

BAB 1 PROPOSAL.docx

by Turnitin Turnitin

Submission date: 09-Aug-2024 08:04PM (UTC+1000)

Submission ID: 2428430258

File name: BAB_1_PROPOSAL.docx (451.65K)

Word count: 10622

Character count: 67699

21
**POLA PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN DEWASA DENGAN INFEKSI
SALURAN KEMIH DI PUSKESMAS KECAMATAN TANJUNG PRIOK**

TAHUN 2024



DISUSUN OLEH :

VEBY PUTRI RAMADANA

NIM : 22070100163

52
**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN DAN
KESEHATAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA TAHUN 2024**

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

⁴³ Menurut *National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse* (NKUDIC), infeksi saluran kemih adalah penyakit infeksi tertinggi kedua setelah infeksi sistem pernafasan di tahun 2023 dan dilaporkan terdapat sebanyak 8,3 juta kasus pertahun. (Rafiki Ritonga, 2024)

⁹ Infeksi saluran kemih (ISK) adalah penyakit urologi yang paling menonjol pada pria dan wanita, dan merupakan salah satu infeksi paling umum di layanan kesehatan primer. Diperkirakan hampir setengah dari pasien infeksi saluran kemih pergi ke klinik perawatan primer dan sisanya ke unit gawat darurat. Infeksi saluran kemih pada pasien rawat jalan dan rawat inap dapat disebabkan oleh organisme, seperti *Escherichia coli*. Patogen lain yang terlibat dengan ISK adalah *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, dan *Pseudomonas spp.* (Sánchez et al., 2023)

Infeksi saluran kemih menyebabkan morbiditas jangka pendek seperti demam, disuria, dan nyeri panggul, dan juga dapat menyebabkan cedera ginjal jangka panjang, seperti jaringan parut ginjal permanen. (Simões e Silva et al., 2020)

⁴⁵ Infeksi saluran kemih (ISK) adalah salah satu penyebab paling umum pemberian antibiotik di layanan kesehatan primer. Diagnosis ditegakkan berdasarkan adanya gejala klinis yang dikombinasikan dengan hasil pemeriksaan laboratorium. Terapi antibiotik adalah pendekatan utama pengobatan ISK, namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa terapi pada ISK mungkin kurang optimal, sehingga berpotensi menyebabkan kegagalan terapi dan peningkatan resistensi bakteri. (Sánchez et al., 2023)

²⁰ Untuk infeksi bakteri yang umum, termasuk infeksi saluran kemih tingginya tingkat resistensi terhadap antibiotik yang sering digunakan untuk mengobati infeksi ini telah diamati di seluruh dunia, yang menunjukkan bahwa kita kehabisan antibiotik yang efektif. Misalnya, tingkat resistensi terhadap ciprofloxacin, antibiotik yang biasa digunakan untuk mengobati infeksi saluran kemih, bervariasi dari 8,4% hingga 92,9% untuk *Escherichia coli* dan dari 4,1% hingga 79,4% untuk *Klebsiella pneumoniae*. (World Health Organization, 2023)

Antibiotik yang paling sering diresepkan adalah antibiotik alternatif (disebut juga antibiotik lini kedua), seperti ciprofloxacin (50,39%) dan sefalekssin (23,55%). Hasil penelitian kami menunjukkan tingkat resep yang sesuai sebesar 56,02%. Antibiotik yang direkomendasikan seperti nitrofurantoin dan fosfomicin untuk ISK kurang dimanfaatkan. Kemungkinan persepsian antibiotik yang tidak tepat adalah 15,72 kali lebih tinggi pada layanan tingkat pertama

dibandingkan dengan layanan tingkat kedua. Strategi yang efektif diperlukan untuk meningkatkan diagnosis dan pengobatan ISK. (Sánchez et al., 2023)

¹⁶ Penggunaan antibiotik yang tepat dan rasional penting diterapkan untuk mencegah terjadinya resistensi antibiotik. Hasil penelitian *antimicrobial resistance* in Indonesia (AMRIN-Study) terbukti bahwa dari 2.494 individu menyebar di seluruh Indonesia, 43% *E. coli* resisten terhadap berbagai jenis antibiotik. Antibiotik yang sudah resisten adalah ampisilin (34%), kotrimoksazol (29%) dan kloramfenikol (25%). Antibiotik yang digunakan perlu dipilih dengan memperhatikan pola resistensi dan riwayat penggunaan antibiotik pasien. (Rafiki Ritonga, 2024)

⁶¹ Pada pasien di RSUD Ciracas Jakarta Timur tahun 2018-2019 antibiotik yang paling banyak digunakan adalah antibiotik cefixime yaitu 52,2%. Golongan sealosporin yang digunakan adalah golongan sefalosporin generasi ke tiga yaitu cefixime. Cefixime dipilih karena memiliki spektrum luas, juga memiliki efektivitas terhadap gram negatif, berkerja dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri. (Intan Permata Sari, dkk, 2022)

⁶⁰ Pada penelitian ini, pasien yang memenuhi kriteria inklusi adalah pasien perempuan dengan usia dominan pada umur 18 - 25 tahun yaitu 51 (57,9%). Hal ini terjadi kemungkinan besar dikarenakan aktifitas seksual yang tidak bersih, sering menjadi penyebab masuknya bakteri ke dalam saluran kemih. (Intan Permata Sari, dkk, 2022)

Dapat dilihat dari jumlah presentasi sebesar 100%, hal ini dilihat dari pemilihan obat dengan tepat berdasarkan diagnosis, kondisi pasien, dan spektum mikroorganisme penyebab infeksi. hal ini selaras dengan penelitian sebelumnya, untuk penggunaan ketepatan antibiotik terdapat 47 (100%) pasien tepat dalam penggunaan antibiotik (Mantu et al., 2015 dalam Intan Permata Sari, dkk, 2022).

⁶⁴ Berdasarkan data tersebut, maka peneliti tertarik untuk melakukan ⁴¹ penelitian dengan judul “Pola Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Dewasa dengan Penyakit Infeksi Saluran Kemih di Puskesmas Kecamatan Tanjung Priok Tahun 2024”

⁴⁹ II. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang yang didapat dikemukakan rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “bagaimana pola penggunaan antibiotik pada pasien dewasa dengan infeksi saluran kemih di Puskesmas Kecamatan Tanjung Priok pada tahun 2024”

III. Tujuan

30

Tujuan Umum

Mengetahui pola penggunaan antibiotik pada pasien dewasa penyakit infeksi saluran kemih di Puskesmas Kecamatan Tanjung Priok pada tahun 2024

Tujuan Khusus

1. Mengetahui demografi pada pasien dewasa dengan infeksi saluran kemih.
2. Mengetahui variasi jenis antibiotik yang digunakan oleh pasien dewasa dengan infeksi saluran kemih
3. Mengetahui pola penggunaan antibiotik pada pasien dewasa dengan infeksi saluran kemih.

65

IV. Manfaat Penelitian

Bagi Responden

Hasil penelitian ini dapat meningkatkan motivasi pasien dewasa yang mengalami penyakit infeksi saluran kemih di Puskesmas Kecamatan Tanjung Priok agar lebih teratur dalam penggunaan antibiotik

Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini dapat menambah wawasan, pengalaman, dan pengetahuan peneliti dalam melakukan suatu penelitian tentang pola penggunaan antibiotik pada pasien dewasa yang mengalami penyakit infeksi saluran kemih di Puskesmas Kecamatan Tanjung Priok pada tahun 2024

46

Bagi Tenaga Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi masukan yang berarti bagi tenaga kesehatan agar bisa membantu meningkatkan kualitas kesehatan pasien dewasa yang mengalami infeksi saluran kemih di Puskesmas Kecamatan Tanjung Priok pada tahun 2024

V. Ruang Lingkup

Penelitian ini meneliti tentang pola penggunaan antibiotik pada pasien dewasa yang mengalami penyakit infeksi saluran kemih di Puskesmas Kecamatan Tanjung Priok pada tahun 2024. Responden dalam penelitian ini adalah pasien dewasa dalam pengobatan dengan diagnosis infeksi saluran kemih di Puskesmas Tanjung Priok. Penelitian ini akan dimulai pada bulan.....sampai bulan tahun.....

TINJAUAN PUSTAKA

Infeksi Saluran Kemih**1.1 Definisi**

Infeksi saluran kemih (ISK) adalah peradangan bakterial saluran kemih mulai dari korteks renalis sampai meatus uretra disertai adanya kolonisasi mikroba di urin. (Tjokroprawiro, n.d.)

1.2 Epidemiologi

Epidemiologi ISK terbagi dalam kelompok nosokomial dan kelompok masyarakat (*community acquired*) dimana gejalanya dapat berupa asimtomatik maupun simtomatik. Di Amerika dan Eropa ISK nosokomial menempati urutan pertama dan 95% disebabkan karena penggunaan kateter. (Tjokroprawiro, n.d.)

Infeksi saluran kemih (ISK) adalah istilah umum untuk menggambarkan adanya kolonisasi mikroba dalam urine dan pada struktur traktus urinarius mulai dari ginjal sampai uretra juga di sekitarnya seperti fascia, perinefrik, prostat dan epididimis. Kejadian Isk dapat dijumpai mulai neonatus sampai usia geriatri. Data di Amerika Serikat pada tahun 2011 melaporkan lebih dari 250.000 kasus pielonefritis akut tiap tahunnya. Isk akibat kuman gram negatif merupakan penyebab utama sepsis pada penderita yang menjalani rawat inap di rumah sakit. infeksi ini dikatakan berkomplikasi jika berisiko untuk timbul komplikasi yang komplis, serius ataupun kegagalan terapi. (Askandar, T., dkk. 2015)

Infeksi saluran kemih dapat mengenai laki-laki maupun perempuan. Pada neonatus 1-2%, laki-laki lebih sering dibanding perempuan. Pada anak dan remaja usia 5 – 18 tahun didapatkan prevalensi ISK 1,2% pada perempuan dan 0,03% pada laki-laki. Prevalensi meningkat pada perempuan sejalan dengan bertambahnya usia dan mencapai 10% pada usia lanjut. Aktivitas seks dan kehamilan meningkatkan risiko ISK pada perempuan. Diatas usia 60 tahun dijumpai lebih banyak laki-laki terkena ISK dibanding perempuan terutama jika disertai kelainan struktur maupun fungsi. (Tjokroprawiro, n.d.)

Faktor risiko terjadinya Isk dikaitkan dengan umur, gender (wanita lebih sering), aktivitas keseharian, penyakit yang mendasari, instrumentasi traktus urinarius dan adanya gangguan berkemih. Perjalanan klinis syndrome (Isk) bervariasi mulai bakteriuria asimtomatis (BAS) sampai sepsis (urosepsis) dan akut kidney injury (AKI). (Askandar, T., dkk. 2015)

1.2 Patogenesis dan Klasifikasi

Mikroorganisme patogen mencapai traktus urinarius dapat melalui penyebaran hematogen maupun jalur limfatik, namun sejumlah bukti klinis melaporkan penyebaran secara ascending dari uretra paling sering menyebabkan Isk, khususnya organisme yang berasal dari enterik (*E. coli* dan *enterobacteriaceae* lainnya). Hal inilah yang menjelaskan Isk lebih sering terjadi pada wanita daripada pria, selain itu kateterisasi kandung kemih atau instrumentasi juga berperan

penting. Inseri kateter kandung kemih di pasien rawat jalan berujung pada 1-2% kasus infeksi traktus urinarius. (Askandar, T., dkk. 2015)

Penyebaran infeksi hematogen sebagai penyebab Isk terbatas pada beberapa mikroba yang relatif jarang seperti *Staphylococcus aureus*, *candida sp.*, *salmonella Sp* dan *mycobacterium tuberculosis* yang menyebabkan infeksi primer di bagian lain dari tubuh. *Candida albicans* dapat menyebabkan Isk melalui jalur hematogenus maupun *ascending*. (Askandar, T., dkk. 2015)

Konsep virulensi bakteri dalam traktus urinarius menyimpulkan bahwa tidak semua spesies bakteri maupun menginduksi infeksi. Adanya mekanisme pertahanan tubuh alamiah yang terganggu (karena obstruksi atau kateterisasi), serta virulensi *strain* bakteri turut berperan. Konsep virulensi juga menyatakan bahwa beberapa strain bakteri tertentu dalam satu spesies memiliki keunikan serta faktor virulensi yang spesifik misalnya macam tipe tertentu yang memfasilitasi bakteri dari flora feses introitus vagina atau area periuretra hingga uretra, naik menuju kandung kemih, atau jarang juga menyebabkan organisme untuk sampai ginjal sehingga memicu inflamasi sistemik. (Askandar, T., dkk. 2015)

Sejauh ini Isk diklasifikasikan berdasarkan temuan klinis, data laboratorium, dan temuan mikrobiologis. Secara praktis, ISK telah dibagi menjadi ISK tanpa komplikasi dan dengan komplikasi, serta sepsis. Klasifikasi infeksi traktus urinarius didasarkan atas :

- a. level anatomis dari infeksi : uretra, uretritis (UR), kandung kemih, sistitis (CY), ginjal, pielonefritis (PN), aliran darah : sepsis (US)
- b. Derajat keparahan dari infeksi
- c. Faktor risiko yang mendasari
- d. Temuan mikrobiologis

(Askandar, T., dkk. 2015)

Menurut lokasi infeksi :

- a. ISK bawah : urethritus, sistitis, prostatitis
- b. ISK atas : pielonefritis

Menurut gejala :

- a. Bakteriuri Asimtomatis
- b. Bakteriuri Simptomatis

Menurut Komplikasi :

- a. ISK Sederhana (>wanita, tanpa faktor predisposisi)
- b. ISK Berkomplikasi (Pielonefritis, ada faktor predisposisi, kambuh)

(Tjokroprawiro, n.d.)

