

Analisis Rasionalitas Peresepan Antibiotik Pada Pasien Infeksi Saluran Kemih Dengan Metode Gyssens di Rumah Sakit X Samarinda

Rationality Analysis of Prescribing Antibiotics in Urinary Tract Infection Patients Using the Gyssens Method at X Hospital Samarinda

Muh. Irham Bakhtiar*, Rismayanti

Program Studi SI Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur, Samarinda 75124, Kalimantan Timur, Indonesia

A B S T R A K

Kata Kunci:

Antibiotik, alur Gyssens, infeksi saluran kemih, rasionalitas

Infeksi saluran kemih disebabkan oleh perkembangbiakan mikroba yang terjadi di sepanjang sistem saluran kemih, termasuk ginjal. Memberikan gambaran profil peresepan pasien infeksi saluran kemih di Rumah Sakit X Kota Samarinda dan menilai rasionalitas peresepan antibiotik untuk pasien infeksi saluran kemih di Rumah Sakit X Kota Samarinda. Desain penelitian ini menggunakan observasional deskriptif analitik dengan desain *Cohort retrospektif*. Pengambilan sampel menggunakan Teknik *purposive sampling*. Subyek penelitian ini adalah semua pasien ISK Yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian yang dirawat di RS X Kota Samarinda selama periode Januari 2020-Agustus 2022. Pasien ISK di Rumah Sakit X Kota Samarinda tahun Januari 2020 - Agustus 2022 sebanyak 55 pasien (rekam medis). Berdasarkan temuan penelitian ini, antibiotik Ceftriaxone merupakan antibiotik paling banyak digunakan sebanyak 53,37%, diikuti Levofloxacin (10,44%), Terfacef (5,97%), Ciprofloxacin (5,97%), Cefixime (2,98%), Cefoperazone Sulbactam (2,98%), Baguinator (1,49%), Ceftazidime (1,49%), Gentamisin (1,49%), Meropenem (1,49%), Urotractin dan Azithromycin (1,49%). Semua berjumlah 67 regimen ditemukan memiliki ketidakrasionalan dengan rincian adalah kategori IIB sebanyak 68,65% (46 regimen) kategori IIA sebanyak 64,17% (43 regimen), kategori IIIB sebanyak 62,68% (42 regimen), Kategori V sebanyak 4,47% (3 regimen), kategori IIIA sebanyak 1,49% (2 regimen) dan IIC sebanyak 1,49% (2 regimen).

A B S T R A C T

Keywords:

Antibiotics, Gyssens path, rationality, urinary tract infection

Urinary tract infections are caused by the proliferation of microbes along the urinary tract system, including the kidneys. Objective. Provide an overview of the prescribing profile of patients with urinary tract infections at Hospital X Kota Samarinda and assess the rationality of prescribing antibiotics for patients with urinary tract infections at Hospital X Kota Samarinda. This research design uses descriptive analytical observational with a retrospective cohort design. Sampling used a purposive sampling technique. The subjects of this study were all UTI patients who met the study inclusion and exclusion criteria who were treated at Hospital X Samarinda City during the period January 2020-August 2022. There were 55 UTI patients at Hospital (5.97%), Ciprofloxacin (52.97%), Cefixime (2.98%), cefoperazone sulbactam (2.98%), Baguinator (1.49%), Ceftazidime (1.49%), Gentamicin (1.49%), Meropenem (1.49%), Urotractin and Azithromycin (1.49%). All 67 regimens were found to have irrationality with the details being category IIB as much as 68.65% (46 regimens), category IIA as much as 64.17% (43 regimens), category IIIB as much as 62.68% (42 regimens), Category V as many as 4.47% (3 regimens), category IIIA 1.49% (2 regimens) and IIC 1.49% (2 regimens).

1. Pendahuluan

Infeksi saluran kemih (ISK) adalah salah satu infeksi paling umum yang terdata di klinik atau kunjungan gawat darurat atau ruang rawat inap di seluruh dunia (Flores-Mireles et al., 2015). Angka kejadian penyakit infeksi di Indonesia masih tinggi. Peresepan antibiotik yang kurang bijak mendorong terjadinya resistensi yang akan meningkatkan angka morbiditas, mortalitas dan biaya Kesehatan. Resistensi antimikroba adalah ancaman yang meningkat terhadap manajemen pasien di seluruh dunia. Hampir, semua patogen umum dalam praktik klinis telah dilaporkan menunjukkan tingkat resistensi yang signifikan terhadap agen antimikroba umum. Banyak organisme dilaporkan resisten terhadap

banyak obat (Permenkes No. 28 Tahun 2021 Tentang Pedoman Penggunaan Antibiotik, 2021; Paul, 2018). Infeksi saluran kemih (ISK) adalah infeksi bakteri yang paling sering terjadi dan salah satu alasan paling umum untuk paparan antibiotik, terutama pada wanita usia subur (Gupta et al., 2011; Kallen et al., 2006).

Ada berbagai alasan untuk meningkatnya resistensi antimikroba ini. Penggunaan berlebihan dan penyalahgunaan obat-obatan ini sangat umum, terutama di bagian-bagian dunia di mana penjualan secara berlebihan atau bebas diperbolehkan. Selanjutnya, antibiotik sering diresepkan tanpa indikasi. Bahkan di Amerika Serikat, hingga 60% resep antimikroba di ICU ditemukan tidak pantas atau tidak optimal. Sumber utama resistensi antibiotik lainnya adalah penggunaannya yang tidak diatur

pada ternak. Perkiraan AS menunjukkan bahwa dari semua antibiotik yang dijual lebih dari 80% sebenarnya digunakan untuk memelihara hewan. Ketika manusia mengkonsumsi produk makanan ini, antibiotik dosis kecil setiap hari masuk ke dalam tubuh dan membantu menumbuhkan resistensi pada bakteri komensal (Ventola, 2015).

Keadaan dunia saat ini bahwa adanya peningkatan angka resistensi antimikroba patogen dalam infeksi saluran kemih. Tren yang tidak menyenangkan ini telah dicatat di semua kelompok umur. Dalam meta-analisis baru-baru ini, tingkat resistensi antimikroba yang signifikan dicatat untuk *E. coli* pada ISK pediatrik (Bryce et al., 2016). Tingkat resistensi tercatat lebih tinggi di wilayah dunia di mana agen antimikroba tersedia secara bebas di toko (Bryce et al., 2016). Ada tingkat resistensi yang sangat tinggi terhadap agen antimikroba yang umum digunakan seperti ampicilin dan nitrofurantoin pada kedua kelompok pasien. ISK sering diobati secara empiris. Oleh karena itu, pedoman untuk pengobatan ISK juga harus mempertimbangkan pola resistensi yang terjadi pada setiap pasien (Bryce et al., 2016; Fagan et al., 2015).

ISK dapat muncul sebagai beberapa sindrom yang terkait dengan respons inflamasi terhadap invasi mikroba dan dapat mulai dari bakteriuria tanpa gejala hingga pielonefritis dengan bakteremia atau sepsis (Gupta et al., 2011). ISK jauh lebih sering terjadi pada wanita daripada pria karena uretra yang secara inheren lebih pendek dan kedekatannya dengan area perineum. Laki-laki yang lebih tua dapat mengalami ISK karena *immunosenescence* dan keadaan penyakit yang menyertai, seperti BPH atau hipertrofi prostat jinak (Durham, 2022; Naber et al., 2009).

