

TERAPI INFEKSI SALURAN KEMIH*

Dedi Rachmadi
Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK. UNPAD
RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung

Pendahuluan

Penanganan Infeksi saluran kemih (ISK) pada anak yang dilakukan lebih awal dan tepat akan dapat mencegah terjadinya kerusakan ginjal lebih lanjut. Sampai saat ini masih belum ada keseragaman dalam penanganan ISK pada anak, dan masih terdapat beberapa hal yang masih kontroversi. Beberapa protokol penanganan ISK telah dibuat berdasarkan hasil penelitian multisenter berupa uji klinis dan meta-analisis, meskipun terdapat beberapa perbedaan tetapi protokol-protokol penanganan ini saling melengkapi.

American Academy of Pediatrics (AAP) tahun 1999 membuat suatu rekomendasi tentang diagnosis, pengobatan, dan evaluasi awal untuk anak usia 2 bulan-2 tahun yang menderita demam karena ISK. Ada sebelas rekomendasi yang diajukan yang dapat digunakan sebagai parameter praktis dalam menangani kasus tersebut. Lima rekomendasi yang berkaitan dengan diagnosis, 5 rekomendasi yang berhubungan dengan terapi dan 1 rekomendasi untuk evaluasi. Rekomendasi ini dibuat pada kelompok bayi dan anak yang lebih muda, kelompok usia ini mempunyai kekhawatiran khusus, karena ISK pada kelompok ini sekitar 5% dengan gejala klinis yang sedikit selain panas dan memunyai potensi yang lebih tinggi untuk terjadinya kerusakan parenkhim ginjal dibandingkan dengan kelompok umur yang lebih tua.¹ *Child Health Network* (CHN) Toronto tahun 2002 membuat *practice guideline* penanganan ISK pada anak yang berisi rekomendasi penanganan ISK pada anak secara praktis.² WHO melalui *Department of Child and Adolescent Health and Development* tahun 2005 mempublikasikan penanganan ISK pada bayi dan anak untuk negara berkembang dalam kaitannya dengan *Integrated Management of Childhood Illness* (IMCI).³ Protokol penanganan ISK yang paling ahir dikeluarkan oleh *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) tahun 2007.⁴ Rekomendasi dalam protokol tersebut bukan merupakan standar eksklusif yang harus dilaksanakan secara penuh, tetapi dapat dibuat variasi berdasarkan lingkungan individu dan disesuaikan dengan keadaan setempat.

Pengobatan ISK Fase Akut

Pemberian antibiotik secara konvensional pada anak dengan pielonefritis akut/ ISK atas di beberapa negara dengan pemberian antibiotik selama 7-14 hari, di Inggris lamanya pemberian antibiotik 7-10 hari. Secara teoritis keuntungan pemberian antibiotik lebih singkat pada anak dengan keadaan umum baik, adalah efek samping obat lebih sedikit dan mengurangi terjadi resistensi kuman terhadap obat tersebut. Penelitian lamanya pemberian antibiotik yang optimal untuk pielonefritis akut/ ISK atas dianggap belum cukup untuk membuat rekomendasi lamanya pemberian antibiotik. Tidak ada perbedaan dalam *outcome* anak dengan sistitis/ISK bawah yang diobati dengan antibiotik jangka pendek dibandingkan dengan yang diobati dengan jangka panjang.⁴ Oleh karena itu digunakan pengobatan jangka pendek pada anak dengan sistitis/ ISK

*Dipresentasikan pada SINAS Nefrologi XI, neonatologi dan infeksi tropis Ilmu Kesehatan Anak. Bali 3-6 Desember 2009.

bawah. Pemilihan antibiotik trimethoprim, nitrofurantoin, generasi pertama sefalosporin, atau amoxicillin yang diberikan secara peroral harus didukung oleh bukti hasil penelitian. Begitu pula pemberian parenteral co-amoxiclav atau sefalosporin generasi ke 3 seperti sefotaksim atau seftriakson harus didukung oleh bukti penelitian.