1.4 Etiologi

Penyebab ISK bisa bermacam – macam mikroorganisme, terbanyak adalah kuman gram negatif yang berasal dari saluran cerna. Kuman *E. Coli* (65%) masih merupakan kuman penyebab tersering terutama pada ISK sederhana. (Tjokroprawiro, n.d.)

6

Pada perempuan dengan kegiatan seksual aktif sering dijumpai kuman jenis *staphylococcus saprophyticus*. Pasien dengan ISK berulang atau rawat inap, frekuensi *E.Coli* berkurang menjadi 45% dan infeksi campuran meningkat. (Tjokroprawiro, n.d.)

6

Pada laki-laki lebih sering dijumpai jika ada kelainan fungsi atau struktur. Infeksi di rumah sakit atau pada pasien yang imunokompromis lebih sering ditemukan kuman gram negatif seperti *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus spp*, *Acinetobacter calcoaceticus*, dan *Branhamella catarrhalis*. (Tjokroprawiro, n.d.)

Kuman gram positif yang sering *Enterococcus faecans* dan *Staphylococcus epidermidis*. Infeksi jamur *Candida Albicans* juga dapat ditemukan. Infeksi silang di rumah sakit terutama akibat instrumentasi sering disebabkan oleh *Pseudomonas spp*, *Klebsiella*, *Serratia*. Infeksi pada batu saluran kemih oleh karena *Proteus spp*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, dan *S. saprophyticus*. (Tjokroprawiro, n.d.)

Tabel 1. Bakteri penyebab ISK (US National Nosocomial Infection Study on UTI pathogens 1980-1982) (Tjokroprawiro, n.d.)

Mikroorganisme	Masyarakat (%)	Nasokomial (%)
E. Coli	60-90	32
Klebsiella	10-20	13
Enterobakter		
Proteus	5-10	18
Pseudomonas	2-10	12
seruginosa	2-10	14
Enterococci	2-10	6
Staph. Epidermidis		
Staph. Aureus	1-2	-
Candida albicans	1-2	5
Lain-lain	?	10

15

1.5 Patogenesis

Masuknya mikroorganisme ke dalam saluran kencing dapat melalui :

- Penyebaran endogen yaitu kontak langsung dari tempat infeksi terdekat
- Hematogen
- Limfogen
- Eksogen

(Tjokroprawiro, n.d.)

2
Terjadi infeksi pada saluran kemih di pengaruhi oleh 3 faktor : Kemampuan koloni kuman membentuk adhesi dengan saluran kemih, afinitas tinggi saluran kemih, dan translokasi koloni kuman dalam saluran kemih.(Tjokroprawiro, n.d.)

1.6 Gejala Klinis

Gejala ISK bervariasi dan tumpang tindih meliputi

- a. Asimptomatik
- b. Disuria
- c. Polakisuria
- d. Urgensi
- e. Nyeri suprapubik
- f. Tenesmus
- g. Panas sampai menggigil
- h. Nyeri kosto vertebral
- i. Mual – muntah

(Tjokroprawiro, n.d.)

17
Tabel 2. Faktor – faktor predisposisi yang mempermudah terjadinya ISK

1. Bendungan aliran urin
 - a. Anomali kongenital
 - b. Batu saluran kemih
 - c. Oklusi ureter (sebagian atau total)
2. Refluks vesikoureter
3. Urin sisa dalam buli-buli karena
 - a. Neurogenic bladder
 - b. Striktur uretra
 - c. Hipertrofi prostat
4. Gangguan metabolik
 - a. Hiperkalsemia
 - b. Hipokalemia
 - c. Agammaglobulinemia
5. Instrumentasi
 - a. Kateter
 - b. Dilatasi uretra
 - c. Sistoskopi
6. Kehamilan
 - a. Faktor stasis dan bendungan
 - b. pH urin yang tinggi sehingga mempermudah pertumbuhan kuman
7. Diabetes mellitus

8. Hipertensi
 9. Ginjal polikistik
 10. Endapat obat intratubular
- (Tjokroprawiro, n.d.)

1.7 Diagnosis

Diagnosis ISK dapat di tegakkan melalui :

1. Urinalisis

a. Priuria

Priuria menyatakan positif bila didapatkan leukosit > 5 / Lapang Pandang Besar (LPB) (400x) atau $> 10^3$. Namun adanya leukosituria tidak selalu menyatakan adanya infeksi saluran kemih. Hanya 40-50% penderita dengan piuria menunjukkan bakteriuria bermakna. Disisi lain hanya 60-85% penderita bakteriuria bermakna didapatkan leukosit > 10 / LPB. Jadi, adanya piuria lebih menunjukkan proses inflamasi. Biakan urin lebih penting untuk menegakkan diagnosis. (Tjokroprawiro, n.d.)

b. Hematuria

Bila dijumpai 5 – 10 eritrosit / LPB sedimen urine. (Tjokroprawiro, n.d.)

2. Bakteriologis

a. Mikroskopis

Dikatakan positif bila didapatkan satu bakteri pada pemeriksaan mikroskopis urine segar pada lapangan pandang minyak emersi. (Tjokroprawiro, n.d.)

b. Biakan Bakteri

1. Bakteri asimtomatik

Wanita :

- a. Biakan urine 2x > 100.000 cfu / ml dengan kuman sama
- b. Biakan urine 1 x > 100.000 cfu / ml dengan tes nitrit positif

Pria :

- a. Biakan urine 2x > 10.000 cfu / ml dengan kuman sama
- b. Biakan urine 1x > 10.000 cfu / ml dengan tes nitrit positif

(Tjokroprawiro, n.d.)

2. Bakteri simtomatik (sistitis, pielonefritis)

Wanita dan Pria

a. Sindrom piuria disuria

Biakan urine > 1000 cfu / ml, piuria leukosit > 20 / mm^3

b. Akut tanpa komplikasi

Biakan urine > 10.000 cfu / ml, piuria leukosit > 20 / mm³

c. Kronis

Biakan urine 100.000 cfu / ml

(Tjokroprawiro, n.d.)

Jika sediaan di dapat dari aspirasi supra – pubik dikatakan setiap didapatkan kuman patogen dapat ditegakkan diagnosis infeksi saluran kemih. (Tjokroprawiro, n.d.)

Sedangkan jika dilakukan dengan cara kateterisasi diagnosis ISK dapat ditegakkan dengan didaptkannya kuman 1000 cfu / ml. (Tjokroprawiro, n.d.)

Secara praktis sediaan urin diambil pagi hari, urin porsi tengah (UPT). Dikatakan bakteriuria bermakna jika dijumpai biakan urine = 10³ cfu /ml. (Tjokroprawiro, n.d.)

1.8 Komplikasi

Urosepsis (Tjokroprawiro, n.d.)

1.9 Pengobatan

Antiseptik saluran kemih terbatas hanya untuk pengobatan infeksi saluran kemih. Nitrofurantoin, merupakan bakteristatik dan bakterisid tergantung dosis dan efektif untuk melawan mikroorganisme Gram positif dan negatif. Obat ini dipakai untuk mengobati ISK akut dan kronis. Pada fungsi ginjal yang normal, obat ini mudah dieliminasi, karena waktu paruhnya yang singkat yaitu 20 menit. Akan tetapi, obat ini dapat menumpuk dalam serum bila terdapat gangguan pada saluran kemih. Metenamin, menimbulkan efek bakterisid bila pH urin 5,5. Obat ini dipakai untuk mengobati ISK kronis. Quinolone, merupakan obat antiseptik baru yang digunakan pada infeksi saluran kemih (ISK) bawah.

Yang terbaru dari quinolone (fluoroquinolon) adalah siprofloksazin, efektif dalam melawan banyak ISK.

Obat	Dosis	Pemakaian dan pertimbangan
Nitrofurantoin	Dewasa :PO: 50-100 mg, 4 kali sehari setelah makan.	Untuk ISK akut dan kronis, CC yang normal menjamin efektivitas obat, dipakai bersama makanan untuk mengurangi rasa tidak enak pada GI.

Metenamin	D:PO: 1 g, setiap 12 jam untuk garam hipurat, atau 4 kali sehari untuk garam mandelat.	Untuk ISK kronis pH urin harus asam (<5,5). Tidak boleh dipakai bersama sulfonamide. Dapat menyebabkan kristaluria, sehingga perlu banyak minum. Dapat menimbulkan iritasi GI sehingga obat perlu dimakan bersama makanan.
Trimetoprim	Oral : 100 mg setiap 12 jam	Untuk pencegahan dan pengobatan ISK akut dan kronis. Dosis tinggi dapat menimbulkan gangguan GI dan masalah kulit (pruritus)
Quinolon		
Siprofloksasin (Cipro)	D:PO: 250 – 500 mg, setiap 12 jam ; untuk infeksi berat 500-750 setiap 12 jam	Mempunyai efek antibakteri spectrum luas untuk ISK, infeksi jaringan lunak, tulang dan sendi. Antasida menghambat absorpsi obat.

Analgesik, Perangsang dan Antispasmodik Saluran Kemih

Fenazopiridin dipakai untuk meredakan nyeri, rasa terbakar dan sering berkemih serta rasa dorongan berkemih yang merupakan gejala ISK. Obat ini, menimbulkan gangguan GI, anemia hemolitik, nefrotoksik dan hepatotoksisitas. Warna urin akan berubah menjadi jingga tetapi tidak berbahaya. Jika fungsi kandung kemih menurun atau hilang akibat kandung kemih neurologik, akibat cedera medulla spinalis atau cedera kepala yang berat, maka dapat dipakai parasimpatomimetik untuk merangsang miksi atau berkemih, obat pilihannya adalah betanekol.

Spasme saluran kemih akibat infeksi atau cedera dapat diredakan dengan antispasmodik, yang bekerja langsung pada otot polos saluran kemih. Antispasmodik mempunyai efek yang sama dengan antimuskarinik, parasimpatolitik dan antikolinergik. Efek samping berupa mulut kering, peningkatan denyut jantung, pusing, distensi usus halus dan konstipasi.

Obat	Dosis	Pemakaian dan Pertimbangan
Analgesik saluran kemih		

Fenazopiridin	Dewasa :PO: 100-200 mg 3 kali sehari sesudah makan Anak :PO: 12 mg/kg/hari dalam dosis terbagi 3	Untuk sistitis kronis, guna meredakan nyeri dan rasa terbakar sewaktu berkemih. Urin akan berwarna jingga, dipakai bersama antibiotik
Perangsang saluran kemih		
Betanekol	D:PO: 10-50 mg 2,3 atau 4 kali sehari	Untuk kandung kemih yang hipotonik atau atonik. Tidak boleh dipakai bila terdapat tukak lambung. Dapat menimbulkan rasa tidak enak pada ulu hati, kram abdomen, mual, muntah, diare dan kembung
Antispasmodik saluran kemih		
Flavoksat	D:PO: 100-200 mg 3 atau 4 kali sehari	Untuk spasme saluran kemih. Harus dihindari oleh penderita glaukoma, dan hati-hati pada pemakai usia lanjut.

Tujuan dari pengobatan ISK :

- Menghilangkan kuman dan koloni kuman (membuat urine steril)
- Menghilangkan gejala
- Mencegah dan mengobati sepsis
- Mencegah gejala sisa

(Tjokroprawiro, n.d.)

Antibiotik pada ISK bawah tak berkomplikasi

Jenis Obat	Dosis dan Interval	Lama Pengobatan
Trimetoprim - Sulfametoksazole	160-800 mg q 12 jam	3 hari
Trimetoprim	100 mg q 12 jam	3 hari
Siprofloksatin	100 – 250 mg q 12 jam	3 hari
Levofloksasin	250 mg q 12 jam	3 hari
Sfiksim	400 mg q 24 jam	3 hari
Sefpodoksim proksetil	100 mg q 12 jam	3 hari

Nitrofurantoin - makrokristal	50 mg q 6 jam	7 hari
Nitrofurantoin monohidrat makrokristal	100 mg q 12 jam	7 hari
Amoksisillin / Klavulanat	500 mg q 12 jam	7 hari

(Tjokroprawiro, n.d.)