Infeksi pada saluran kemih memiliki berbagai macam sindrom atau gejala, termasuk uretritis, sistitis, prostatitis, dan pielonefritis. ISK diklasifikasikan sebagai *uncomplicated* atau *complicated*. ISK *uncomplicated* komplikasi biasanya terjadi pada perempuan usia subur. ISK yang *complicated* biasanya terjadi pada pasien yang memiliki kelainan struktural atau fungsional pada saluran *genitourinary* dan mungkin melibatkan kandung kemih atau ginjal (Nicolle et al., 2019). ISK pada pasien laki-laki dan sebagian besar orang dewasa yang lebih tua dianggap *complicated*. Meskipun infeksi yang *complicated* biasanya diperlakukan mirip dengan infeksi yang *uncomplicated*, durasi pengobatan yang lebih lama biasanya diperlukan dalam infeksi yang rumit. ISK juga dapat diklasifikasikan sebagai atas dan bawah tergantung pada lokasi anatomi mereka. ISK yang lebih rendah biasanya mengacu pada *complicated*. Penyebab paling umum dari ISK yang adalah *Escherichia coli*, yang menyumbang 80% hingga 90% dari infeksi yang didapat masyarakat. Organisme penyebab tambahan pada infeksi tanpa komplikasi termasuk *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterococcus spp* (Durham, 2022; Fernandez & Coyle, 2023).

Penelitian terkait kesesuaian penggunaan obat antibiotik di Rumah Sakit menunjukkan masih perlunya perhatian karena hal ini dapat meningkatkan kejadian resistensi antibiotik. Beragamnya hasil penelitian terdahulu antara lain di RS Samarinda Medika Citra (SMC) Samarinda, periode Desember 2014-2016 didapatkan tidak tepat pemilihan obat dan rute pemberian 4,6% serta tidak tepat durasi pemberian sebanyak 5,7%, ketidaksesuaian penggunaan antibiotik 15% (Yusnita et al., 2017). Di RSUD Kabupaten Sukoharjo berdasarkan data tahun 2014 didapati evaluasi pengobatan pasien ISK tepat obat 58,73% dan tepat dosis 9,52% (Nawakasari & Nugraheni, 2019) dan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2020 mendapatkan pemberian dosis yang tidak tepat sebanyak 11,6% dan Interval pemberian yang tidak tepat sebesar 12,5% (Damayanti et al., 2020) serta pemberian terlalu singkat sebesar 29,7% ditemukan di RSUD Sijunjung 2018-2019 (Trimayanti et al., 2021).

Mengevaluasi kesesuaian penggunaan antibiotik dengan melihat alur *gyssens dengan berbagai pertimbangan clinical outcome* terapi merupakan salah satu langkah untuk melihat apakah pemilihan antibiotik rasional dan telah memberikan hasil terapi yang baik untuk pasien. Hal ini mendorong peneliti untuk melakukan penelitian dengan judul Analisis Rasionalitas Peresepan Antibiotik Pada Pasien Infeksi Saluran Kemih Dengan Metode Gyssens di Rumah Sakit X Samarinda dengan beberapa tujuan yaitu mengetahui pola pengobatan, gambaran kesesuaian penggunaan antibiotik

pada pasien ISK di RS X Kota Samarinda periode Januari 2020 – Agustus 2022.

2. Metode Penelitian

Karakteristik pasien, profil obat dan rasionalitas dianalisis secara deskriptif dengan menggunakan metode *gyssens* dan kategorika dalam bentuk jumlah dan persentase, menggunakan Microsoft Excel. Guideline, ebook dan referensi online yang digunakan adalah *guideline on urological infections from European Association of Urology tahun 2023*, *guideline acute simple cystitis in adult and adolescent females 2023*, *guideline acute simple cystitis in adult and adolescent males 2023*, *guideline acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults and adolescents 2023*, *guideline NICE pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing guideline, evidence review 2018*, *implementing an antibiotic stewardship prog: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America 2016*, *SWAB guidelines for antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in adults 2013*, *international clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases 2011*, *guideline penatalaksanaan infeksi saluran kemih dan genitalia pria dari Ikatan Ahli Urologi Indonesia (AUI) tahun 2020*, *European Society for Microbiology and Infectious Diseases Society of America tahun 2011*, *Antibiotic Essentials tahun 2015*, *lexicomp-online*.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan kelayakan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RS X Kota Samarinda dengan Nomor: I32/KEPK/VIII/2022.

3. Hasil dan Pembahasan

Karakteristik Pasien ISK

Berdasarkan data hasil penelitian di RS X Kota Samarinda pada periode Januari 2020 - Agustus 2022 didapatkan jumlah 55 pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Data Karakteristik pasien dapat dilihat pada **Tabel I** dengan beberapa karakteristik berupa jenis kelamin, umur dan diagnosis dokter. Data karakteristik pasien (**Tabel I**) menunjukkan pasien ISK yang paling banyak ditemui pada rentang umur >65 tahun 16 pasien (29%). Prevalensi data yang didapatkan cukup bervariasi namun adanya peningkatan angka kejadian jika dilihat dari rentang umur 36-45 sampai >65 tahun. Secara epidemiologi infeksi saluran kemih lebih sering pada usia dewasa namun pada umumnya bervariasi berdasarkan umur dan jenis kelamin. Spesifik pada laki-laki dengan umur yang lebih tua karena *immunosenescence* dan keadaan penyakit yang menyertai seperti BPH atau hipertrofi prostat jinak (Durham, 2022).

ISK jauh lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria karena uretra pada wanita lebih pendek daripada pria dan meatus uretra lebih dekat ke anus mungkin merupakan faktor penting dalam menjelaskan jumlah yang lebih besar pada perempuan (Durham, 2022; Minardi et al., 2011; Najjar et al., 2009). Alasan lebih lanjut hubungan seksual tampaknya penting dalam memaksa bakteri masuk kedalam kandung kemih perempuan. (Schwartz et al., 2015). Hal ini ditunjukkan dengan angka kejadian ISK lebih banyak dialami perempuan baik pada guideline eropa (Bonkat et al., 2023), guideline IDSA (Gupta et al., 2011) maupun pedoman dari Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI, 2020).

Adanya penyakit penyerta terjadi 63,64% pada total sampel menandakan faktor resiko yang memperburuk kondisi klinis pasien, dengan ini akan menjadi faktor memperlama masa rawat inap pasien. Jenis penyakit penyerta yang dialami cukup banyak dan beragam antara lain: gastritis 24,4%, mual muntah 18,18%, gangguan ginjal akut 5,45% dan diabetes melitus 3,63%. Keadaan klinis yang lebih kompleks pada pasien ISK kemungkinan akan membuat progress pasien lebih lama atau tidak maksimal seperti pada kondisi adanya kelainan anatomis atau fungsional pada saluran kemih, adanya gangguan fungsi ginjal dan atau penyerta

lainnya seperti diabetes (Bonkat et al., 2023; Gupta et al., 2011; IAU, 2020). Penyakit penyerta lainnya yang dapat menjadi faktor lain pada penelitian ini (**Tabel I**) cholelithiasis, TB paru, BPH, hipoalbumin, sepsis, ulkus diabetikum, hepatitis.