Penelitian dari 28 unit pediatrik di Itali yang melibatkan 502 anak berumur 1 bulan-7 tahun dengan pielonefritis akut episode pertama, memberikan co-amoxiclav peroral (50 mg/kg/hari dalam 3 dosis) selama 10 hari dibandingkan dengan seftriakson parenteral (50 mg/kg/hari dosis tunggal) selama 3 hari, dilanjutkan dengan pemberian co-amoxiclav peroral (50 mg/kg/hari dalam 3 dosis selama 7 hari). Hasil penelitian menunjukkan pemberian antibiotik peroral sama efektifnya dengan pemberian antibiotik parenteral yang dilanjutkan dengan pemberian peroral pada penanganan pielonefritis akut episode pertama.⁵

Rekomendasi standar pengobatan febris karena ISK pada anak 0-24 bulan dengan pemberian antibiotik intravena. Tersedianya antibiotik peroral yang poten (sefalosporin generasi ke 3) diharapkan dapat mengurangi biaya dan risiko infeksi nosokomial pada pengobatan ISK pada anak 0-24 bulan. Penelitian multisenter, *randomized clinical trial* untuk menilai efektifitas pemberian antibiotik oral (cefixime) dibandingkan dengan pemberian inisial antibiotik intravena (cefotaxime selama 3 hari, dilanjutkan dengan pemberian cefixime peroral sampai 14 hari), pada 306 anak yang berumur 1-24 bulan dengan demam dan ISK. Hasil penelitian menunjukkan bahwa cefixime peroral dapat direkomendasikan sebagai terapi yang aman dan efektif pada anak yang menderita demam dan ISK. Pemakaian cefixime peroral akan mengurangi biaya pengobatan.⁶

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) merekomendasikan untuk penanganan ISK fase akut, sebagai berikut:⁴

1. Bayi < 3 bulan dengan kemungkinan ISK harus dirujuk segera ke dokter spesialis anak, pengobatan harus dengan pemberian antibiotik parenteral.
2. Bayi \geq 3 bulan dengan pielonefritis akut/ISK atas:
 - Pertimbangkan untuk dirujuk ke rumah sakit
 - Pengobatan dengan antibiotik oral 7-10 hari, dengan antibiotik yang resistensinya masih rendah berdasarkan pola resistensi kuman, seperti sefalosporin atau ko-amoxiclav
 - Jika antibiotik peroral tidak dapat digunakan, diberikan antibiotik secara parenteral, seperti sefotaksim, atau seftriakson selama 2-4 hari dilanjutkan dengan pemberian peroral sampai total 10 hari pemberian.
3. Bayi \geq 3 bulan dengan sistitis/ ISK bawah:
 - Diberikan antibiotik oral selama 3 hari, pemilihan antibiotik harus berdasarkan hasil pola resistensi kuman laboratorium mikrobiologi setempat. Bila tidak ada dapat dipakai trimetoprim, nitrofurantoin, sefalosporin, atau amoksisilin.
 - Bila dalam 24-48 jam belum ada perbaikan klinis harus dinilai kembali, dilakukan pemeriksaan kultur urin untuk melihat pertumbuhan bakteri dan kepekaan terhadap obat.

American Academy of Pediatrics memberikan rekomendasi bagi anak usia 2 bulan-2 tahun dengan suspek ISK yang dinilai keadaannya toksik, dehidrasi, atau tidak dapat minum, maka harus diberikan antibiotik parenteral dan dirawat.¹ Tujuan pengobatan dari ISK akut adalah mengeliminasi keadaan akut, mencegah terjadinya urosepsis, dan mengurangi kemungkinan terjadinya kerusakan parenkhim ginjal dengan memberikan antibiotik parenteral (Tabel 1) sampai terjadi perbaikan secara klinis dan dapat menerima peroral.¹

Tabel 1

Some Antimicrobials for Parenteral Treatment of UTI

Antimicrobial	Daily Dosage
Ceftriaxone	75 mg/kg every 24 h
Cefotaxime	150 mg/kg/d divided every 6 h
Ceftazidime	150 mg/kg/d divided every 6 h
Cefazolin	50 mg/kg/d divided every 8 h
Gentamicin	7.5 mg/kg/d divided every 8 h
Tobramycin	5 mg/kg/d divided every 8 h
Ticarcillin	300 mg/kg/d divided every 6 h
Ampicillin	100 mg/kg/d divided every 6 h