Penggunaan Antibiotik Infeksi Saluran Kemih

a. Sulfisoksazol dan sulfametoksazol

Adalah obat kerja singkat dan kerja sedang yang digunakan hampir hanya untuk mengobati infeksi saluran kemih. Dosis dewasa yang lazim adalah 1 g sulfisoksazol empat kali sehari atau 1 g sulfametoksazol dua atau tiga kali sehari. Sulfisoksazol oral digunakan hanya untuk infeksi saluran kemih bawah.

b. Trimetoprim oral

Dapat diberikan tersendiri (100 mg dua kali sehari) pada infeksi saluran kemih akut. Obat ini aman diresepkan kepada pasien dengan alergi sulfanomid

c. Trimetoprim-Sulfametoksazol(TMP-SMZ) Oral

Kombinasi trimetoprim-sulfametoksazol efektif untuk mengobati berbagai jenis infeksi, terutama infeksi saluran kemih. Obat ini aktif terhadap sebagian besar galur *Staphylococcus aureus*, baik rentan maupun resisten-metisilin, dan terhadap patogen saluran napas, misalnya pneumokokus, *Haemophilus sp*, *Moraxella catarrhalis*, dan *K. pneumoniae* (tetapi tidak terhadap *Mycoplasma pneumoniae*). Namun, semakin banyaknya galur *E. coli* (hingga 30% atau lebih) dan pneumokokus yang resisten terhadap trimetoprim- sulfametoksazol perlu dipertimbangkan sebelum kombinasi ini digunakan sebagai terapi empirik infeksi saluran napas atas atau pneumonia.

Satu tablet daya-ganda (double-strength) (masing-masing tablet mengandung trimetoprim 160 mg plus sulfametoksazol 800 mg) yang diberikan setiap 12 jam merupakan terapi efektif untuk infeksi saluran kemih. Separuh tablet biasa (daya-tunggal) yang diberikan tiga kali seminggu selama berbulan-bulan dapat berfungsi sebagai profilaksis untuk infeksi saluran kemih berulang pada sebagian wanita. Satu tablet daya-ganda setiap 12 jam adalah terapi efektif untuk infeksi oleh galur-galur shigela dan salmonela yang rentan. Dosis untuk anak yang diterapi untuk infeksi saluran kemih adalah 8 mg/kg trimetoprim dan 40 mg/kg sulfametoksazol setiap 12 jam.

d. Trimetoprim-Sulfametoksazol Intravena

Suatu larutan campuran yang mengandung 80 mg trimetoprim plus 400 mg sulfametoksazol per 5 mL yang dilarutkan, dalam 125 mL dekstrosa 5% dalam air dapat diberikan melalui infus intravena selama 60-90 menit. Obat ini adalah obat pilihan untuk pneumonia pneumosistis sedang-berat. Obat ini juga dapat digunakan untuk sepsis

bakteri negatif-gram, termasuk yang disebabkan oleh resisten multiobat, salah satunya infeksi saluran kemih akibat organisme rentan jika pasien tidak mampu minum obat. Dosis adalah 10- 20 mg/kg/hari komponen trimetoprim.

e. Siprofloksatin dan Levofloksasin

Adalah turunan berfluor, merupakan aktivitas antibakteri yang jauh lebih baik dibandingkan dengan asam nalidiksat dan mencapai kadar bakterisidal dalam darah dan jaringan

f. Sefiksim

Dapat diberikan peroral (200 mg dua kali sehari atau 400 mg sekali sehari)

g. Sefpodoksim proksetil

h. Nitrofurantoin

Pada dosis terapeutik, nitrofurantoin adalah bakterisidal untuk banyak bakteri positif-gram dan negatif-gram; namun, *P. aeruginosa* dan banyak galur *Proteus* secara inheren resisten. Nitrofurantoin memiliki mekanisme kerja yang kompleks yang belum sepenuhnya dipahami. Aktivitas antibakteri tampaknya berkorelasi dengan perubahan cepat nitrofurantoin intrasel menjadi zat-zat antara yang sangat reaktif oleh reduktase bakteri. Zat-zat antara ini bereaksi secara non-spesifik dengan banyak protein ribosom dan mengganggu sintesis protein, RNA, DNA, dan proses metabolik. Belum diketahui mana dari berbagai efek nitrofurantoin tersebut yang paling berperan atas aktivitas bakterisidal obat ini.

Tidak terdapat resistensi silang antara nitrofurantoin dan obat antimikroba lain, dan resistensi muncul secara perlahan. Karena resistensi terhadap trimetoprim-sulfametoksazol dan fluorokuinolon semakin sering dijumpai pada *Escherichia coli*, nitrofurantoin kini menjadi obat oral alternatif penting untuk mengobati infeksi saluran kemih non-komplikata.

Nitrofurantoin diserap baik setelah ingesti. Obat ini dimetabolisasi dan diekskresikan sedemikian cepat sehingga tidak tercapai efek antibakteri sistemik. Obat diekskresikan di urin oleh filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus. Dengan dosis harian merata, konsentrasi di urin akan mencapai 200 mcg/mL. Pada gagal ginjal, kadar urin kurang memadai untuk efek antibakteri, sementara kadar tinggi di dalam darah dapat menyebabkan toksisitas. Nitrofurantoin dikontraindikasikan pada pasien dengan insufisiensi ginjal signifikan (klirens kreatinin < 60 mL/mnt).

Dosis untuk infeksi saluran kemih pada dewasa adalah 100 mg per oral empat kali sehari. Obat jangan digunakan untuk mengobati infeksi saluran kemih atas. Nitrofurantoin oral dapat diberikan selama berbulan-bulan untuk menekan infeksi saluran kemih kronik. Sebaiknya pH urin dijaga di bawah 5,5 agar aktivitas obat meningkat. Dosis tunggal

harian nitrofurantoin 100 mg dapat mencegah infeksi saluran kemih berulang pada sebagian wanita.

Anoreksia, mual, dan muntah adalah efek samping utama nitrofurantoin. Neuropati dan anemia hemolitik terjadi pada pasien dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase. Nitrofurantoin melawan efek asam nalidiksat. Ruam, infiltrat dan fibrosis paru, dan reaksi hipersensitivitas lain pernah dilaporkan.

i. Nitrofurantoin monohidrat makrokristal

j. Amoksisillin

Diberikan per oral untuk pengobatan infeksi saluran kemih

k. Fosfomisin

Telah disetujui untuk digunakan sebagai dosis tunggal 3 g untuk mengobati infeksi saluran kemih bawah non komplikata pada wanita. Obat ini tampaknya aman digunakan bagi wanita hamil

l. Sefalekssin

Obat oral generasi pertama yang digunakan untuk mengobati infeksi saluran kemih

m. Sefazolin

Mekanisme kerjanya yaitu mencegah pembentukan dinding sel dengan mengikat dan menghambat transpeptidase dinding sel. Pemberian IV, klirens ginjal (waktu paruh 1,5 jam), pemberian setiap 8 jam, penetrasi kurang ke susunan saraf pusat (SSP), toksisitas : ruam, demam obat

n. Asam nalidiksat

Tidak mencapai antibakteri sistemik dan hanya digunakan untuk mengobati infeksi saluran kemih bawah.

o. Fluorokuinolon

Fluorokuinolon (selain moksifloksasin, yang mencapai kadar urin yang relatif rendah) efektif pada infeksi saluran kemih yang disebabkan oleh banyak organisme, termasuk P. aeruginosa.

p. Antiseptik saluran kemih

Adalah obat oral yang memiliki aktivitas antibakteri di urin, tetapi efek antibakteri sistemiknya sedikit atau tidak ada. Manfaat mereka terbatas untuk infeksi saluran kemih bawah. Pada infeksi saluran kemih kronik atau berulang, penekanan bakteriuria

jangka-panjang dengan antiseptik saluran kemih mungkin lebih baik apabila eradikasi infeksi dengan terapi sistemik jangka-pendek tidak mungkin dilakukan.

q. **Metanamin Mandelat dan Metanamin Hipurat**

Metanamin mandelat adalah garam asam mandelat dan metenamin serta memiliki sifat-sifat kedua antiseptik saluran kemih ini. Metenamin hipurat adalah garam dari asam hipurat dan metenamin. Pada pH di bawah 5,5, metenamin membebaskan formaldehida, yang bersifat anti bakteri (lihat Aldehida, selanjutnya). Asam mandelat atau asam hipurat yang diminum akan diekskresikan tanpa berubah di urin, tempat kedua obat ini bersifat bakterisidal untuk beberapa bakteri negatif-gram jika pH kurang dari 5,5. Metenamin mandelat, 1 g empat kali sehari, atau metenamin hipurat, 1 g dua kali sehari per oral (anak, masing-masing 50 mg/ kg/hari atau 30 mg/kg/hari), digunakan sebagai antiseptik saluran kemih untuk menekan, bukan mengobati, infeksi saluran kemih. Obat pengasam (mis. asam askorbat, 4-12 g/hari) dapat diberikan untuk menurunkan pH urin di bawah 5,5. Sulfonamid jangan diberikan pada saat yang sama karena dapat membentuk senyawa tak-larut dengan formaldehida yang dibebaskan oleh metenamin. Orang yang sedang mendapat metenamin mandelat mungkin memperlihatkan hasil positif palsu yang meninggi pada tes untuk metabolit katekolamin.

ISK mungkin disebabkan oleh beberapa organisme; *Escherichia coli* tetap menjadi agen utama yang bertanggung jawab atas ISK baik pada pasien rawat jalan maupun rawat inap. Patogen uro lain yang terlibat adalah *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, dan *Pseudomonas spp.* (Sánchez et al., 2023)

Memantau Respons Terapeutik : Lama Pengobatan

Respons terapi dapat dipantau secara mikrobiologis atau klinis. Biakan spesimen yang diambil dari tempat infeksi seharusnya pada akhirnya menjadi steril atau memperlihatkan eradikasi patogen serta berguna untuk mengetahui adanya kekambuhan. Biakan selanjutnya mungkin berguna untuk mendeteksi superinfeksi atau timbulnya resistensi. Secara klinis, manifestasi sistemik infeksi pada pasien (malaise, demam, leukositosis) sebaiknya mereda, dan temuan klinis membaik (mis. seperti diperlihatkan oleh bersihnya sebaran radiografi atau berkurangnya hipoksemia pada pneumonia).

Lama terapi definitif yang diperlukan untuk menghasilkan kesembuhan bergantung pada patogen, letak infeksi, dan faktor pejamu (pasien dengan gangguan imunitas umumnya memerlukan pemberian terapi yang lebih lama). Tersedia data presisi mengenai lama pengobatan untuk beberapa infeksi (mis. faringitis streptokokus, sifilis, gonorea, tuberkulosis, dan meningitis kriptokokus). Pada banyak situasi lain, lama pengobatan ditentukan secara empiris. Untuk infeksi berulang (mis. sinusitis, infeksi saluran kemih), sering diperlukan pengobatan yang lebih lama atau intervensi bedah untuk membasmi penyakit.

Kegagalan Klinis Terapi Antimikroba

Jika respons klinis atau mikrobiologis pasien terhadap terapi anti- mikroba yang dipilih berdasarkan uji kerentanan mikrobiologik kurang memadai, perlu dilakukan penelitian sistematis untuk menentukan penyebab kegagalan. Kesalahan pada uji kerentanan jarang terjadi, tetapi hasil-hasil awal sebaiknya dikonfirmasi oleh pemeriksaan ulang. Dosis dan penyerapan obat perlu dikaji dengan teliti dan diperiksa secara langsung dengan menggunakan pengukuran serum, penghitungan pil, atau terapi yang diawasi secara langsung.

Data klinis perlu diteliti untuk menentukan apakah fungsi imunologi pasien memadai dan, jika tidak, apa yang dapat dilakukan

Gambaran Klinis

Gambaran klinis penderita Isk bervariasi dari asimtomatis sampai simptomatis, dan gejala klinis tersebut juga dipengaruhi oleh beratnya infeksi dan ada atau tidak adanya penyulit. Isk bakterial pada lanjut usia (lansia) bisa terjadi pada traktus urinarius bawah (sistitis), traktus urinarius atas (pielonefritis), atau pada laki-laki juga kelenjar prostat.