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Canada bahwa faktor yang berkontribusi pada ISK adalah infeksi sepsis sebesar 12,9% (Kumar et al., 2010) dan beberapa penelitian telah menilai risiko syok septik di antara pasien yang menderita infeksi saluran kemih (ISK). Dalam Studi retrospektif kasus ISK dari rumah sakit menunjukkan Dari 710 peserta yang dirawat karena ISK, 80 pasien (11,3%) mengalami syok septik (Hsiao et al., 2015). Pasien dengan gangguan fungsi ginjal sebagai faktor predisposisi yang bertanggung jawab pada perburukan ISK dengan mempengaruhi daya tahan tubuh, malnutrisi, anemia, dan kualitas hidup yang tidak baik pada pasien (Shankar et al., 2021) dan bahkan menjadi faktor yang dapat berpotensi pada resistensi pada antimikroba (Cuiban et al., 2023) termasuk pada pasien diabetes.

Rasionalitas antibiotik

Pada penelitian ini untuk mengevaluasi kesesuaian atau rasionalitas antibiotik pada terapi pasien ISK di RS X Kota Samarinda digunakan metode Gyssens yang merupakan salah satu metode penilaian secara kualitatif yang direkomendasikan dalam Peraturan Menteri Kesehatan No. 8 tahun 2015 tentang prog penengdalian resistensi antimikroba di rumah sakit. Dari total sampel pasien (rekam medis) dengan 55 pasien diperoleh jumlah regimen antibiotik sejumlah 67 regimen yang kemudian dievaluasi menggunakan metode Gyssens. Analisis dilakukan pada setiap regimen antibiotik yang dibagi kedalam 2 kategori rasional atau tidak rasional yang bisa mencakup lebih dari 1 kategori Gyssens. Sebaran profil pengobatan antibiotik ISK pada penelitian ini dapat dilihat pada **Tabel 2** dengan berdasarkan jenis antibiotik, dosis, rute pemberian, diagnosis dokter, durasi terapi terhadap sebaran kategori gyssens dari setiap regimen. Semua regimen ditemukan memiliki ketidakrasionalan dengan rincian adalah kategori IIB sebanyak 68,65% (46 regimen) kategori IIA sebanyak 64,17% (43 regimen), kategori IIIB sebanyak 62,68% (42 regimen), Kategori V sebanyak 4,47% (3 regimen), kategori IIIA sebanyak 1,49% (2 regimen) dan IIC sebanyak 1,49% (2 regimen). Setiap antibiotik yang diberikan akan dievaluasi berdasarkan aliran yang kemudian dapat dikategorikan. Beberapa waktu lalu penilaian hasil pemikiran akan dibandingkan dengan standar pengobatan yang menjadi perbandingan dalam penelitian ini.

Kategori V

Kategori V (tidak ada indikasi penggunaan antibiotik). Dari hasil penelitian ini didapatkan 2 jenis antibiotik yaitu cefoperazone sulbactam dan azithromycin. Hal dapat dinilai berdasarkan beberapa pertimbangan antara lain: melihat pada tanda-tanda infeksi berupa keluhan, tanda-tanda vital dan leukosit pada diagnosis dokter yang dihubungkan dengan rekomendasi terapi antibiotik empiris maupun definitif pada beberapa guideline antara lain: *guideline on Urological Infections From European Association of Urology* (Bonkat et al., 2023), *guideline* Penatalaksanaan Infeksi Saluran Kemih dan Genitalia Pria dari Ikatan Ahli Urologi Indonesia (AUI) Tahun 2020, *SWAB guideline for antimicrobial therapy of complicatet urinary tract infections in adults* (Geerlings et al., 2013) dan *European Society for Microbiology and Infectious Diseases Society of America 2011* (Gupta et al., 2011).

Dua pasien yang menerima cefoperazone sulbactam antara lain dengan diagnosa dokter pielonefritis dengan komplikasi dengan hasil kultur darah *Acinetobacter baumannii* dan tanpa komplikasi dengan hasil kultur urin *E. coli*. Bakteri *E. coli* terlibat dalam ISK dengan komplikasi dan menyebabkan kurang dari 50% dari infeksi. Beberapa infeksi yang komplikasi mungkin disebabkan oleh organisme yang sangat tahan seperti spesies *Enterobacter* dan *Pseudomonas aeruginosa* (Flores-Mireles et al., 2015). Klasifikasi ISK dengan komplikasi dan tanpa komplikasi dijelaskan dalam guideline Infeksi Urologi EAU. ISK yang tidak dijelaskan pada jenis ISK tanpa komplikasi masuk kedalam ISK dengan komplikasi dengan

adanya kondisi kompleks seperti dengan kelainan anatomi atau fungsional yang relevan dari saluran kemih, penggunaan kateter urin yang, penyakit ginjal, dan/atau dengan penyakit imunokompromis secara bersamaan lainnya antara lain dengan penyakit diabetes (Gupta et al., 2011).

Antibiotik intravena pada pasien ISK pyelonephritis komplikasi maupun secara umum jenis ISK komplikasi seperti aminoglikosida dengan atau tanpa amoksisilin, atau sefalosporin generasi kedua atau ketiga, atau spektrum luas penisilin dengan atau tanpa aminoglikosida (Bonkat et al., 2023; Geerlings et al., 2013). Pilihan antara agen-agen ini harus didasarkan pada data resistensi lokal, dan rejimen harus disesuaikan berdasarkan hasil kerentanan (Bonkat et al., 2023; Gupta et al., 2011). Pada Guideline NICE 2018 hanya merekomendasikan penggunaan antibiotik pyelonephritis pada usia 16 tahun ke atas dengan amoxicillin clavunat acid, cefuroxime, ceftriaxone, ciprofloxacin, gentamisin, amikasin sebagai terapi lini utama secara intravena atau pada kondisi tidak dapat menggunakan oral atau kondisi tidak stabil (NICE, 2018). Hal yang serupa juga dijelaskan dalam *handbook pharmacotherapy principle and practice* pada beberapa contoh cefalosporin yang disetujui untuk pengobatan ISK dengan komplikasi antara lain ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, ceftolozane, ceftazidime, cefiderocol (Durham, 2022)

Cefoperazone (sefalopirin generasi 3) memiliki spektrum antipseudomonas, dan organisme g positif (*cocci*) antara lain *S. epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (MRSA) dan bakteri g negatif (*bacilli*); *Serratia marcessens*, *Shigella* sp, *Yersinia enterocolitica* (Cunha et al., 2015). Sulbactam adalah antibiotik dengan golongan penghambat beta-laktamase yang masuk dalam golongan antibiotik penghambat dinding sel dan aktif terhadap penghambatan *Neisseriaceae* dan *Acinetobacter baumannii*, tetapi umumnya hanya memiliki aktivitas antibakteri yang lemah terhadap organisme lain. meskipun dianggap kurang kuat. oleh karena itu, sulbactam dapat meningkatkan aktivitas sefalosporin atau penisilin terhadap banyak strain bakteri yang resisten. Sulbactam juga telah diberikan dengan cefoperazone (Lexicomp, 2010). Antibiotik ini dapat digunakan untuk indikasi pielonefritis dengan rawat inap namun dikombinasikan dengan golongan betalaktam penisilin yaitu ampicilin.