Umumnya perbaikan secara klinis dicapai 24-48 jam setelah pemberian antibiotik parenteral, kemudian dilanjutkan dengan pemberian antibiotik peroral (Tabel 2) sampai selama 7-14 hari pengobatan.¹

Tabel 2

Some Antimicrobials for Oral Treatment of UTI

Antimicrobial	Dosage
Amoxicillin	20-40 mg/kg/d in 3 doses
Sulfonamide	
TMP in combination with SMX	6-12 mg TMP, 30-60 mg SMX per kg per d in 2 doses
Sulfisoxazole	120-150 mg/kg/d in 4 doses
Cephalosporin	
Cefixime	8 mg/kg/d in 2 doses
Cefpodixime	10 mg/kg/d in 2 doses
Cefprozil	30 mg/kg/d in 2 doses
Cephalexin	50-100 mg/kg/d in 4 doses
Loracarbef	15-30 mg/kg/d in 2 doses

Sedangkan untuk anak 2 bulan-2 tahun yang tidak tampak sakit, tetapi hasil kultur urin menyatakan positif ISK, maka pengobatan antibiotik dimulai dengan parenteral atau peroral. Timbulnya resistensi kuman E.Coli terhadap ampisilin menyebabkan ampisilin dan amoxicillin kurang efektif dari obat yang lainnya. Obat yang diekskresikan ke dalam urin tetapi tidak mencapai kadar terapi di dalam darah, seperti nalidixic acid atau nitrofurantoin tidak digunakan untuk pengobatan ISK anak pada kelompok ini.¹

ISK simpleks umumnya memberikan respon dengan pemberian amoxisilin, sulfonamide, trimetoprim-sulfametoksazol, atau sefalosforin. Pemberian parenteral harus dipertimbangkan pada anak yang toksik, muntah, dehidrasi, ataupun yang mempunyai kelainan pada sistem

saluran kemih.⁷ Penelitian Craig dan Hodson mendapatkan bahwa pemberian antibiotik oral untuk pengobatan pielonefritis akut sama efektifnya dengan pemberian antibiotik parenteral.⁸

Laporan resistensi antibiotik pada pengobatan patogen E.Coli, yaitu untuk ampisilin (39-45%), trimetoprim-sulfametoksazol (14-31%), nitrofurantoin (1,8-16%) dan fluoroquinolon (0,7-10%).⁵ Laporan hasil penelitian dari Israel dan Inggris pada ISK komunitas menunjukkan penurunan secara umum dari sensitivitas antibiotik oral termasuk terhadap kotrimoksazol dan sefaleksin.^{9,10}

Rekomendasi secara umum untuk pengobatan ISK simpleks dengan antibiotik peroral selama 7 hari, tetapi laporan penelitian pemberian antibiotik peroral pada ISK simpleks dengan waktu yang lebih singkat (3-4 hari) ternyata sama efektifnya dengan pemberian selama 7 hari. Pada tahun 2002 dilakukan 2 *systematic reviews of RCT* membandingkan pemberian antibiotik oral jangka pendek dengan standar pemberian antibiotik pada pengobatan ISK simpleks pada anak,^{11,12} menyimpulkan sama efektif dalam pengobatan ISK bawah, tetapi pada pemberian antibiotik standar lebih sedikit dalam hal kegagalan pengobatan dan tanpa ada hubungannya dengan kejadian reinfeksi.