Tabel. Kategori dan Faktor risiko ISK (hal 502)

kategori faktor risiko	contoh faktor risiko
Tidak ada RF yang diketahui/terkait RF dari ISK berulang, namun tidak ada risiko hasil yang parah	Wanita pramenopause yang sehat a. perilaku seksual dan alat kontrasepsi b. defisiensi hormonal pasca menopause c. jenis sekretori golongan darah tertentu d. diabetes melitus yang terkontrol
RF ekstra-urogenital, dengan risiko atau hasil yang lebih parah	a. kehamilan b. jenis kelamin laki-laki c. diabetes melitus yang tidak terkontrol dengan baik d. immunosupresi yang relevan e. penyakit jaringan ikat f. prematuritas, baru lahir
Penyakit nefropati, dengan risiko hasil yang lebih parah	a. insufisiensi ginjal yang relevan b. nefropati polikistik

<p>RF Urogenital, dengan risiko atau hasil yang lebih parah, yang dapat diatasi selama terapi</p>	<p>22</p> <ol style="list-style-type: none"> obstruksi ureter (yaitu batu, striktur) Kateter saluran kemih jangka pendek sementara bakteriuria asimtomatik disfungsi kandung kemih neurogenik terkontrol bedah urologi
<p>Kateter urin permanen dan RF urologi yang tidak dapat diatasi, dengan risiko hasil yang lebih parah</p>	<p>53</p> <ol style="list-style-type: none"> pengobatan kateter saluran kemih jangka panjang obstruksi saluran kemih yang tidak dapat diatasi kandung kemih neurogenik yang tidak terkontrol dengan baik

(Askandar, T., dkk. 2015)

<p>4</p> Category of risk factor	Examples of risk factors
<p>No known / associated RF</p>	<p>Healthy premenopausal women</p>
<p>RF of recurrent UTI, but no risk of severe outcome</p>	<ol style="list-style-type: none"> sexual behaviour and contraceptive devices hormonal deficiency in post menopause secretory type of certain blood groups controlled diabetes mellitus
<p>Extra-urogenital RF, with risk or more severe outcome</p>	<ol style="list-style-type: none"> pregnancy male gender badly controlled diabetes mellitus relevant immunosuppression connective tissue disease prematurity, new born
<p>Nephropathic disease, with risk of more severe outcome</p>	<ol style="list-style-type: none"> relevant renal insufficiency polycystic nephropathy

Urogenital RF, with risk or more severe outcome, which can be resolved during therapy	<ul style="list-style-type: none"> a. ureteral obstruction (i.e. stone, stricture) b. Transient short term urinary tract catheter c. asymptomatic bacteriuria d. controlled neurogenic bladder dysfunction e. urological surgery
Permanent urinary catheter and non resolvable urological RF, with risk of more severe outcome	<ul style="list-style-type: none"> a. long term urinary tract catheter treatment b. non resolvable urinary obstruction c. badly controlled neurogenic bladder

RF = Risk Faktor, =not well defined, = usually in combination with other RF (i.e. pregnancy, urological intervention). (Askandar, T., dkk. 2015)

Bisa juga terjadi urosepsis atau bacteria yang berasal dari traktus urinarius serta menimbulkan AKI. Selain itu, kasus Isk dengan penyulit sering dilaporkan terkait instrumentasi selama menjalani rawat inap di ICU. ISK pada lansia seringkali gejalanya tidak jelas dan sering terjadi gejala yang tumpang tindih antar infeksi yang terjadi pada tempat yang berbeda di traktus urinarius. Deskripsi gejala yang ada memang membantu mengarahkan diagnosis ISK pada lansia namun tetap harus ditunjang pemeriksaan lain untuk konfirmasi diagnosis. (Askandar, T., dkk. 2015)

Komplikasi dan Terapi

Infeksi Saluran Kemih Tanpa Komplikasi pada Pasien Dewasa

Infeksi saluran kemih akut tanpa komplikasi pada pasien dewasa meliputi sistitis akut dan pielonefritis akut seperti halnya pada individu yang sehat. Infeksi traktus urinarius sering dijumpai pada wanita tanpa abnormalitas struktural dan fungsional dari traktus urinarius, penyakit ginjal, atau komorbiditas yang berisiko memburuk. (Askandar, T., dkk. 2015)

Spektrum etiologi Isk hampir mirip antara infeksi traktus urinarius atas dan bawah, tanpa komplikasi, di mana *E. coli* sebagai patogen kuasatif utama pada 70 sampai 95% kasus dan *Staphylococcus saprophyticus* 5 – 10% kasus. Yang jarang dilaporkan golongan *Enterobacteriaceae* lain seperti *Proteus mirabilis* dan *Klebsiella sp.* (Askandar, T., dkk. 2015)

Sistitis Akut Tanpa Komplikasi pada Premenopause yang Tidak Hamil

Diagnosis sistitis akut tanpa komplikasi dapat dibuat dengan probabilitas yang tinggi berdasarkan keluhan iritasi traktus urinarius (disuria, frekuensi dan urgensi) dan tidak adanya

discharge vaginal, pada wanita tersebut yang tidak memiliki faktor risiko lain untuk ISK dengan komplikasi. (Askandar, T., dkk. 2015)

Tes dipstik urine, berbeda dengan mikroskopis urine, adalah alternatif urinalisis untuk diagnosis sistitis akut tanpa komplikasi.

kultur urine direkomendasikan untuk pasien dengan :

- a. dugaan pielonefritis akut
- b. gejala yang tidak mereda atau timbul kembali dalam 2 sampai 4 Minggu setelah terapi lengkap dilaksanakan
- c. wanita yang memiliki gejala atipikal

(Askandar, T., dkk. 2015)

Hitungan koloni $>10^3$ cfu / mL urapatogen merupakan diagnosis bagi wanita yang mengalami gejala sistitis akut tanpa komplikasi. Wanita dengan gejala yang atipikal dari sistitis akut tanpa komplikasi atau pielonefritis akut tanpa komplikasi, serta gagal berespons terhadap terapi antimikroba dianjurkan untuk menjalani studi diagnostik tambahan. Pilihan antibiotik sebaiknya berdasarkan :

- a. Spektrum dan pola kepekaan dari urapatogen penyebab
- b. Efikasi untuk indikasi tertentu dalam studi klinis
- c. Tolerabilitas
- d. Efek samping
- e. Harga
- f. Ketersediaan

(Askandar, T., dkk. 2015)

Tindak lanjut urinalisis atau kultur urine rutin setelah terapi pada pasien asimtomatis bukan merupakan suatu indikasi absolut. Pada wanita dengan gejala yang tidak membaik pada saat akhir terapi, serta pasien dengan gejala yang membaik namun muncul lagi dalam 2 minggu, kultur urine dan tes kepekaan antibiotik sebaiknya dilakukan. Untuk terapi disituasi ini, harus diasumsikan bahwa organisme yang menginfeksi, tidak peka terhadap agen yang biasa digunakan. Pengobatan kembali dengan sebuah regimen 7 hari menggunakan agen lain sebaiknya dipertimbangkan. (Askandar, T., dkk. 2015)

Pielonefritis akut tanpa komplikasi pada wanita premenopause yang tidak hamil

Pielonefritis akut ditandai nyeri pinggang, mual dan muntah. Demam ($>38^{\circ}$ C, atau nyeri sudut costovertebral, yang dapat terjadi tanpa adanya gejala sistitis. Urinalisis (menggunakan metode dipstik), termasuk pemeriksaan sel darah merah dan sel darah putih, serta nitrit, direkomendasikan sebagai diagnosis rutin. Hitung koloni $>10^4$ cfu / mL dari urapatogen dianggap sebagai indikasi bakteriuria yang bermakna. (Askandar, T., dkk. 2015)

Evaluasi dari traktus urinarius bagian atas dengan ultrasound sebaiknya dilakukan untuk menyampingkan obstruksi atau penyakit batu ginjal. Investigasi tambahan, seperti *unenanced helical computed tomography* (CT), urografi ekretoris, atau pemindaian *dimercaptosuccinic acid* (DMSA), dapat dipertimbangkan bila pasien tetap demam setelah terapi selama 72 jam. (Askandar, T., dkk. 2015)

Pada kasus ringan dan sedang dari pielonefritis akut tanpa komplikasi, terapi oral selama 10 sampai 14 hari biasanya sudah cukup. Pemberian fluoroquinolone selama 7 sampai 10 hari dapat direkomendasikan sebagai terapi lini pertama bila resistensi E.coli masih < 10%. Bila dosis fluoroquinolone ditingkatkan, terapi mungkin dapat dikurangi menjadi 5 hari. Penggunaan sefalosporin peroral generasi ketiga, seperti cefpodoxime proxetil atau ceftibuten, dapat menjadi alternatif. (Askandar, T., dkk. 2015)

Sebagai hasil dari laju resistensi E. coli yang meningkat >10%, cotrimoxazol tidak cocok menjadi terapi empiris pada kebanyakan daerah, namun dapat digunakan setelah sensitivitas dikonfirmasi melalui tes kepekaan antibiotik. Co-amoxiclav tidak dianjurkan sebagai obat lini pertama untuk terapi empiris oral pada pielonefritis akut. (Askandar, T., dkk. 2015)

Tabel. Pilihan Antibiotik

Antibiotik	Dosis Harian	Durasi Terapi
Fosfomycin trometamol	3 g SD	1 hari
Nitrofurantoin	50 mg q6h	7 hari
Nitrofurantoin macrocrystal	100 mg bid	5-7 hari
Pivmecillinam	400 mg bid	3 hari
Pivmecillinam	200 mg bid	7 hari
Alternatives		
Ciprofloxacin	250 mg bid	3 hari
Levofloxacin	250 mg qd	3 hari
Norfloxacin	400 mg bid	3 hari
Ofloxacin	200 mg bid	3 hari
Cefpodoxime proxetil	100 mg bid	3 hari
jika pola resistensi lokal diketahui (resistensi E. coli <20%)		
Trimethoprim - sulphamethoxazole	160 / 800 mg bid	3 hari
Trimethoprim	200 mg bid	5 hari

(Askandar, T., dkk. 2015)

Dianjurkan ketika tes kepekaan menunjukkan organisme gram positif yang peka. Pada kasus dengan resistensi fluoroquinolone yang tinggi dan *extended-spectrum beta* laktamase (ESBL) E.

5 coli (>10%), terapi empiris awal dengan aminoglikosid atau carbapenem harus dipertimbangkan sampai tes kepekaan menunjukkan obat oral bisa juga digunakan. (Askandar, T., dkk. 2015)

Pasien dengan pielonefritis berat yang tidak dapat menerima medikasi oral karena gejala sistemik seperti mual dan muntah, harus diterapi awal dengan salah satu dari antibiotik parenteral pada tabel di bawah ini :

Fluoroquinolone parenteral, di komunitas dengan E. coli fluoroquinolone - tingkat resistensi <10%
Sefalosporin generasi ketiga, di komunitas dengan tingkat resistensi E. coli yang menghasilkan ESBL <10%
Aminopenisilin ditambah inhibitor β -laktam dalam kasus patogen Gram positif yang diketahui rentan
Aminoglikosida atau karbapenem di komunitas dengan tingkat resistensi terhadap fluoroquinolone dan / atau E.coli penghasil ESBL >10%

*kasus parah pielonefritis akut tanpa komplikasi. (Askandar, T., dkk. 2015)

5 Rekomendasi Terapi Awal Antimikroba Empiris pada Pielonefritis Akut tanpa Komplikasi pada Wanita Sehat Premenopause

I. Terapi oral pada kasus ringan dan sedang			
Antibiotik	Dosis Harian	Durasi Terapi	Referensi
Ciprofloxacin	500 – 750 mg bid	7 – 10 hari	(21)
Levofloxacin	250 – 500 mg qd	7 – 10 hari	(27)
Levofloxacin	750 mg qd	5 hari	(22,23)
Alternatif (efikasi klinis tetapi tidak setara secara mikrobiologis dibandingkan dengan fluoroquinolones) :			
Cefpodoxime Proxetil	200 mg bid	10 days	(25)
Ceftibuten	400 mg qd	10 days	(24)
Hanya jika patogen diketahui rentan (bukan untuk terapi empiris awal) :			
Trimethoprim - sulphamethoxazol	160 / 800 mg bid	14 hari	(21)
Co-amoxiclav	0,5 / 0,125 g tid	14 hari	

1. dosis yang lebih rendah dipelajari, tetapi dosis yang lebih tinggi direkomendasikan oleh para ahli
2. belum diteliti sebagai monoterapi untuk pielonefritis akut tanpa komplikasi
3. terutama untuk patogen gram positif

(Askandar, T., dkk. 2015)

H. Terapi parenteral awal pada kasus berat

Setelah perbaikan, pasien dapat beralih ke pengobatan oral menggunakan salah satu antibakteri yang disebutkan di atas (jika aktif melawan organisme yang menginfeksi) untuk menyelesaikan terapi selama 1 - 2 minggu. Oleh karena itu, hanya dosis harian dan tidak ada durasi terapi yang diindikasikan.