1 pasien dengan indikasi penggunaan antibiotik aziithromycin secara oral. Klinis pasoen berupa nyeri perut bagian bawah, susah BAK, dan terakhir BAK bercampur darah, nanah. Diagnosis yang diterima pielonefritis disertai alopecia, demensia dan ataksia. Azithromycin tidak diindikasikan pada pasien tersebut. Hal ini sudah sesuai dengan semua guideline yang dirujuk pada penggunaan empiris maupun definitive (Bonkat et al., 2023; Gupta et al., 2011; IAU, 2020). Antibiotik yang direkomendasikan pada pielonefritis adalah golongan fluoroquinolone, aminoglikosida dengan atau tanpa karbapenem, atau golongan beta laktam oral dikombinasikan dengan ceftriakson atau aminoglikosida (Bonkat et al., 2023; Gupta et al., 2011; IAU, 2020; Rubenstein & Schaeffer, 2003; Sandberg et al., 2012).

Azitromisin hanya diindikasikan pada acne vulgaris baik kasus sedang sampai parah (Zaenglein et al., 2016), penggunaan *off label* babesiosis (Krause et al., 2008, 2021; E. Sanchez et al., 2016), penggunaan *off label* infeksi bartonella sp (Bass et al., 1998; Spach, 2022; Stevens et al., 2014), penggunaan *off label* bronchiectasis pada pencegahan eksaserbasi paru (Smith et al., 2020; Wong et al., 2012), eksaserbasi akut PPOK (Swanson et al., 2005), cystic fibrosis anti inflamasi (Saiman et al., 2003), penggunaan *off label* diare akibat infeksi (Leibovici-Weissman et al., 2014; Riddle et al., 2016; WHO, 2005), agen alternatif dan penggunaan *off label* penyakit Lymeinfeksi Borrelia sp pada erythema migran (Lantos et al., 2021), pneumonia komunitas (M File, 2023; Metlay et al., 2019), rhinosinusitis akut, infeksi menular seksual (Powell & Nyirjesy, 2022; Workowski et al., 2021), streptococcus; alternatif pada pasien dengan alergi penisilin pada pasringitis dan demam rematik (Pichichero, 2024; Shih & Wallace, 2024).

Tabel 1. Karakteristik pasien ISK di RS X Kota Samarinda

Jenis karakteristik	Subjek (n=55 pasien)	
	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	17	30,91
Perempuan	38	69,09
Umur		
17 – 25	6	10,91
26 – 35	9	16,36
36 – 45	6	10,91
46 – 55	8	14,55
56 – 65	10	18,18
> 65	16	29,09
Penyakit penyerta		
Ada	35	63,63
Tidak ada	20	36,36
Jenis penyakit penyerta		
Pansitopenia	1	1,81
Hiponatremia	1	1,81
Anemia	2	3,63
Bronkitis	1	1,81
Cholelithiasis	1	1,81
Nyeri kepala	2	3,63
Mual muntah	10	18,1
Gastritis	14	24,4
Diabetes melitus	2	3,63
Gangguan ginjal akut	3	5,45
TB paru	1	1,81
Wasir	1	1,81
<i>Hypertensive heart disease</i>	1	1,81
Batuk pilek	2	3,63
Gagal ginjal	1	1,81
Pusing/vertigo	2	3,63
Nyeri post operasi	1	1,81
<i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>	1	1,81
Hipoalbumin	1	1,81
Sepsis	1	1,81
Ulkus diabetikum	1	1,81
Meningioma	1	1,81
Malnutrisi	1	1,81
Hepatitis	1	1,81
Alopecia	1	1,81
Demensia	1	1,81
Ataksia	1	1,81
Diagnosis dokter		
Sistitis	17	30,90
Pielonefritis	36	65,45
<i>Catheter-associated urinary tractus infection</i>	2	3,63

Azitromisin juga diindikasikan untuk profilaksis bedah (*uterine evacuation*; aborsi atau kehilangan kehamilan (Shih & Wallace, 2024) dan pada kasus demam tifoid (Chinh et al., 2000; Dolecek et al., 2008; Girgis et al., 1999).

Kategori IIIA

Kategori antibiotik untuk durasi penggunaan yang terlalu lama adalah kategori IIIA. Pada penelitian ini ditemukan antibiotik dengan durasi penggunaan yang terlalu lama pada antibiotik gentamisin sebanyak 1 pasien (1,81%) dengan durasi 23 hari. Total durasi terapi ISK komplikasi termasuk pyelonephritis atau infeksi saluran kemih dengan tanda/gejala sistemik berkisar dari 5 hingga maksimal 14 hari dan tergantung pada respons klinis (Gupta, 2023c; Gupta et al., 2011; Ryanto et al., 2019; Wie et al., 2014). Regimen ada antibiotik empiris spesifik untuk pengobatan *catheter associated urinary tract infections* (CA-UTI) belum didefinisikan dengan baik, dan pengobatan harus didasarkan pada pola kerentanan lokal pada rumah sakit. Kultur urin digunakan untuk memandu pemilihan akhir antimikroba. Secara umum, pengobatan selama 7 hari sudah cukup jika gejala segera sembuh dan 10 hingga 14 hari jika gejala lebih lambat sembuh (Bonkat et al., 2023; Hooton et al., 2010).

Tabel 2. Sebaran antibiotik berdasarkan Kategori Gyssen

Penggunaan yang terlalu lama dapat memicu resistensi antibiotik dan memicu biaya terapi yang meningkat (Warzecha et al., 2021). Klinis pasien membaik yang dapat teramati di rekam medis hanya pemeriksaan leukosit. Peran farmasis dapat berjalan pada kondisi ini dengan melihat klinis pasien apakah mengalami perburukan klinis dengan tanda perubahan TTV, perubahan nilai leukosit sebelum diberi antibiotik dan sesudah pemberian dengan rentang waktu minimal 2-3 x 24 jam atau profil klinis semakin membaik. Peran menganalisa suatu respon terapi dan gagalannya efektifitas dari suatu pemberian antibiotik sangat diperlukan saat pasien membaik secara klinis, rute pemberian harus dievaluasi ulang (Alves da Costa et al., 2019).

Memodifikasi terapi dari parenteral ke oral (terapi peralihan dengan obat-obatan yang menunjukkan bioavailabilitas oral yang sangat baik). Kriteria yang harus ada untuk membenarkan peralihan ke terapi oral termasuk salah satunya adalah peningkatan klinis secara keseluruhan, kurangnya demam selama 8 hingga 24 jam dan penurunan jumlah WBC atau leukosit. Begitupun sebaliknya jika memburuk dalam 2-3 x 24 jam selama pemberian antibiotik maka perludilakukan stop antibiotik dimana ini dianggap terapi gagal atau tidak adekuat (Leem & Burgess, 2020).