Kebanyakan penelitian di negara berkembang mendapatkan kuman uropatogen sudah banyak yang resisten terhadap antibiotik, termasuk ampisilin, kotrimoksazol, dan chloramfenicol. Pola resistensi kuman terhadap antibiotik tergantung data lokal sebagai hasil dari pemeriksaan laboratorium mikrobiologi setempat, bila tidak ada dapat digunakan profil kepekaan kuman dari Kanada tahun 2000 (Tabel 3) dan sebagai perbandingan pola sensitivitas kuman dari Afrika dalam Tabel 4 dibawah ini:

Tabel 3 Profil Kepekaan Kuman Terhadap Antibiotik²

Antibiotic/ Organism	n	% Susceptibility										
		Amp	Keflex	ceftriax	ceftaz	TMP SMX	cipro	nitrofu r	gent	tobra	amik	vanco
E. coli	330	48	95	100		69	99	99	99	99	100	
Klebsiella pneumoniae	22	0	96	100		82	100	60	100	100	100	
Proteus mirabilis	22	91	100	100		91	100	0	96	96	100	
Enterococcus spp.	14	100	0					100				100
Pseudomonas aeruginosa	10				90	90	90	0	100	100	100	

Tabel 4 Penelitian Sensitivitas Kuman Terhadap Antibiotik³

	Wammanda (2002) hospital based study <i>E. Coli</i>	Jeena (1995) hospital- based study All organisms	Jeena (1996) PHC based study All organisms	Musa-Aisen (2003) hospital-based study <i>E. Coli</i>
Antibiotic	Gram negative organisms sensitivity to antibiotic			
Ampicillin	15%	14%	7%	13%
Cotrimoxazole	16.7%	42%	28%	40%
Amoxycillin-clavulanic acid	60%	94%	96%	80%
Gentamicin	80%	-	100%	80%
Nalidixic acid	-	100%	100%	-
Amikacin	-	100%	-	-
Cephalexin	-	91%	96%	-
Sulphamethoxazole	-	-	14%	-
Trimethoprim	-	-	21%	-
Chloramphenicol	33%	-	-	20%
Ciprofloxacin	-	-	-	80%
Ceftazidime	-	-	-	27%
Erythromycin	-	-	-	0%
Azithromycin	-	-	-	40%
Ceftriaxone	-	-	-	67%

Pengobatan Antibiotik Profilaksis Infeksi Saluran Kemih

Beetz melaporkan hasil penelaahan kepustakaan sampai tahun 2006, walaupun strategi pemberian antibiotik untuk pencegahan ISK berulang tidak lagi diterima oleh umum, namun ISK berulang dengan atau tanpa refluks tetap menjadi alasan paling sering pemberian antibiotik profilaksis jangka panjang pada bayi dan anak.¹³ Beberapa jenis antibiotik profilaksis yang dapat digunakan pada anak terdapat dalam tabel dibawah ini:¹

Some Antimicrobials for Prophylaxis of UTI

Antimicrobial	Dosage
TMP in combination with SMX	2 mg of TMP, 10 mg of SMX per kg as single bedtime dose or 5 mg of TMP, 25 mg of SMX per kg twice per week
Nitrofurantoin	1-2 mg/kg as single daily dose
Sulfisoxazole	10-20 mg/kg divided every 12 h
Nalidixic acid	30 mg/kg divided every 12 h
Methenamine mandelate	75 mg/kg divided every 12 h

Hasil penelaahan dari Cochrane database menyimpulkan bahwa hanya sedikit penelitian dengan kualitas yang rendah dan memberikan bukti yang kurang dipercaya mengenai efektifitas pemberian antibiotik dalam pencegahan ISK berulang. Penelitian Garin dkk menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik profilaksis untuk mengurangi frekuensi ISK berulang tidak saja inefektif tetapi juga berbahaya. Selain itu, pemberian antibiotik profilaksis jangka panjang juga tidak efektif dalam mengurangi perkembangan parut ginjal selanjutnya.¹⁴

Roussey-Kesler dkk mempublikasikan suatu penelitian prospektif, acak mengenai penggunaan antibiotik profilaksis trimetoprim-sulfametoksazol dan tanpa penggunaan obat antibiotik, untuk pencegahan ISK berulang pada 225 anak berusia 1 bulan-3 tahun dengan VUR tingkat I sampai III, dipantau selama 18 bulan. Hasilnya tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna ISK berulang pada ke dua kelompok tersebut.¹⁵

