary Tract. Smith's General Urology 17th ed. Newyork: McGraw Hill Companies. 2008; 5-193
- Putry AA. Efektivitas terapi antibiotik pada pasien rawat inap penderita infeksi saluran kemih di rsd dr. Soebandi jember periode januari-desember 2014. (Skripsi), Jember; 2015.
- Raszka WV, Khan O. Pyelonefritis. Pediatrics in Review. 2003; 9-364.
- Refdanita, Maksum, R, Nurgani A, et al. Faktor yang Mempengaruhi ketidaksesuaian Penggunaan antibiotik dengan uji Kepekaan di Ruang Intensif Rumah Sakit Fatmawati Jakarta Tahun 2001-2002, Makara Kesehatan. 2004;(8): 21-26.
- Rai GK, Upreti HC, Rai SK, et al. Causative Agents of Urinary Tract Infections in Children and Their Antibiotik Sensitivity Pattern: A Hospital Based Study. Nepal Med Coll J. 2008;10(2); 86-90.
- Shaikh N, Morone EN, Bost EJ, Farrell HM. Prevalence of Urinary Tract Infection in Childhood A.Meta-Analysis. The Pediatrics infections Desiase Journal. 2008;27; Nomor 4.
- Sultang A. Evaluasi Outcome Terapi dan Lama Rawat Inap Antibiotik Golongan Sefalosporin Generasi Ke-3 Terhadap Infeksi Saluran Kemih Anak. (Tesis). Yogyakarta: Universitas Ahmad Dahlan; 2017.
- Tori. Evaluasi penggunaan antibiotik pada penderita diduga infeksi saluran kemih di- unit rawat jalan RSK Ngesti Waluyo Parakan periode Januari 2001-Juni 2002. (Tesis). Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2003.
- Widyati. Praktik Farmasi Klinik: Fokus Pada Pharmaceutical Care. Surabaya: Brilian Internasional; 2016.