Antibiotik	Dosis Harian	Referensi
Ciprofloxacin	400 mg bid	(21)
Levofloxacin	250 – 500 mg qd	(27)
Levofloxacin	750 mg qd	(22)
Alternatif		
Cefotaxime	2 g tid	
Ceftriaxone	1 – 2 g qd	(28)
Ceftazidime	1 – 2 g tid	(29)
Cefepime	1 – 2 g bid	(30)
Co-amoxiclav	1,5 g tid	
Piperacilin / tazobactam	2,5 – 4,5 g tid	(31)
Gentamicin	5 mg / kg qd	
Amikacin	15 mg / kg qd	
Ertapenem	1 g qd	(28)
Imipenem / cilastatin	0,5 / 0,5 g tid	(31)
Meropenem	1 g tid	(29)
Doripenem	0,5 g tid	(32)

(Askandar, T., dkk. 2015)

1. dosis yang lebih rendah telah dipelajari, tetapi dosis yang lebih tinggi direkomendasikan oleh para ahli
2. tidak dipelajari sebagai monoterapi pada pielonefritis akut tanpa komplikasi
3. terutama untuk patogen gram positif
4. protokol yang sama untuk pielonefritis akut tanpa komplikasi dan ISK yang rumit (stratifikasi tidak selalu memungkinkan)

(Askandar, T., dkk. 2015)

Urinalisis dan kultur urin rutin paskaterapi pada pasien asimtomatis tidak diindikasikan. Pada wanita dengan pielonefritis yang tidak membaik selama 3 hari, atau sembuh dan kambuh kembali dalam 2 minggu, kultur urin berulang dan tes kepekaan antibiotik dan investigasi mendalam seperti ultrasonografi ginjal, CT, atau *renal scintigraphy*, sebaiknya dilakukan. Pada

pasien tanpa abnormalitas urologis, perlu diasumsikan bahwa organisme penginfeksi tidak peka terhadap agen yang biasa digunakan, dan terapi alternatif lain yang dibuat, sebaiknya dipertimbangkan berdasarkan pada hasil kultur. Untuk pasien dengan relaps dengan patogen yang sama, diagnosis dari pielonefritis tanpa komplikasi sebaiknya dipertimbangkan kembali. Langkah diagnosis yang cakup dibutuhkan untuk menyingkirkan berbagai faktor penyulit. (Askandar, T., dkk. 2015)

24

Infeksi Saluran Kemih Berulang pada Wanita

Infeksi saluran kemih berulang, sering ditemukan pada wanita muda sehat, walaupun mereka secara umum mempunyai traktus urinarius yang normal secara anatomi dan fisiologi. Infeksi saluran kemih berulang perlu didiagnosis dengan kultur urin. Urografi ekskretori, sistografi, dan sistoskopi tidak merupakan rekomendasi rutin untuk evaluasi wanita dengan infeksi saluran kemih yang berulang. (Askandar, T., dkk. 2015)

Untuk mencegah infeksi saluran kemih berulang, perlu dipertimbangkan hanya setelah konseling dan modifikasi perilaku telah diempuh. Sebelum berbagai regimen profilaksis dilakukan, eradikasi dari infeksi traktus urinarius sebelumnya harus dikonfirmasi dengan kultur urin negatif 1-2 minggu setelah terapi. (Askandar, T., dkk. 2015)

Antimikroba profilaksis kontinyu atau post koitus sebaiknya dipertimbangkan untuk mencegah sistitis berulang tanpa komplikasi pada wanita dengan pengukuran non antimikroba tidak sukses. Pilihan antibiotik sebaiknya berdasarkan indentifikasi dan pola kepekaan dari organisme yang menyebabkan infeksi traktus urinarius dan riwayat alergi obat dari pasien. (Askandar, T., dkk. 2015)

Pada wanita dengan sistitis berulang tanpa komplikasi, *self-diagnosis* dan *self treatment* dengan regimen jangka pendek dari agen antimikroba sebaiknya dipertimbangkan. (Askandar, T., dkk. 2015)

Antimikroba Profilaksis Kontinu

Aturan	Perkiraan ISK per tahun
TMP – SMX 40 / 200 mg sekali sehari	0 – 0,2
TMP – SMX 40 / 200 mg tiga kali seminggu	0,1
Trimethoprim 100 mg sekali sehari	0 – 1,5
Nitrofurantoin 50 mg sekali sehari	0 – 0,6
Nitrofurantoin 100 mg sekali sehari	0 – 0,7
Cefaclor 250 mg sekali sehari	0,0
Cephalexin 125 mg sekali sehari	0,1
Cephalexin 250 mg sekali sehari	0,2
Norfloxacin 200 mg sekali sehari	0,0

Ciprofloxacin 125 mg sekali sehari	0,0
Fosfomycin 3 g setiap 10 hari	0,14

1. Trimethoprim – sulfamethoxazole
2. tingkat kekambuhan tinggi yang diamati dengan penggunaan trimethoprim dikaitkan dengan resistensi trimethoprom

(Askandar, T., dkk. 2015)

Antimikroba profilaksis postkoitus

Aturan	Perkiraan ISK per tahun
TMP – SMX 40/200 mg	0,30
TMP – SMX 80/400 mg	0,00
Nitrofurantoin 50 or 100 mg	0,10
Cephalexin 250 mg	0,03
Ciprofloxacin 125 mg	0,00
Norfloxacin 200 mg	0,00
Ofloxacin 100 mg	0,06

(Askandar, T., dkk. 2015)

Infeksi Saluran Kemih pada Kehamilan

Infeksi traktus urinarius dan bakteriuria asimtomatis sering ditemukan pada kehamilan. Kebanyakan wanita peka atau menderita bakteriuria asimtomatis sebelum hamil, dan 20-40% dari wanita dengan bakteriuria asimtomatis mengembangkan pielonefritis dalam wanita hamil yang sehat, mirip dengan wanita yang tidak hamil. Namun, pemeriksaan fisik dan urinalisis termasuk kultur urin sangat dianjurkan pada sistitis. Sebagai tambahan, pada kasus dugaan pielonefritis, ultrasonografi ginjal dan traktus urinarius dibutuhkan. (Askandar, T., dkk. 2015)

Pada wanita hamil, bakteriuria asimtomatis didiagnosis dalam kasus spesimen urin berkemih berturut-turut dengan pertumbuhan $>10^5$ cfu / mL dari uropatogen. Pada wanita hamil dengan gejala yang cocok dengan infeksi traktus urinarius, bakteriuria dianggap relevan bila spesimen urin berkemih/kateter menumbuhkan $>10^3$ cfu / mL uropatogen. Wanita hamil sebaiknya diskriminasi untuk bakteriuria selama trimester pertama. Bakteriuria asimtomatik yang dideteksi selama kehamilan sebaiknya dieradikasi dengan terapi antimikroba. (Askandar, T., dkk. 2015)

Terapi jangka pendek dari antimikroba (3 hari) sebaiknya dipertimbangkan untuk terapi dari bakteriuria asimtomatik dan sistitis di kehamilan setelah melengkapi terapi untuk bakteriuria asimtomatis dan infeksi traktus urinarius asimtomatis di kehamilan. (Askandar, T., dkk. 2015)

Profilaksis paskakoitus sebaiknya dipertimbangkan dalam wanita hamil dengan riwayat infeksi traktus urinarius berulang sebelum onset kehamilan, untuk mengurangi risiko infeksi traktus urinarius. (Askandar, T., dkk. 2015)

Manajemen rawat jalan dengan antibiotik yang cocok sebaiknya dipertimbangkan pada wanita dengan pielonefritis pada kehamilan, dengan gejala ringan dan tindak lanjut yang dapat dilakukan. Regimen antibiotik parenteral yang direkomendasikan, ada didalam tabel dibawah ini:

Durasi terapi antibiotik pada kehamilan

Antibiotik	Durasi terapi	Komentar
Nitrofurantoin (macrobid) 100 mg	q12 h, 3-5 hari	ovoid pada defisiensi G6PD
Amoxicillin 500 mg	q8 h, 3-5 hari	meningkatkan resistensi
C0 – amoxicillin 500 mg	500 mg q12 h, 3-5 hari	
Cephalexin (Keflex) 500 mg	q8 h, 3-5 hari	meningkatkan resistensi
Fosfomycin 3 g	Single dose	
Trimethoprim	a12 h, 3-5 hari	hindari trimethoprim pada trimester pertama/jangka waktu

G6PD glucose – 6 – phosphate dehydrogenase. (Askandar, T., dkk. 2015)

Rekomendasi regimen antibiotik parenteral

Antibiotik	Dosis
Ceftriaxone	1 – 2 g IV atau IM q24 h
Aztreonam	1 g IV q8 – 12 h
Piperacillin - tazobactam	3,375 – 4,5 g IV q6 h
Cefepime	1 g IV q 12 h
Imipenem - cilastatin	500 mg IV q6 h
Ampicillin + gentamicin	2 g IV q6 h
	3 – 5 mg / kg / day IV in 3 divided doses

(Askandar, T., dkk. 2015)

Setelah perbaikan klinis, terapi parenteral bisa diubah menjadi terapi oral untuk durasi terapi total 7 – 10 hari. (Askandar, T., dkk. 2015)

Infeksi Saluran Kemih dengan Komplikasi

Untuk diagnosis dari faktor penyulit dalam traktus urinarius, ultrasonografi, atau MRI sebaiknya digunakan salah satu saja untuk menghindarkan risiko radiasi pada fetus. Terapi mengikuti

prinsip umum. Terapi antimikroba yang cocok selama 7 – 10 hari dan manajemen dari abnormalitas urologis apapun adalah mandatoris. Hospitalisasi biasanya diperlukan dan perhatian suportif juga diperlukan. (Askandar, T., dkk. 2015)

Prognosis

Prognosis ISK tergantung akan :

1. Respons terapi
2. Sensitivitas mikroba
3. Ada tidaknya komplikasi
4. Ada tidaknya kelainan anatomi

(Askandar, T., dkk. 2015)

Mekanisme Kerja Antiseptik Saluran Kemih

1 Berbagai obat antimikroba tidak dapat digunakan untuk mengobati infeksi sistemik yang berasal dari saluran kemih karena bioavailabilitasnya dalam plasma tidak cukup. Tetapi pada tubuli renalis, obat - obat ini akan mengalami pemekatan dan berdifusi kembali ke parenkim ginjal sehingga bermanfaat untuk pengobatan infeksi saluran kemih. Oleh karena kadarnya hanya cukup tinggi pada saluran kemih saja, maka antimikroba seperti ini sering dianggap sebagai antiseptik lokal untuk infeksi saluran kemih yang bekerja di mukosa saluran kemih. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Untuk infeksi akut saluran kemih yang disertai tanda - tanda sistemik seperti demam, menggigil, hipotensi, dan lain - lain, obat antiseptik saluran kemih tidak dapat digunakan karena pada keadaan tersebut diperlukan obat dengan kadar efektif dalam plasma. Pengobatan rasional pada keadaan ini harus berdasarkan atas hasil biakan dan uji kepekaan kuman. Sementara menunggu hasil laboratorium, dapat diberikan obat golongan aminoglikosid, misalnya gentamisin atau sulfonamid, kotrimoksazol, ampicilin, sefalosporin, fluorokuinolon, dan lain - lain. Dengan pemberian selama 5 - 10 hari, biasanya infeksi akut dapat diredakan dan selanjutnya diberikan antiseptik saluran kemih sebagai pengobatan profilaksis atau supresif. (Gunawan, S., dkk, 2007)

27 Infeksi saluran kemih yang sering kambuh pada pria usia lanjut seringkali disebabkan oleh adanya prostatitis kronis. Keadaan ini sulit diatasi karena obat sulit mencapai kelenjar prostat. Semua pasien dengan infeksi saluran kemih berulang harus diperiksa dengan teliti apakah disertai kelainan anatomis saluran kemih. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Pada gagal ginjal, hasil pengobatan seringkali tidak memuaskan karena hanya sedikit sekali obat yang dapat di ekskresikan melalui ginjal. Selain itu beberapa obat mengalami akumulasi dalam tubuh sehingga perlu diperpanjang interval pemberiannya atau dikurangi dosisnya berdasarkan hasil pantauan kadar obat dalam plasma. Bila belum tersedia fasilitas untuk memantau kadar obat dalam plasma, klirens kreatinin dapat digunakan sebagai pegangan. (Gunawan, S., dkk, 2007)

6

Metenamin

Metenamin atau heksamin adalah heksametilentetramin. Dalam suasana asam, metenamin terurai dan membebaskan formaldehid yang bekerja sebagai antiseptik saluran kemih. Formaldehid mematikan kuman dengan jalan menimbulkan denaturasi protein. Reaksi ini berlangsung baik pada pH urin yang rendah. Pada pH lebih dari 7,4 obat ini tidak efektif. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1

Metenamin aktif terhadap berbagai jenis mikroba. Kuman Gram - negatif umumnya dapat pula dihambat dengan metenamin, kecuali *Proteus* karena kuman dapat mengubah urea menjadi amonium hidroksida yang menaikkan pH sehingga menghambat perubahan metenamin menjadi formaldehid. Karena tidak terjadi resistensi kuman terhadap formaldehid, efektivitas metenamin tetap baik. (Gunawan, S., dkk, 2007)

3

Metenamin dikontraindikasikan pada gangguan fungsi hati karena dalam lambung obat ini membebaskan amonia. Iritasi lambung sering terjadi bila diberikan dosis lebih dari 500 mg per kali. (Gunawan, S., dkk, 2007)

3

Dosis 4 - 8 mg sehari selama lebih dari 3 minggu mungkin menimbulkan iritasi kandung kemih, proteinuria, hematuria dan erupsi kulit. Oleh karena itu, dosis harus segera diturunkan bila urin telah steril. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1

Sebenarnya metenamin tidak merupakan kontraindikasi untuk gagal ginjal, tetapi asamnya dapat memperburuk keadaan. Oleh karena itu, metenamin mendelat misalnya, tidak boleh diberikan pada keadaan ini. Metenamin jangan diberikan bersama sulfonamid karena dapat menimbulkan kristaluria. Selama pengobatan dengan metenamin, pasien harus menghindari diri dari makanan / obat yang dapat meningkatkan pH urin misalnya susu, antasid. (Gunawan, S., dkk, 2007)

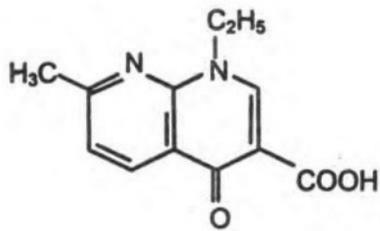
1

Metenamin dan metenamin mandelat tersedia dalam bentuk tablet 0,5 g. Dosis untuk dewasa ialah 4 kali 1 gram / hari, diberikan setelah makan. Obat ini digunakan untuk profilaksis terhadap infeksi saluran kemih berulang, khususnya bila ada residu kemih. Metenamin tidak diindikasikan untuk infeksi akut saluran kemih. (Gunawan, S., dkk, 2007)