Kategori IIIB

Kategori antibiotik dengan durasi penggunaan yang terlalu singkat adalah kategori IIIA. Antibiotik yang masuk anatra lain adalah antibiotik ceftriaxone 20 pasien (36, 36%), Levofloxacin 4 pasien (7,27%), Ciprofloxacin 3 pasien (5,45%), 2 pasien (3,63%) pada antibiotik meropenem dan cefixime dan masing-masing 1 pasien (1,81%) pada antibiotik gentamisin dan ceftazidime. Antibiotik dengan durasi singkat pada obat generik bermerek terbanyak pada terfacef (ceftriaxone) dengan jumlah 6 pasien dan diikuti oleh antibiotik baquinor (ciprofloxacin) sebanyak 2 pasien (3,63%) dan antibiotik urotractin (pipemidic acid) sebanyak 1 pasien atau 1,81%. Guideline merekomendasikan total kisaran waktu terapi antibiotik pada pasien ISK antara lain antibiotik ceftriaxone selama 5-14 hari (Gupta, 2023c; Gupta et al., 2011; Wells, 2004), cefixime selama 10-14 hari (Gupta et al., 2011; Johnson & Russo, 2018; Moustafa et al., 2016; M. Sanchez, 2002) atau 7-10 hari hari (Gupta, 2023c; Yahav et al., 2019), ceftazidime 5-14 hari (Gupta et al., 2011; Gupta, 2023).

Levofloxacin untuk indikasi *cystitis* selama 3 hari pada perempuan (Gupta, 2023a; Gupta et al., 2011) atau 5 hari untuk laki-laki (Gupta, 2023b). Ciprofloxacin secara oral pada *cystitis* laki-laki (Gupta et al., 2011) atau 5 hari pada *cystitis* perempuan (Gupta, 2023b) dan intravena 5-7 hari pada pyelonephritis rawat inap (Gupta et al., 2011) sedangkan total durasi terapi meropenem berkisar dari 5 hingga 14 hari; untuk pasien dengan peningkatan gejala dalam 48 hingga 72 jam pertama terapi, beberapa ahli merekomendasikan kursus yang lebih pendek dari 5 hingga 10 hari atau 7 hingga 10 hari jika terapi selesai dengan meropenem (Gupta, 2023c; Gupta et al., 2011; Tamma et al., 2023; Yahav et al., 2019). Total durasi terapi gentamisin berkisar dari 5 hingga 14 hari dan tergantung pada respons klinis (Gupta, 2023c; Gupta et al., 2011; Ryanto et al., 2019; Wie et al., 2014) serta durasi terapi *pipemidic acid* prinsipnya sama dengan sesama golongan *quinolone* selama 5 atau 7 hari. Serta durasi penggunaan antibiotik antara lain pipemidic acid secara umum direkomendasikan pada guideline IDSA semalam 14 hari.

Kategori IIA

Kategori IIA merupakan kesesuaian dosis antibiotik. Penilaian dosis antibiotik dinilai dengan 2 kriteria yaitu overdosis dan underdosis berdasarkan guideline dan jurnal yang menyesuaikan kondisi klinis pasien termasuk pada kondisi status fungsi ginjal dan hati pasien telah sesuai dengan yang direkomendasikan. Antibiotik gentamisin 80 mg tiap 12 jam sebanyak 3 pasien (5,45%), Cefixime 100 mg tiap 12 jam (*cystitis*) sebanyak 2 pasien dan ciprofloxacin sebanyak 2 pasien (3,63%), dengan rincian 250 mg oral tiap 12 jam pada pyelonephritis dan pada dosis 200 mg tiap 12 jam iv pyelonephritis yang masing-masing sebanyak 1 pasien.

Jenis antibiotik, dosis dan diagnosis	Durasi terapi (hari)	(n)	Kategori												
			V I	V A	IV B	IV C	IV D	III A	III B	II A	II B	II C	I		
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv pyelonephritis	1	2								2	2	2			
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv pyelonephritis	2	7								7	6	7			
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv pyelonephritis	3	3								3	3	3			
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv pyelonephritis	4	1								1	1	1			
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv pyelonephritis	5	3									3	3			
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv pyelonephritis	6	3									3	3			
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv pyelonephritis	8	2									2	2			
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv pyelonephritis	9	1									1	1			
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv pyelonephritis	10	1									1	1			
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv cystitis	2	5								5	5	5			
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv cystitis	3	2								2	2	2			
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv cystitis	5	2									2	2			
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv cystitis	6	1									1	1			
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv cystitis	9	1									1	1			
Ceftriaxone 1 g tiap 12 jam iv catheter-associated urinary tract infections	11	1									1	1			
Levofloxacin oral 750 mg tiap 24 jam pyelonephritis	1	1									1				
Levofloxacin oral 750 mg tiap 24 jam pyelonephritis	2	2									2				
Levofloxacin oral 500 mg tiap 24 jam pyelonephritis	4	1									1	1			
Levofloxacin oral 500 mg tiap 24 jam pyelonephritis	6	1									1				
Levofloxacin oral 500 mg tiap 24 jam cystitis	2	1									1	1			
Levofloxacin oral 500 mg tiap 24 jam cystitis	5	1									1				
Meropenem iv 500 mg tiap 8 jam pyelonephritis	1	1									1	1			
Meropenem iv 1 g tiap 8 jam pyelonephritis	4	2									2				
Ciprofloxacin oral 200 mg tiap 12 jam pyelonephritis	7	1									1				
Ciprofloxacin iv 200 mg tiap 12 jam cystitis	1	1									1	1			1
Ciprofloxacin oral 250 mg tiap 12 jam cystitis	4	1									1				
Gentamisin iv 80 mg tiap 12 jam pyelonephritis	4	1									1	1			1
Gentamisin iv 80 mg tiap 12 jam pyelonephritis	5	2										2	2		
Gentamycin 80 mg tiap 12 jam iv catheter-associated urinary tract infections	23	1								1		1	1		
Cefixime oral 100 mg tiap 12 jam cystitis	1	2									2	2	2		
Ceftazidime iv 1 g tiap 8 jam pyelonephritis	1	1									1	1			
Azithromycin oral 500mg tiap 24 jam pyelonephritis	2	1													
Urotractin (pipemidic acid) oral 400 mg tiap 12 jam pyelonephritis	4	1									1				
Terfacef (ceftriaxone) iv 1 g tiap 12 jam pyelonephritis	2	1									1	1	1		
Terfacef (ceftriaxone) iv 1 g tiap 12 jam cystitis	1	1									1	1	1		
Terfacef (ceftriaxone) iv 1 g tiap 12 jam cystitis	2	1									1	1	1		
Terfacef (ceftriaxone) iv 1 g tiap 12 jam cystitis	3	1									1	1	1		
Terfacef (ceftriaxone) iv 1 g tiap 12 jam cystitis	4	1									1	1	1		
Baquinor (ciprofloxacin) iv 1 g tiap 12 jam pyelonephritis	2	1									1	1			
Baquinor (ciprofloxacin) iv 400 mg tiap 12 jam pyelonephritis	3	1									1				
Baquinor (ciprofloxacin) iv 1 g tiap 12 jam cystitis	6	1								1		1			1
Cefoperazone sulbactam iv 1 g tiap 12 jam pyelonephritis	6	1													
Cefoperazone sulbactam iv 1 g tiap 12 jam pyelonephritis	5	1													
Total		67		3	0	0	0	0	0	2	42	43	46	2	0

Levofloxacin 500 mg digunakan tiap 24 jam oral pasien pyelonephritis 2 pasien (3,63%). Antibiotik lainnya adalah ceftazidime 1 g iv tiap 8 jam (pyelonephritis) 1 pasien (1,81%) masuk kedalam antibiotik pada kategori underdosis. Ceftriaxone generik 1 g tiap 12 jam pada 35 pasien (63,63%), terfacef (ceftriaxone) 1 g tiap 12 jam pada 6 pasien (10,9%) sebagai antibiotik terbanyak dengan kategori overdosis diikuti oleh antibiotik gentamisin 80 mg iv tiap 12 jam 2 pasien (3,63%) dan antibiotik baquinor (ciprofloxacin) dengan dosis pemberian 1 g iv tiap 12 jam sebanyak 2 pasien (3,63%). Levofloxacin 500 mg tiap 24 jam oral pada pasien cystitis sebanyak 2 pasien (3,63%), anbtbiotik mereponem sebanyak 1 pasien pada dosis 500 mg tiap 8 jam iv sebanyak 1 pasien (1,81%), serta ciprofloxacin 1 g tiap 12 jam iv pada indikasi cystitis sebanyak 1 pasien (1,81%) masuk kedalam kategori antibiotik overdosis.