Penelitian multisenter Pennesi dkk secara acak dan terkontrol menunjukkan tidak ada perbedaan dalam risiko terjadinya pielonefritis antara kelompok dengan intervensi (trimetoprim-sulfametoksazol) dan kontrol (tanpa pengobatan) pada 100 anak selama pengamatan 4 tahun. Penderita berusia lebih muda dari 30 bulan dan memiliki VUR tingkat II,III,atau IV yang didiagnosa setelah terjadinya episode pertama pielonefritis akut, pada ahir pengamatan terjadinya parut ginjal pada anak dengan dan tanpa antibiotik profilaksis adalah sama.¹⁶

Montini dkk melakukan suatu penelitian multisenter, acak dan terkontrol dari penggunaan antibiotik profilaksis pada ISK dengan febris yang pertama kali dengan maksud untuk mengurangi kejadian rekurensi ISK pada anak setelah serangan pertama. Sebanyak 338 anak berusia 2 bulan-7 tahun , 309 diantaranya pielonefritis yang dikonfirmasi dengan skan DMSA, 210 tidak ditemukan refluks, dan 128 mempunyai refluks tingkat I-III. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara terjadinya ISK berulang atau terjadinya parut ginjal setelah pengamatan 12 bulan. Menurut penelitian ini penggunaan antibiotik profilaksis pada populasi ini tidak diperlukan.¹⁷ Data hasil penelitian tersebut terdapat dalam gambar dibawah ini:

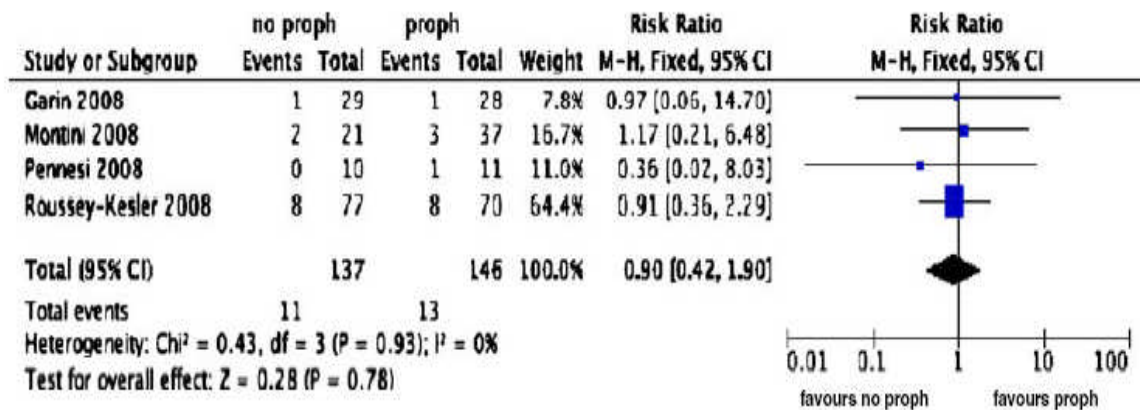


Fig. 1 Meta-analysis of recurrence of febrile UTIs during 1 year of follow-up in children with grade II reflux (*proph* prophylaxis)