13

Asam Nalidixat

Kristal asam nalidixat berupa bubuk putih atau kuning muda. Kelarutan dalam air rendah sekali, tetapi mudah larut dalam hidroksida alkali dan karbonat. (Gunawan, S., dkk, 2007)



Gambar 39-4. Struktur asam nalidixat

(Gunawan, S., dkk, 2007)

Asam nalidixat bekerja dengan menghambat enzim DNA girase bakteri dan biasanya bersifat bakterisid terhadap kebanyakan kuman patogen penyebab infeksi saluran kemih. Obat ini menghambat *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* Dan kuman - kuman koliform lainnya. *Pseudomonas spp.* biasanya resisten. (Gunawan, S., dkk, 2007)

Resisten terhadap asam nalidixat tidak dipindahkan melalui plasmid (faktor R), tetapi dengan mekanisme lain. Resistensi terhadap asam nalidixat telah menimbulkan masalah klinik. (Gunawan, S., dkk, 2007)

Pada pemberian peroral, 96% obat akan diserap. Konsentrasinya dalam plasma kira - kira 20 - 50 µg/mL, tetapi 95% terikat dengan protein plasma. Dalam tubuh, sebagian dari obat ini akan diubah menjadi asam hidrosinalidixat yang juga mempunyai daya antimikroba. Konyugasi terjadi sebagian besar dalam hepar. Masa paruh obat ini adalah 11/2 - 2 jam, tetapi dapat memanjang sampai 20 jam pada gagal ginjal. (Gunawan, S., dkk, 2007)

Pemberian asam nalidixat per oral kadang - kadang menimbulkan mual, muntah, ruam kulit dan urtikaria. Diare, demam, eosinofilia dan fotosensitivitas kadang - kadang timbul. Anemia hemolitik dapat juga timbul, walau pun hal ini jarang terjadi dan diduga karena defisiensi enzim G6PD. (Gunawan, S., dkk, 2007)

Gejala SSP dapat berupa sakit kepala, vertigo dan kantuk. Pada anak dan bayi yang mendapat asam nalidixat dosis tinggi, dapat timbul kejang yang mungkin disebabkan oleh peningkatan tekanan intrakranial. Efek samping ini dapat pula timbul bila obat diberikan kepada pasien parkinsonisme, epilepsi dan gangguan sirkulasi darah pada otak. Asam nalidixat tidak boleh diberikan pada bayi berumur kurang dari 3 bulan dan juga pada trimester pertama kehamilan. (Gunawan, S., dkk, 2007)

Asam nalidixat memberikan reaksi positif semu pada pemeriksaan reduksi urin menurut cara Benedict. Pada pasien dengan gangguan faal hati atau ginjal, terjadi akumulasi dalam tubuh sehingga obat ini harus diberikan hati - hati sekali. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Daya antibakterinya akan berkurang bila diberikan bersama nitrofurantoin. Oleh karena itu, pemberian kombinasi asam nalidixat dan nitrofurantoin dikontraindikasikan pada pengobatan infeksi saluran kemih. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Asam nalidixat tersedia dalam bentuk tablet 500 mg. Dosis untuk orang dewasa ialah 4 kali 500 mg/hari. Obat ini di kontraindikasikan pada wanita hamil trimester pertama dan juga anak prapubertas. (Gunawan, S., dkk, 2007)

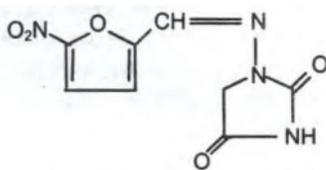
1 Asam nalidixat digunakan untuk mengobati infeksi saluran kemih bawah tanpa penyulit (misalnya sistitis akut). Obat ini tidak efektif untuk infeksi saluran kemih bagian atas, misalnya pielonefritis. (Gunawan, S., dkk, 2007)

3 Dengan ditemukannya fluorokuinolon (siprofloksasin, ofloksasin, dll) yang mempunyai daya antibakteri dan sifat farmakokinetik yang lebih baik, tampaknya asam nalidixat tidak akan banyak di gunakan lagi dimasa yang akan datang. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Asam pipemidat mempunyai indikasi klinik sama dengan asam nalidixat. Dosisnya ialah 2 kali 400 mg/hari. (Gunawan, S., dkk, 2007)

Nitrofurantoin

25 Nitrofurantoin adalah antiseptik saluran kemih derivat furan. Obat ini efektif untuk kebanyakan kuman penyebab infeksi saluran kemih seperti *E. coli*, *Proteus sp.*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Clostridia* dan *B. subtilis*. Untuk *Proteus mirabilis* dan *Pseudomonas* obat ini kurang efektif. Resistensi dapat berkembang melalui pemindahan plasmid. (Gunawan, S., dkk, 2007)



Gambar 40-5. Struktur nitrofurantoin

(Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Nitrofurantoin diserap dengan cepat dan lengkap melalui saluran cerna. Pemberian obat bersama makanan bukan hanya mengurangi kemungkinan terjadinya iritasi lambung, tapi juga mempertinggi bioavailabilitasnya. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Setelah diserap, obat ini terikat kuat dengan protein plasma dan cepat diekskresikan melalui ginjal sehingga kadar obat bebas dalam darah tidak dapat mencapai kadar terapi. Masa paruhnya dalam serum hanya 20 menit dan kira - kira 40% obat ini diekskresi dalam bentuk asalnya, sehingga didapatkan kadar yang cukup tinggi dalam urin bila faal ginjal cukup baik. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Bila klirens kreatinin kurang dari 40 mL/menit maka kadar obat dalam urin tidak cukup tinggi, sebaliknya terjadi akumulasi dalam darah sehingga kemungkinan terjadinya intoksikasi juga lebih besar. Dengan demikian nitrofurantoin tidak boleh diberikan pada pasien gagal ginjal. Nitrofurantoin menyebabkan urin berwarna agak coklat. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Efek samping yang paling sering dijumpai ialah mual, muntah, dan diare. Keluhan - keluhan ini dapat dikurangi dengan pemberian bersama makanan atau susu. Reaksi hipersensitivitas mungkin timbul berupa demam, leukopenia, granulositopenia, anemia hemolitik (pada pasien defisiensi enzim G6PD), ikterus kolestatik dan kerusakan hepatoselular. Selain itu dapat timbul pneumonitis akibat reaksi alergi dan fibrosis pulmonus interstisial (jarang sekali terjadi). (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Efek samping lain yang mungkin timbul ialah kelainan neurologik seperti sakit kepala, vertigo, kantuk, nistagmus, dan nyeri otot. Kelainan - kelainan lain bersifat sementara. Polineuropati lebih mudah terjadi pada pasien dengan gangguan faal ginjal, anemia, diabetes, defisiensi vitamin B kompleks atau gangguan keseimbangan elektrolit. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Nitrofurantoin dikontraindikasikan pada gangguan faal ginjal dengan klirens kreatinin kurang dari 40 mL/menit. Obat ini juga dikontraindikasikan bagi wanita hamil aterm dan bayi berumur kurang dari 3 bulan, karena dapat menimbulkan anemia hemolitik. Nitrofurantoin melawan efek anti bakteri asam nalidiksat di saluran kemih. (Gunawan, S., dkk, 2007)

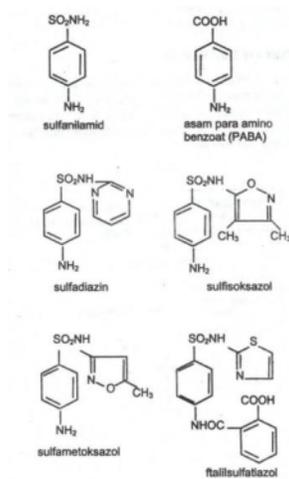
1 Nitrofurantoin tersedia dalam bentuk kapsul atau tablet 50 dan 100 mg. Dosis untuk orang dewasa ialah 3-4 kali 50-100 mg/hari. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Nitrofurantoin efektif untuk mengobati bakteriuria yang disebabkan oleh infeksi saluran kemih bagian bawah. Penggunaannya terbatas untuk tujuan profilaksis atau pengobatan supresif infeksi saluran kemih menahun, yaitu setelah kuman penyebabnya dibasmi atau dikurangi dengan antimikroba lain yang lebih efektif. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Hidroksimetilnitrofurantoin digunakan dengan indikasi yang sama dengan nitrofurantoin. Dosisnya 4 kali 40 mg sehari per oral. (Gunawan, S., dkk, 2007)

Sulfonamid

Sulfonamid adalah kemoterapeutik yang pertama digunakan secara sistemik untuk pengobatan dan pencegahan penyakit infeksi pada manusia. Penggunaan sulfonamid kemudian terdesak oleh antibiotik. Pertengahan tahun 1970 penemuan kegunaan sediaan kombinasi trimetoprim dan sulfametoksazol meningkatkan kembali penggunaan sulfonamid untuk pengobatan infeksi tertentu. (Gunawan, S., dkk, 2007)



Gambar 39-1. Struktur beberapa sulfonamid dan asam para-amino benzoat

(Gunawan, S., dkk, 2007)

2 Sulfonamid berbentuk kristal putih yang umumnya sukar larut dalam air, tetapi garam natriumnya mudah larut. Rumus dasarnya adalah sulfanilamid terdapat pada gambar diatas.

(Gunawan, S., dkk, 2007)

38 Berbagai variasi radikal R pada gugus amida (-SO₂NHR) dan substitusi gugus amino (NH₂) menyebabkan perubahan sifat fisik, kimia dan daya antibakteri sulfonamid. (Gunawan, S., dkk, 2007)

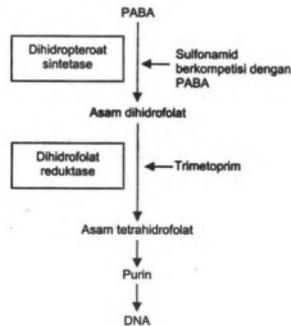
1 Sulfonamid mempunyai spektrum antibakteri yang luas, meskipun kurang kuat dibandingkan dengan antibiotik dan strain mikroba yang resisten makin meningkat. Golongan obat ini umumnya hanya bersifat bakteriostatik, namun pada kadar yang tinggi dalam urin, sulfonamid dapat bersifat bakterisid. (Gunawan, S., dkk, 2007)

3 Kuman yang sensitif terhadap sulfa secara in vitro ialah *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, beberapa galur *Bacillus anthracis* dan *Corynebacterium diphtheria*, *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Brucella*, *Vibrio cholerae*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Chlamydia trachomatis* dan beberapa protozoa. Beberapa kuman enterik juga dihambat. *Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus* dan kuman - kuman multiresisten tidak peka terhadap obat ini. Beberapa strain *E. coli* penyebab infeksi saluran kemih telah resisten terhadap sulfonamid, karena itu sulfonamid bukan obat pilihan lagi untuk penyakit infeksi tersebut. (Gunawan, S., dkk, 2007)

13 Banyak galur meningokokus, pneumokokus, streptokokus, stafilokokus dan gonokokus yang sekarang telah resisten terhadap sulfonamid. (Gunawan, S., dkk, 2007)

2

Kuman memerlukan PABA (*p-aminobenzoic acid*) untuk membentuk asam folat yang digunakan untuk sintesis purin dan asam - asam nukleat. Sulfonamid merupakan penghambat kompetitif PABA. (Gunawan, S., dkk, 2007)



Gambar 39-2. Mekanisme kerja sulfonamid dan trimetoprim

34

Efek antibakteri sulfonamid dihambat oleh adanya darah, nanah dan jaringan nekrotik, karena kebutuhan mikroba akan asam folat berkurang dalam media yang mengandung basa purin dan timidin. (Gunawan, S., dkk, 2007)

14

Sel - sel mamalia tidak dipengaruhi oleh sulfonamid karena menggunakan folat jadi yang terdapat dalam makanan (tidak mensintesis sendiri senyawa tersebut). (Gunawan, S., dkk, 2007)

4

Dalam proses sintesis asam folat, bila PABA digantikan oleh sulfonamid, maka akan terbentuk analog asam folat yang tidak fungsional. (Gunawan, S., dkk, 2007)

15

Senyawa yang memperlihatkan efek sinergistik paling kuat bila digunakan bersama sulfonamid ialah trimetoprim. Senyawa ini merupakan penghambat enzim dihidrofolat reduktase yang kuat dan selektif. Enzim ini berfungsi mereduksi asam dihidrofolat menjadi asam tetrahidrofolat, jadi pemberian sulfonamid bersama trimetoprim menyebabkan hambatan berangkai dalam reaksi pembentukan asam tetrahidrofolat. (Gunawan, S., dkk, 2007)

3

Bakteri yang semula sensitif terhadap sulfonamid dapat menjadi resisten secara in vitro maupun in vivo. Resistensi ini biasanya bersifat reversibel, tetapi tidak disertai resistensi silang terhadap kemoterapeutik lain. Resistensi ini mungkin disebabkan oleh mutasi yang meningkatkan produksi PABA atau mengubah struktur molekul enzim yang berperan dalam sintesis folat sedemikian rupa sehingga afinitasnya terhadap sulfonamid menurun. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1