Dosis gentamisin yang direkomendasikan pada umumnya Infeksi saluran kemih, (pielonefritis atau infeksi saluran kemih dengan tanda/gejala sistemik) adalah 5 mg/kg iv sekali sehari (Gupta, 2023c; Gupta et al., 2011; Ryanto et al., 2019; Wie et al., 2014). Gentamisin (aminoglikosida) bersifat nefrotoksik yang ditandai dengan penurunan klirens kreatinin, peningkatan serum kreatinin, polyuria, dan gagal ginjal

(Lexicomp, 2024e; Udupa & Prakash, 2019). Klirens kreatinin pada 2 pasien dalam penelitian ini sebesar 31, 32 dan 44 ml/menit. Rekomendasi yang diberikan oleh pendapat ahli yang berasal dari Leroy 1978 dan berdasarkan nilai klirens kreatinin \square 40 sampai $<$ 60 ml/menit maka direkomendasikan untuk interval tiap 12 jam dan untuk nilai klirens kreatinin 20 - $<$ 40 ml direkomendasikan untuk interval tiap 24 jam secara intravena dengan kisaran dosis biasa 3 hingga 5 mg/kg/hari (Lexicomp, 2024f). Berdasarkan pedoman dosis antibiotik cefixime pada indikasi cystitis maupun phylonefritis adalah 400 mg tiap 24 jam (Gupta et al., 2011; Johnson & Russo, 2018; Moustafa et al., 2016; Nicolle, 2008; E. Sanchez et al., 2016). Dosis antibiotik ciprofloxacin yang direkomendasikan pada cystitis secara oral (Extended release) 500 mg tiap 24 jam (Gupta, 2023c; Gupta et al., 2011, 2011) dan 400 mg tiap 12 jam secara intravena serta rekomendasi pada pyelonephritis secara oral 500-750 mg tiap 12 jam (Gupta, 2023c; Gupta et al., 2011; IAU, 2020) dan dosis intravena 400 mg tiap 12 jam. Pasien pyelonephritis pada umumnya direkomendasikan levofloxacin dengan dosis 750 mg tiap 24 jam (Gupta, 2023c).

Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dengan klirens kreatinin 12 ml/min maka dosis yang direkomendasikan dengan kondisi tersebut

adalah 750 mg pada pemberian pertama dan 500 mg tiap 48 jam kemudian. Pada gangguan fungsi ginjal dengan klirens kreatinin 12 ml/min dan 46 ml/menit maka dosis yang direkomendasikan dengan kondisi tersebut adalah 750 mg 48 jam (Lexicomp, 2024; Mueller et al., 2024). Hal ini akan berpotensi pada efek samping obat terhadap ginjal berupa gangguan ginjal secara akut (Lexicomp, 2024c). Potensi efek samping ini tidak dapat dipastikan melihat data penunjang klirens kreatinin hanya 1 kali dalam proses perawatan dan desain data penelitian berupa data retrospektif yang kurang maksimal dalam menilai klinis pasien. Serta dosis ceftazidime pada infeksi saluran kemih, komplikasi (pielonefritis atau infeksi saluran kemih dengan tanda/gejala sistemik) secara intravena 1-2 g setiap 8 jam.

Rekomendasi dosis baquinor (ciprofloxacin) adalah 400 mg tiap 12 jam secara intravena (Gupta, 2023c; Gupta et al., 2011). Dosis terfacef (ceftriaxone) umumnya direkomendasikan pada dosis 1 g tiap 24 jam (Gupta, 2023c; Gupta et al., 2011; Wells, 2004). Hal ini dianggap overdosis pada 6 pasien yang menerima terfacef. Dosis empiris penggunaan gentamisin pasien rawat inap secara intravena yang direkomendasikan adalah 5 mg/kg/hari (Gupta, 2023c; Gupta et al., 2011; Ryanto et al., 2019; Wie et al., 2014).

Dosis yang direkomendasikan pada kondisi umum infeksi saluran kemih pada obat meropenem ialah 1 g tiap 8 jam (Gupta, 2023c; Gupta et al., 2011; Tamma et al., 2023; Yahav et al., 2019) sedangkan pada kondisi klirens kreatinin ≤ 25 ml dosis yang direkomendasikan adalah 500 mg tiap 12 jam. Hal ini memiliki dampak perburukan gejala gagal ginjal yang disebabkan dari efek samping obat yang diperlukan monitoring lebih jelas pada pasca terapi (Lexicomp, 2024b). Pasien dalam penelitian ini berakhir dengan status perburukan dan meninggal. Kematian pasien diperlukan analisa dengan pendekatan prospektif memungkinkan analisa lebih mendalam. Namun diperkirakan telah mengalami urosepsis dalam ruang perawatan intensive care unit (ICU). Berdasarkan *guideline* EAU 2023 pada kondisi gangguan ginjal dan mengalami sepsis sebaiknya dosis disesuaikan (Bonkat et al., 2023; Evans et al., 2021)

Kategori IIB

Interval pemberian tidak tepat didominasi pada obat antibiotik ceftriaxone baik pada generik sebanyak 36 pasien (65,45%) dan generik bermerek (terfacef) 5 pasien (9,09%) dan gentamisin sebanyak 2 pasien (3,63%). Penggunaan antibiotik sudah diatur sedemikian rupa interval waktu penggunaannya tujuannya agar kadar obat didalam tubuh tetap terjaga dan berpengaruh. Beberapa antibiotik memiliki interval waktu pemberian yang berbeda-beda, bergantung indikasi penyakit dan karakter profil obat. Pemberian antibiotik pada interval waktu yang tepat dapat menyebabkan kadar obat dalam tubuh berada pada rentang terapi yang tepat untuk mencapai keberhasilan terapi (Leekha et al., 2011; Ratliff & Oliphant, 2022).

Interval pemberian dosis yang tidak tepat berdampak pada dosis yang kurang dapat menyebabkan tidak berefeknya antibiotik karena tidak mencapai kadar hambat minimum (KHM) dalam darah dan lokasi infeksi. Antibiotik ceftriaxone pada infeksi saluran kemih hanya direkomendasikan pada pemberian 1 g dalam 24 jam (Gupta, 2023c; Gupta et al., 2011; Wells, 2004). antibiotik ceftriaxone *cephalosporin* generasi III yang bersifat *time dependent*, lamanya antibiotik terdapat dalam darah dengan kadar diatas kadar hambat minimal (KHM) sangat penting untuk aktivitas eradikasi bakteri dengan pemberian. Tidak tercapainya KHM dikarenakan tidak sesuai interval pemberian antibiotik dapat menyebabkan resistensi bakteri terhadap antibiotik tersebut (Lexicomp, 2024d).