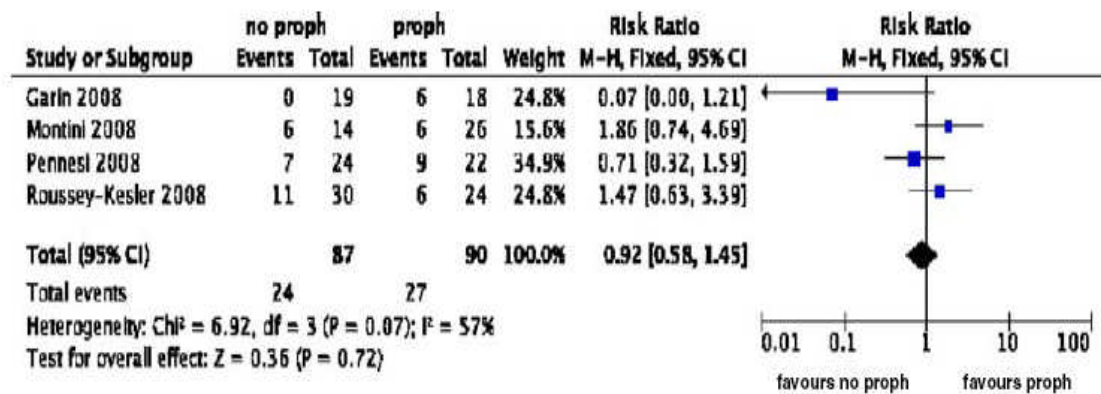


Fig. 2 Meta-analysis of recurrence of febrile UTIs during 1 year of follow-up in children with grade III reflux (*proph* prophylaxis)

Kesimpulan

- Pemberian antibiotik harus berdasarkan pola resistensi kuman hasil pemeriksaan laboratorium mikrobiologi setempat, bila tidak ada dapat digunakan pola kepekaan kuman hasil pemeriksaan dari tempat lain.
- Untuk pengobatan ISK simpleks diberikan antibiotik peroral, pemberian antibiotik peroral dalam waktu 3-4 hari sama efektifnya dengan pemberian selama 7 hari.
- Penderita ISK yang dinilai keadaannya toksik, dehidrasi, atau tidak dapat diberikan antibiotik peroral, maka harus diberikan antibiotik parenteral.
- Penderita ISK yang mendapat pengobatan awal dengan antibiotik parenteral, setelah terjadi perbaikan klinis dalam waktu 24-48 jam, kemudian dilanjutkan dengan pemberian antibiotik peroral sampai total pengobatan 7-14 hari.
- Profilaksis antibiotik tidak diindikasikan untuk anak setelah ISK dengan demam pertama kali baik dengan atau tanpa VUR tingkat I atau II dengan alasan: (1) hasil meta-analisis data yang dipublikasikan tidak mendapatkan adanya keuntungan; (2) didapatkan adanya risiko terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik; (3) frekuensi reinfeksi ISK rendah

- Profilaksis antibiotik untuk anak setelah ISK dengan VUR tingkat yang lebih tinggi (tingkat III-V) tidak ada kesimpulan pasti. Alasan ketidak pastian ini adalah: (1) terjadinya reinfeksi ISK lebih tinggi pada VUR tingkat III dibandingkan dengan tingkat 0, I, dan II ; (2) hasil penelitian meta-analisis tidak menunjukkan adanya keuntungan yang signifikan; (3) jumlah subjek penelitian tidak ada yang mencukupi.

KEPUSTAKAAN

1. American academy of pediatrics, Committee on quality improvement, Subcommittee on urinary tract infection. Practice parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 1999;103:843-52.
2. CHN guideline. Management of urinary tract infections in children. 2002.
3. WHO. Urinary tract infections in infants and children in developing countries in the context of IMCI. Department of child and adolescent health and development. 2005.
4. National institute for health and clinical excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment, and long-term management (diunduh 31 Maret 2008). Tersedia dari: www.nice.org.uk/cg054.
5. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomized controlled non-inferiority trial. *BMJ*. 2007;335(7616):386
6. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*. 1999;104:79-86.
7. Riccabona M. Urinary tract infections in children. *Current Opinion in Urology*. 2003;13: 59-62.
8. Craig J and Hodson E. Treatment of acute pyelonephritis in children. *British Medical Journal* 2004; 328:179-180.
9. Ladhani S and Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Archives of Diseases of Childhood*. 2003;88: 444-5.
10. Prais D, Straussberg R. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arc Dis Child*. 2003; 88:215-8.
11. Keren R and Chan E. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children. *Pediatrics*. 2002;109(5).
12. Michael M, Hodson E. Short compared with standard duration of antibiotic treatment for urinary tract infection: a systematic review of randomized controlled trials. *Archives of Diseases of Childhood*. 2002;87:118-23.
13. Beetz R. May we go on with antibacterial prophylaxis for urinary tract infections? *Pediatr Nephrol*. 2006;21:5-13.
14. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006;117:626-32.
15. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low-grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol*. 2008;179:674-9

16. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A; North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;121:e1489–e1494.
17. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008;122:1064–71.