Timbulnya resistensi merupakan faktor yang membatasi manfaat sulfonamid dalam pengobatan penyakit infeksi, terutama infeksi yang disebabkan oleh gonokokus, stafilokokus, meningokokus, streptokokus dan beberapa galur *Shigella*. (Gunawan, S., dkk, 2007)

18

Absorpsi melalui saluran cerna mudah dan cepat, kecuali beberapa macam sulfonamid khusus digunakan untuk infeksi lokal pada usus. Kira -kira 70 - 100% dosis oral sulfonamid di absorpsi melalui saluran cerna dan dapat ditemukan dalam urin 30 menit setelah pemberian. Absorpsi

terutama terjadi pada usus halus, tetapi beberapa jenis sulfa dapat diabsorpsi melalui lambung. (Gunawan, S., dkk, 2007)

18 Absorpsi melalui tempat - tempat lain, misalnya vagina, saluran napas, kulit yang terbuka, pada umumnya kurang baik, tetapi cukup menyebabkan reaksi toksik atau reaksi hipersensitivitas. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Semua sulfonamid terikat pada protein plasma terutama albumin dalam derajat yang berbeda - beda. Obat ini tersebar ke seluruh jaringan tubuh, karena itu berguna untuk infeksi sistemik. Dalam cairan tubuh kadar obat bentuk bebas mencapai 50-80% kadar dalam darah. Pemberian sulfadiazin dan sulfisoksazol secara sistemik dengan dosis adekuat dapat mencapai kadar efektif dalam CSS (cairan serebrospinal) otak. Kadar taraf mantap di dalam CSS mencapai 10-80% dari kadarnya dalam darah ; pada meningitis kadar ini lebih tinggi lagi. Namun, oleh karena timbulnya resistensi mikroba terhadap sulfonamid, obat ini jarang lagi digunakan untuk pengobatan meningitis. Obat dapat melalui sawar uri dan menimbulkan efek antimikroba dan efek toksik pada janin. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Dalam tubuh, sulfa mengalami asetilasi dan oksidasi. Hasil oksidasi inilah yang sering menyebabkan reaksi toksik sistemik berupa lesi pada kulit dan gejala hipersensitivitas, sedangkan hasil asetilasi menyebabkan hilangnya aktivitas obat. Bentuk asetil pada N-4 merupakan metabolit utama, dan beberapa sulfonamid yang terasetilasi lebih sukar larut dalam air sehingga sering menyebabkan kristaluria atau komplikasi ginjal lain. Bentuk asetil ini lebih banyak terikat protein plasma daripada bentuk asalnya. Kadar bentuk terkonyugasi ini tergantung terutama pada besarnya dosis, lama pemberian, keadaan fungsi hati dan ginjal pasien. (Gunawan, S., dkk, 2007)

3 Hampir semua obat diekskresi melalui ginjal, baik dalam bentuk asetil maupun bentuk bebas. Masa paruh sulfonamid tergantung pada keadaan fungsi ginjal. Sebagian kecil diekskresi melalui tinja, empedu dan air susu ibu. (Gunawan, S., dkk, 2007)

14 Cara pemberian yang paling aman dan mudah ialah per oral, absorpsinya cepat dan kadar yang cukup dalam darah segera tercapai. Bila pemberian per oral tidak mungkin dilakukan maka dapat diberikan parenteral (IM atau IV). Penggunaan topikal sulfonamid umumnya telah ditinggalkan kecuali sulfasetamid untuk mata, mafenid asetat dan Ag-sulfadiazin untuk luka bakar, serta sulfasalazin untuk kolitis ulseratif. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Dosis obat tergantung dari umur pasien, macam dan hebatnya penyakit, cara pemberian, jenis sulfa dan keadaan fungsi ginjal. (Gunawan, S., dkk, 2007)

19 Berdasarkan kecepatan absorpsi dan ekskresinya, sulfonamid dibagi dalam 3 golongan besar :

1. sulfonamid dengan absorpsi dan ekskresi cepat, antara lain sulfadiazin dan sulfisoksazol
2. sulfonamid yang hanya diabsorpsi sedikit bila diberikan per oral dan karena itu kerjanya dalam lumen usus, antara lain ftalilsulfatiazol dan sulfasalazin;

3. sulfonamid yang terutama digunakan untuk pemberian topikal, antara lain sulfasetamid, mafenid, dan Ag-sulfadiazin;
4. sulfonamid dengan masa kerja panjang, seperti sulfadoksin, absorpsinya cepat dan eksresinya lambat

(Gunawan, S., dkk, 2007)

³ Sulfisoksazol merupakan prototip golongan ini dengan efek antibakteri kuat. Sulfisoksazol hanya didistribusikan ke dalam cairan ekstrasel dan sebagian besar terikat pada protein plasma. Kadar puncak dalam darah tercapai dalam 2-4 jam setelah pemberian dosis oral 2-4 g. Hampir 95% obat dieksresi melalui urin dalam 24 jam sesudah pemberian dosis tunggal. (Gunawan, S., dkk, 2007)

¹ Kadar obat ini dalam urin jauh melebihi kadarnya dalam darah sehingga mungkin bersifat bakterisid. Kadarnya dalam CSS hanya $\frac{1}{3}$ dari kadar dalam darah. (Gunawan, S., dkk, 2007)

¹ Kelarutan sulfisoksazol dalam urin jauh lebih tinggi daripada sulfadiazin sehingga jarang menyebabkan hematuria atau kristaluria (0,2-0,3%). Sulfa ini dapat menggantikan golongan sulfa yang sukar larut dan toksik terhadap ginjal. Dosis permulaan untuk dewasa 2-4 g dilanjutkan dengan 1 g setiap 4-6 jam, sedangkan untuk anak 150 mg/kg berat badan sehari. Mula - mula diberikan setengah dosis tersebut, kemudian dilanjutkan dengan $\frac{1}{2}$ dosis per hari setiap 4 jam (maksimal 6 g sehari). Sulfisoksazol dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas yang kadang-kadang bersifat letal. Sediaan sulfisoksazol tersedia dalam bentuk tablet 500 mg untuk pemberian oral. (Gunawan, S., dkk, 2007)

³ Sulfametoksazol merupakan derivat sulfisoksazol dengan absorpsi dan ekskresi yang lebih lambat. Dapat diberikan pada pasien dengan infeksi saluran kemih dan infeksi sistemik. Kristaluria lebih sering timbul karena persentase asetilasinya tinggi. (Gunawan, S., dkk, 2007)

¹ Sulfametoksazol umumnya digunakan dalam bentuk kombinasi tetap dengan trimetoprim (diluar negeri ada sediaan tablet sulfametoksazol saja yang mengandung 500 mg zat aktif). (Gunawan, S., dkk, 2007)

¹ Sulfadiazin saat diabsorpsi di usus terjadi cepat dan kadar maksimal dalam darah dicapai dalam waktu 3-6 jam sesudah pemberian dosis tunggal. Kira kira 15-40% dari obat yang diberikan diekskresi dalam bentuk senyawa asetil. Hampir 70% obat ini mengalami reabsorpsi di tubuli ginjal dan pemberian alkali memperbesar klirens ginjal dengan mengurangi reabsorpsi tubuli. Karena beberapa macam sulfa sukar larut dalam urin yang asam, maka sering timbul kristaluria dan komplikasi ginjal lainnya. Untuk mencegah ini pasien dianjurkan minum banyak air agar produksi urin tidak kurang dari 1200 mL/hari atau diberikan sediaan alkalis seperti Na-bikarbonat untuk menaikkan pH urin. (Gunawan, S., dkk, 2007)

13

Dosis permulaan oral pada orang dewasa 2-4 g, dilanjutkan dengan 2-4 g dalam 3-6 kali pemberian; lamanya pemberian tergantung dari keadaan penyakit. Sediaan biasanya terdapat dalam bentuk tablet 500 mg. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1

Sulfasitin (*Sulfacytin*) adalah sulfonamid yang diekskresinya cepat untuk penggunaan per oral pada infeksi saluran kemih. Masa paruhnya dalam darah lebih pendek daripada sulfisoksazol (4 jam vs 7 jam). Kadarnya dalam darah lebih rendah daripada kadar sulfisoksazol, oleh karena ini hanya digunakan untuk infeksi saluran kemih. Pemberian dimulai dengan dosis awal 500 mg, dilanjutkan dengan dosis 250 mg empat kali sehari. Sulfasitin tersedia dalam bentuk tablet 250 mg. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1

Sulfametizol termasuk golongan sulfonamid yang ekskresinya cepat, sehingga kadarnya dalam darah rendah setelah pemberian dosis biasa. Digunakan untuk pengobatan infeksi saluran kemih dengan dosis 500 - 1000 mg dalam 3-4 kali pemberian sehari. Sulfametizol tersedia dalam bentuk tablet 250 atau 500 mg. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1

Untuk mengurangi atau mencegah terjadinya kristaluria dibuat sediaan kombinasi tetap beberapa macam sulfa, misalnya sulfadiazi, sulfamerazin dan sulfametazin yang dikenal sebagai trisulfapirimidin. Kombinasi ini hanya tersedia dalam bentuk tablet atau suspensi oral. Kombinasi sulfa ini tidak menghasilkan potensi atau perluasan spektrum antibakteri. (Gunawan, S., dkk, 2007)

14

Pemakaian sistemik dapat menimbulkan komplikasi pada saluran kemih, meskipun sekarang jarang terjadi karena telah banyak ditemukan sulfa yang lebih mudah larut seperti sulfisoksazol. Penyebab utama ialah kaliks, pelvis, ureter atau kandung kemih, yang menyebabkan iritasi dan obstruksi. Anuria dan kematian dapat terjadi tanpa kristaluria atau hematuria; pada otopsi ditemukan nekrosis tubular dan angüitis nekrotikans. (Gunawan, S., dkk, 2007)

13

Bahaya kristaluria dapat dikurangi dengan membasakan (alkalinisasi) urin atau minum air yang banyak sehingga produksi urin mencapai 1000 - 1500 mL sehari. Kombinasi beberapa jenis sulfa dapat pula mengurangi terjadinya kristaluria. Presipitasi sulfadiazin atau sulfamerazin tidak akan terjadi pada pH urin 7,15 atau lebih. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1

Gambaran hipersensitivitas pada kulit dan mukosa bervariasi, berupa kelainan morbiliform, skarlatiniform, urtikariform, erisipeloid, pemfigoid, purpura, juga timbul eritema nodosum, eritema multiformis tipe Stevens-Johnson, sindrom Behcet, dermatitis eksfoliativa dan fotosensitivitas. Kontak dermatitis sekarang jarang terjadi. Gejala umumnya timbul setelah minggu pertama pengobatan tetapi mungkin lebih dini pada pasien yang telah tersensitisasi. Kecepatan terjadinya reaksi kulit 1,5% dengan sulfadiazin dan 2% dengan sulfisoksazol. Suatu sindrom yang menyerupai penyakit serum (serum sickness) dapat terjadi beberapa hari setelah pengobatan dengan sulfonamid. Hipersensitivitas sistemik difus kadang-kadang dapat pula terjadi. Sensitivitas silang dapat terjadi antara bermacam-macam sulfa. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Demam obat terjadi pada pemakaian sulfonamid dan mungkin juga disebabkan oleh sensitisasi ; terjadi pada 3% kasus yang mendapat sulfisoksazol. Timbulnya demam tiba-tiba pada hari ke tujuh sampai kesepuluh pengobatan, dan dapat disertai sakit kepala, menggigil, rasa lemah, pruritus dan erupsi kulit, yang semuanya bersifat reversibel. Demam obat ini perlu dibedakan dari demam yang menandai reaksi toksik berat misalnya agranulositosis dan anemia hemolitik akut. (Gunawan, S., dkk, 2007)

3 Hepatitis yang terjadi pada 0,1% pasien dapat merupakan efek toksik atau akibat sensitisasi. tanda-tanda seperti sakit kepala, mual, muntah, demam, hepatomegali, ikterus, dan gangguan sel hati tampak 3-5 hari setelah pengobatan, dapat berlanjut menjadi atrofi kuning akut dan kematian. Kerusakan pada hepar dapat memperburuk walaupun obat dihentikan. (Gunawan, S., dkk, 2007)

3 Satu sampai 2% pasien mengeluh mual dan muntah yang mungkin bersifat sentral karena meski diberikan parenteral efek ini kadang - kadang juga timbul. Sulfonamid tidak boleh diberikan pada wanita hamil aterm. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Sulfonamid dapat berinteraksi dengan antikoagulan oral, antidiabetik sulfonilurea dan fenitoin. Dalam hal tersebut sulfa dapat memperkuat efek obat lain dengan cara hambatan metabolisme atau pergeseran ikatan dengan albumin. Pada pemberian bersama sulfonamid dosis obat-obat tersebut perlu disesuaikan. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Sulfonamid pada saat ini bukan lagi obat pilihan pertama untuk infeksi saluran kemih, karena jumlah mikroba yang resisten makin meningkat. Namun demikian, sulfisoksazol masih efektif untuk pengobatan infeksi saluran kemih dimana prevalensi resistensi mikroba masih rendah atau mikroba masih peka. Obat pilihan lain untuk infeksi saluran kemih antara lain trimetoprim-sulfametoksazol, antiseptik saluran kemih, derivat kuinolon dan ampisilin. (Gunawan, S., dkk, 2007)