Klirens kreatinin pada 2 pasien yang menerima gentamisin dalam penelitian ini sebesar 31 dan 32 ml/menit. Rekomendasi yang diberikan oleh pendapat ahli yang berasal dari Leroy 1978 menjelaskan bahwa interval pemberian tiap 12 jam dengan gangguan fungsi ginjal jika berdasarkan nilai klirens kreatinin pasien ≥ 40 sampai < 60 ml/menit namun ketika nilai klirens kreatinin $20 - < 40$ ml direkomendasikan untuk interval tiap 24 jam secara intravena dengan kisaran dosis biasa 3 hingga

5 mg/kg/hari (Lexicomp, 2024f). Gentamisin (aminoglikosida) bersifat nefrotoksik yang ditandai dengan penurunan klirens kreatinin, peningkatan serum kreatinin, polyuria, dan gagal ginjal (Lexicomp, 2024e; Udupa & Prakash, 2019). t $\frac{1}{2}$ gentamisin pada pasien dewasa berkisar 2 jam dan memanjang atau lebih lama jika mengalami gagal ginjal yang berkisar rata-rata: 41 ± 24 jam; Rentang: 6 hingga 127 jam pada hemodialisa (Dager & King, 2006; Lexicomp, 2024g; Regamey et al., 1973).

Kategori IIC

Kategori IIC merupakan kategori antibiotik dengan rute tidak tepat. Pada kategori ini antibiotik rute pemberian tidak tepat berada pada antibiotik ciprofloxacin baik sediaan generik 1 pasien (200 mg iv tiap 12 jam *cystitis*) maupun generik bermerek baquinor 1 g iv tiap 12 jam dengan diagnosis *cystitis*. Salah satu alasan pemilihan rute dalam manajemen antimikroba adalah lokasi infeksi (Ratliff & Oliphant, 2022). Bioavailabilitas ciprofloxacin secara oral terbilang baik 70% pada pasien dewasa (Lexicomp, 2024a). Rute pemberian antibiotik yang direkomendasikan *guideline* pada Infeksi saluran kemih berupa *cystitis*, tanpa komplikasi atau akut (infeksi terbatas pada kandung kemih tanpa tanda/gejala saluran atas, prostat, atau infeksi sistemik) adalah secara oral (Bonkat et al., 2023; Gupta, 2023a; Gupta et al., 2011). Pasien tidak mengalami penyakit yang kompleks dan fungsi ginjal pasien normal dan tidak memiliki penyakit imunokompromi seperti diabetes melitus sehingga seharusnya jika melihat *guideline* maka rute pemberian antibiotik secara oral lebih cukup pada kondisi ini (Bonkat et al., 2023). Alasan lainnya pemberian antibiotik secara intravena biasanya juga terjadi pada kondisi pasien mengalami perburukan klinis infeksi setelah pemberian oral atau pasien mengalami efek samping gangguan gastrointestinal (Ratliff & Oliphant, 2022).

4. Kesimpulan

Rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi saluran kemih di Rumah Sakit X Kota Samarinda tahun Januari 2020 - Agustus 2022 total sampel dengan 55 pasien (rekam medis). Diperoleh jumlah regimen antibiotik sejumlah 67 regimen yang kemudian dievaluasi menggunakan metode Gyssens. Semua regimen ditemukan memiliki ketidakrasionalan dengan rincian adalah kategori IIB sebanyak 68,65% (46 regimen) kategori IIA sebanyak 64,17% (43 regimen), kategori IIIB sebanyak 62,68% (42 regimen), Kategori V sebanyak 4,47% (3 regimen), kategori IIIA sebanyak 1,49% (2 regimen) dan IIC sebanyak 1,49% (2 regimen).

5. Daftar Pustaka

- Alves da Costa F, van Mil JWF, Alvarez-Risco A. 2019. *The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care*. Springer International Publishing.
- Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sister CL, Chan DS, Vincent JM, Person DA, Claybaugh JR, Wittler RR, Weisse ME, Regnery RL, Slater LN. 1998. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 17(6), 447-452.
- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Kranz J, Schubert S, Pilatz A, Veeratterapillay R, Wagenlehner F. 2023. *EAU Guidelines on Urological Infections Infections*.
- Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. 2016. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 352, i939.
- Chinh NT, Parry CM, Ly NT, Ha HD, Thong MX, Diep TS, Wain J, White NJ, Farrar JJ. 2000. A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant or nalidixic acid-resistant enteric fever. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(7), 1855-1859.
- Cuiban E, Radulescu D, David C, Turcu FL, Bogaeanu C, Feier LF, Onofrei SD, Vacaroiu IA. 2023. WCN23-0468 Urinary tract infections in chronic kidney disease patients - A Romanian center experience. *Kidney International Reports*, 8(3), S272.