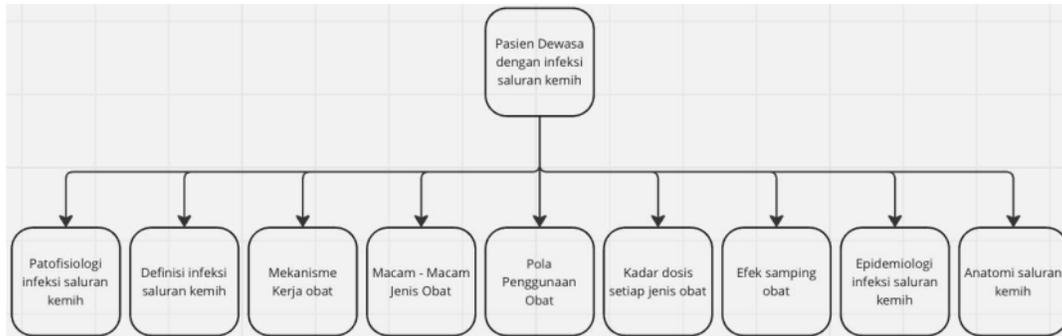
1 Kombinasi trimetoprim-sulfametoksazol sangat berguna untuk pengobatan infeksi saluran kemih. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Sulfonamid juga digunakan sebagai kemoprofilaksis terutama untuk infeksi spesifik dengan bakteri-bakteri yang masih sensitif terhadap sulfa. Untuk mencegah infeksi maupun kambuhnya demam rematik oleh *Streptococcus-hemolyticus group A*, sulfa sama efektifnya dengan penisilin oral. Sulfa tidak dapat membasmi *carrier* streptokokus, tetapi dapat mencegah timbulnya faringitis dan demam rematik. tetapi karena toksisitas sulfa dan kemungkinan infeksi oleh streptokokus yang resisten terhadap sulfa, maka penisilin lebih disukai untuk maksud ini. (Gunawan, S., dkk, 2007)

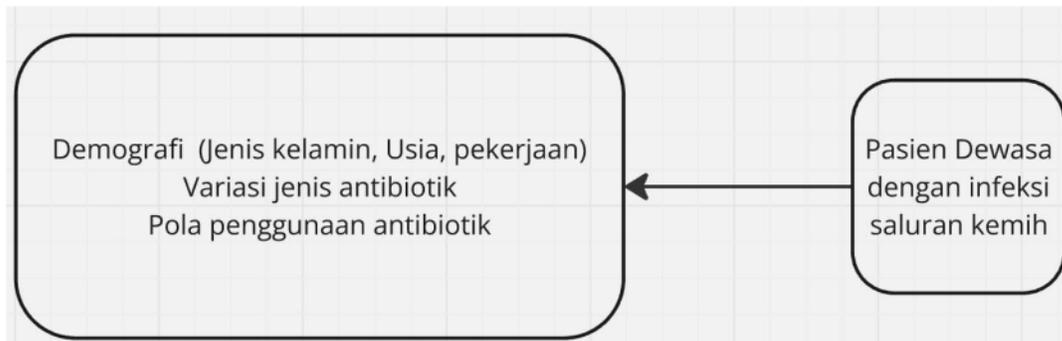
1 Sulfisoksazol dengan dosis 1 g, 2 kali sehari digunakan pada pasien yang hipersensitif terhadap penisilin. Bila timbul efek samping yang umumnya terjadi pada 8 minggu pertama pengobatan, maka perlu dilakukan pemeriksaan hitung leukosit setiap minggu selama 8 minggu. (Gunawan, S., dkk, 2007)

1 Untuk kemoprofilaksis disenteri basiler dengan penyebab *Shigella*, kecuali strain yang telah resisten, dapat digunakan sulfadiazin atau sulfisoksazol 1-2 g sehari selama 7 hari. Beberapa penulis menyatakan bahwa infeksi oleh meningokokus yang sensitif fapat dicegah dengan sulfadiazin atau sulfisokazol. Namun, resistensi terhadap obat ini sekarang sangat meningkat. Profilaksis infeksi dengan sulfonamid sewaktu manipulasi saluran kemih, misalnya kateterisasi, diragukan kegunaannya. (Gunawan, S., dkk, 2007)

Kerangka Teori



Kerangka Konsep



METODE PENELITIAN**Jenis dan Desain Penelitian**

Penelitian yang digunakan dengan pendekatan deskriptif yaitu penelitian yang dilakukan pada sekumpulan objek yang bertujuan untuk melihat gambaran fenomena (termasuk kesehatan) yang terjadi di dalam suatu populasi tertentu. Penelitian ini menggunakan penelitian deskriptif kuantitatif. Metode deskriptif adalah suatu penelitian yang dilakukan dengan tujuan utama untuk menjelaskan suatu keadaan didalam suatu komunitas atau masyarakat. Pendekatan metode penelitian ini menggunakan metode pendekatan cross-sectional dimana kasus yang terjadi pada objek penelitian yang diukur atau dikumpulkan secara simultan (dalam waktu yang bersamaan)

Desain penelitian ini peneliti menggunakan metode pendekatan survey dengan cara memberikan kuesioner kepada responden untuk dijawab sesuai pengetahuan dari responden. Survey adalah suatu cara penelitian deskriptif yang dilakukan terhadap sekumpulan objek yang biasanya cukup banyak dalam jangka waktu tertentu.

Tempat dan Waktu Penelitian

Lokasi

Penelitian ini dilaksanakan di Puskesmas Kecamatan Tanjung Priok.

Waktu Penelitian

Waktu pengambilan data untuk Penelitian ini dimulai pada :

Populasi dan Sampel

Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah pasien dewasa dengan infeksi saluran kemih yang berobat di Puskesmas Kecamatan Tanjung Priok.

2. Sampel**a. Tehnik Pengambilan**

Dalam penelitian ini yang diambil sebagai sampel adalah pasien dewasa dengan infeksi saluran kemih yang berobat di Puskesmas Kecamatan Tanjung Priok.

DAFTAR PUSTAKA

- ¹⁶
RAFIQI RITONGA, I. (2024). GAMBARAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN INFEKSI SALURAN KEMIH DI RSUD CUT MEUTIA. *Skripsi FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MALIKUSSALEH LHOKSEUMAWE*.
<https://rama.unimal.ac.id/id/eprint/876/5/Full-text.pdf>
- ²⁹
Sánchez, X., Latacunga, A., Cárdenas, I., Jimbo-Sotomayor, R., & Escalante, S. (2023). Antibiotic prescription patterns in patients with suspected urinary tract infections in Ecuador. *PLoS ONE*, 18(11 November). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295247>
- ²⁶
Simões e Silva, A. C., Oliveira, E. A., & Mak, R. H. (2020). Urinary tract infection in pediatrics: an overview. In *Jornal de Pediatria* (Vol. 96, pp. 65–79). Elsevier Editora Ltda. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.10.006>
- ⁴⁴
World Health Organization. (2023). *Antimicrobial Resistance*.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- ³⁰
Intan P. S , Kartika R, Dwi P. S. (2022). Penggunaan Antibiotik untuk Pengobatan Infeksi Saluran Kemih (ISK) Bagian Atas pada Pasien BPJS Rawat Jalan.
<https://journal.binawan.ac.id/index.php/bsj/article/download/612/311>
- ⁴⁷
Gunawan, S., Setiabudy, R., Nafrialdi, Elysabeth., 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Badan Penerbit FKUI, Jakarta.
<https://www.scribd.com/document/403727132/Farmakologi-dan-Terapi-Edisi-5-pdf>
- ³⁷
Askandar, T., dkk. (2015). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Rumah Sakit Pendidikan Dr. Soetomo Surabaya*. Surabaya: Airlangga University Press. <https://www.scribd.com/document/674082684/Penyakit-Dalam-Unair-Edisi-2>

BAB 1 PROPOSAL.docx

ORIGINALITY REPORT

59%

SIMILARITY INDEX

59%

INTERNET SOURCES

10%

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	doku.pub Internet Source	19%
2	www.scribd.com Internet Source	6%
3	farliyantiguamo.blogspot.com Internet Source	4%
4	pt.scribd.com Internet Source	3%
5	eprints.umm.ac.id Internet Source	3%
6	id.scribd.com Internet Source	2%
7	repository.setiabudi.ac.id Internet Source	1%
8	pdfcookie.com Internet Source	1%
9	docobook.com Internet Source	1%

10	bppsdmk.kemkes.go.id Internet Source	1 %
11	dokterutama.blogspot.com Internet Source	1 %
12	text-id.123dok.com Internet Source	1 %
13	qdoc.tips Internet Source	1 %
14	muzarok.wordpress.com Internet Source	1 %
15	pdfcoffee.com Internet Source	1 %
16	rama.unimal.ac.id Internet Source	1 %
17	repository.unimus.ac.id Internet Source	1 %
18	gelangk.blogspot.com Internet Source	1 %
19	es.scribd.com Internet Source	1 %
20	atanitokyo.blogspot.com Internet Source	1 %
21	repository.usd.ac.id Internet Source	1 %

22	scholarhub.ui.ac.id Internet Source	<1 %
23	id.123dok.com Internet Source	<1 %
24	123dok.com Internet Source	<1 %
25	haru93.blogspot.com Internet Source	<1 %
26	ojs.unud.ac.id Internet Source	<1 %
27	s1-keperawatan.umm.ac.id Internet Source	<1 %
28	lenymidwife.blogspot.com Internet Source	<1 %
29	puceinvestiga.puce.edu.ec Internet Source	<1 %
30	repository.unhas.ac.id Internet Source	<1 %
31	eprints.poltekkesjogja.ac.id Internet Source	<1 %
32	core.ac.uk Internet Source	<1 %
33	idoc.pub Internet Source	<1 %

34	esgezetspunyablog.blogspot.com Internet Source	<1 %
35	studylibid.com Internet Source	<1 %
36	journals.plos.org Internet Source	<1 %
37	repository.akfarsurabaya.ac.id Internet Source	<1 %
38	afrianiarum.blogspot.com Internet Source	<1 %
39	idoc.tips Internet Source	<1 %
40	repository.bakrie.ac.id Internet Source	<1 %
41	docplayer.info Internet Source	<1 %
42	www.alomedika.com Internet Source	<1 %
43	herminahospitals.com Internet Source	<1 %
44	www.frontiersin.org Internet Source	<1 %
45	repository.ub.ac.id Internet Source	<1 %

46

eprints.undip.ac.id

Internet Source

<1 %

47

repository.wima.ac.id

Internet Source

<1 %

48

Nelvi Putri, Nurlinawati Nurlinawati, Indah Mawarti. "Gambaran Tingkat Pendidikan dan Tinggi Badan Orangtua Balita Stunting Usia 24-59 Bulan", Jurnal Ilmiah Ners Indonesia, 2021

Publication

<1 %

49

Titesih, Tuwuh Edy Jati. "Model Minat Membeli: Kajian Dari Sikap, Norma Subjektif, Pengetahuan Dan Religius Tentang Makanan Halal", Universitas Islam Sultan Agung (Indonesia), 2023

Publication

<1 %

50

vickyaldion.blogspot.com

Internet Source

<1 %

51

cyber-chmk.net

Internet Source

<1 %

52

docshare04.docshare.tips

Internet Source

<1 %

53

Weny Rinawati, Diana Aulia. "Update Pemeriksaan Laboratorium Infeksi Saluran Kemih", Jurnal Penyakit Dalam Indonesia, 2022

Publication

<1 %

54	digilib.stikeskusumahusada.ac.id Internet Source	<1 %
55	fr.scribd.com Internet Source	<1 %
56	vdocuments.pub Internet Source	<1 %
57	fliphtml5.com Internet Source	<1 %
58	repository.bku.ac.id Internet Source	<1 %
59	pramita.co.id Internet Source	<1 %
60	repository.uinjkt.ac.id Internet Source	<1 %
61	garuda.kemdikbud.go.id Internet Source	<1 %
62	id.kidneycareinindia.com Internet Source	<1 %
63	www.slideshare.net Internet Source	<1 %
64	ecampus.poltekkes-medan.ac.id Internet Source	<1 %
65	eprints.ukmc.ac.id Internet Source	<1 %

66

etd.eprints.ums.ac.id

Internet Source

<1 %

67

zombiedoc.com

Internet Source

<1 %

68

eprints.ums.ac.id

Internet Source

<1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography Off

BAB 1 PROPOSAL.docx

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10

PAGE 11

PAGE 12

PAGE 13

PAGE 14

PAGE 15

PAGE 16

PAGE 17

PAGE 18

PAGE 19

PAGE 20

PAGE 21

PAGE 22

PAGE 23

PAGE 24

PAGE 25

PAGE 26

PAGE 27

PAGE 28

PAGE 29

PAGE 30

PAGE 31

PAGE 32

PAGE 33

PAGE 34

PAGE 35

PAGE 36

PAGE 37

PAGE 38

PAGE 39

PAGE 40