- Cunha BA, Schoch PE, Bottone EJ, Rex JH, Cunha CB. 2015. Antibiotic susceptibility profiles and initial therapy of isolates pending susceptibility results. In B. A. Cunha (Ed.), *Antibiotic* (Fourteenth, pp. 185–202). Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Dager WE, King JH. 2006. Aminoglycosides in Intermittent Hemodialysis: Pharmacokinetics with Individual Dosing. *Annals of Pharmacotherapy*, 40(1), 9–14.
- Damayanti E, Wahyono D, Nuryastuti T. 2020. Rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi saluran kemih oleh bakteri penghasil ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase) di RSUD Dr. Sardjito Yogyakarta. *Majalah Farmaseutik*, 17(2), 225–232.
- Dolecek C, Phi La TT, Rang NN, Phuong LT, Vinh H, Tuan PQ, Cong Du D, Be Bay NT, Long DT, Ha LB, Binh NT, Anh Hong NT, Dung PN, Lanh MN, Be Bay P, Van Ho VA, Van Minh Hoang N, Nga TTT, Chau TT, Farrar J. 2008. A multi-center randomised controlled trial of Gatifloxacin versus Azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adults in Vietnam. *PLoS ONE*, 3(5), e2188.
- Durham SH. 2022. Urinary tract infections and prostatitis. In M. A. Chisholm-Burns, T. L. Schwinghammer, P. M. Malone, J. M. Kolesar, K. C. Lee, & P. Brandon Bookstaver (Eds.), *Pharmacotherapy Principles & Practice* (Sixth, pp. 1289–1298). McGraw Hill.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Levy M. 2021. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 47(11), 1181–1247.
- Fagan M, Lindbæk M, Grude N, Reiso H, Romøren M, Skaare D, Berild D. 2015. Antibiotic resistance patterns of bacteria causing urinary tract infections in the elderly living in nursing homes versus the elderly living at home: An observational study. *BMC Geriatrics*, 15, 98.
- Fernandez JM, Coyle EA. 2023. Urinary tract infections and prostatitis. In J. T. DiPiro, G. C. Yee, S. T. Haines, T. D. Nolin, V. Ellingrod, & L. Michael Posey (Eds.), *DiPiro's Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach* (12th ed., pp. 3732–3767). McGraw Hill.
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. 2015. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 13(5), 269–284.
- Geerlings SE, Van Nieuwkoop C, Van Haarst E, Van Buren M, Knottnerus B, Stobberingh EE, De Groot C, Prins J. 2013. SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults. *SWAB Guidelines*.
- Girgis NI, Butler T, Frenck RW, Sultan Y, Brown FM, Tribble D, Khakhria R. 1999. Azithromycin versus Ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that included patients with multidrug resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(6), 1441–1444.
- Gupta K. 2023a. *Acute simple cystitis in adult and adolescent females*. UpToDate.
- Gupta K. 2023b. *Acute simple cystitis in adult and adolescent males*. UpToDate.
- Gupta K. 2023c. *Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults and adolescents*. UpToDate.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz, R, Schaeffer AJ, Soper DE. 2011. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 52(5), e103–e120.
- Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayh PA, Tenke P, Nicolle LE. 2010. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 50(5), 625–663.
- Hsia, CY, Yang HY, Chang CH, Lin HL, Wu CY, Hsiao MC, Hung PH, Liu SH, Weng CH, Lee CC, Yen TH, Chen YH, Wu TC. 2015. Risk factors for development of septic shock in patients with urinary tract infection. *BioMed Research International*, 2015, 717094.
- IAUI, I. A. U. I. 2020. *Panduan Tatalaksana Infeksi Saluran Kemih dan Genitalia Pria 2021*.
- Johnson JR, Russo TA. 2018. Acute pyelonephritis in adults. *New England Journal of Medicine*, 378(1), 48–59.
- Kallen AJ, Welch HG, Sirovich BE. 2006. Current antibiotic therapy for isolated urinary tract infections in women. *Archives of Internal Medicine*, 166(6), 635. Permenkes No. 28 Tahun 2021 Pedoman Penggunaan Antibiotik.
- Krause PJ, Auwaerter PG, Bannuru RR, Branda JA, Falck-Ytter YT, Lanto, PM, Lavergne V, Meissner HC, Osani MC, Rips JG, Sood SK, Vannier E, Vaysbrot EE, Wormser GP. 2021. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2020 Guideline on diagnosis and management of babesiosis. *Clinical Infectious Diseases*, 72(2), e49–e64.
- Krause PJ, Gewurz BE, Hill D, Marty FM, Vannier E, Foppa IM, Furman RR, Neuhaus E, Skowron G, Gupta S, McCalla C, Pesanti EL, Young M, Heiman D, Hsue G, Gelfand JA, Wormser GP, Dickason J, Bia FJ, Spielman A. 2008. Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clinical Infectious Diseases*, 46(3), 370–376.
- Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D., Simon, D., Laporta, D., Lapinsky, S., Ellis, P., Mirzanejad, Y., Martinka, G., Keenan, S., Wood, G., Arabi, Y., Feinstein, D., Kumar, A., Dodek, P., Kravetsky, L., & Doucette, S. (2010). Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Critical Care Medicine*, 38(9), 1773–1785.
- Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Aguero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, Baldwin K, Bannuru RR, Belani KK, Bowie WR, Branda JA, Clifford DB, DiMario FJ, Halperin JJ, Krause PJ, Lavergne V, Liang MH, Cody Meissner H, Nigrovic LE, Zemel LS. 2021. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of Lyme disease. *Arthritis Care & Research*, 73(1), 1–9.
- Leekha S, Terrell CL, Edson RS. 2011. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(2), 156–167.
- Leem GC, Burgess DS. 2020. Antimicrobial Regimen selection. In J. T. DiPiro (Ed.), *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach Handbook* (Eleventh, pp. 1771–1784). McGraw Hill.
- Leibovici-Weissman Y, Neuberger A, Bitterman R, Sinclair D, Salam M A, Paul M. 2014. Antimicrobial drugs for treating cholera. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(6).
- Lexicomp. 2024. *LevoFLOXacin Systemic (Lexi-Drugs Multinational) - UpToDate® Lexidrug™*. Lexicomp.
- Lexicomp. 2010. *Sulbactam (Martindale: The Complete Drug Reference)*. Lexicomp.
- Lexicomp. 2024a. *Ciprofloxacinin Systemic (Lexi-Drugs Multinational); Pharmacokinetics*. Lexicomp.
- Lexicomp. 2024b. *Meropenem (Lexi-Drugs Multinational); Adverse Reactions 1% to 10%*. Lexicomp.
- Lexicomp. 2024c. *Adverse Reactions: LevoFLOXacin*.
- Lexicomp. 2024d. *CefTRIAxone (Lexi-Drugs Multinational)*. Lexicomp.
- Lexicomp. 2024e. *Gentamicin (Systemic); Adverse Reactions*. Lexicomp.
- Lexicomp. 2024f. *Gentamicin (Systemic); Dosing: Altered Kidney Function: Adult*. Lexicomp.
- Lexicomp. 2024g. *Gentamycin systemic; Pharmacokinetics*. Lexicomp.
- M File T. 2023. *Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization*. UpToDate.
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. 2019. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(7), e45–e67.
- Minardi D, d'Anzeo G, Cantoro D, Conti A, Muzzonigro G. 2011. Urinary tract infections in women: Etiology and treatment options. *International Journal of General Medicine*, 4, 333–343.
- Moustafa F, Nguyen G, Mathevon T, Baud O, Saint-Denis J, Dublanquet N, Pereira B, Shinjo C, Romaszko JP, Dopeux L, Duthel F, Schmidt J. 2016. Evaluation of the efficacy and tolerance of a short 7 day third-generation cephalosporin treatment in the management of acute pyelonephritis in young women in the emergency department. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(6), 1660–1664.
- Mueller B, Roberts J, Heung M. 2024. *Dosing levoFloxacin: Altered Kidney Function: Adult; The renal dosing recommendations are based upon the best available evidence and clinical expertise*.
- Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. 2009. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: A meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33(2), 111–119.
- Najar MS, Saldanha CL, Banday KA. 2009. Approach to urinary tract infections. *Indian Journal of Nephrology*, 19(4), 129–139.
- Nawakasari N, Nugraheni AY. 2019. Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien infeksi saluran kemih di instalasi rawat inap RSUD X di Klaten tahun 2017. *Pharmaco: Jurnal Farmasi Indonesia*, 16(1), 38–48.

- NICE. 2018. Pyelonephritis (acute): Antimicrobial prescribing guideline, evidence review. *National Institute for Health and Care Excellence*, 1–100.
- Nicolle LE. 2008. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urologic Clinics of North America*, 35(1), 1–12.
- Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, Eckert LO, Geerlings SE, Köves B, Hooton TM, Juthani-Mehta M, Knight SL, Saint S, Schaeffer AJ, Trautner B, Wullt B, Siemieniuk R. 2019. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*.
- Paul R. 2018. State of the globe: Rising antimicrobial resistance of pathogens in urinary tract infection. *Journal of Global Infectious Diseases*, 10(3), 117–118.
- Pichichero ME. 2024). *Treatment and prevention of streptococcal pharyngitis in adults and children*. UpToDate.
- Powell AM, Nyirjesy P. (2022). *Acute cervicitis*. UpToDate.
- Ratliff A, Oliphant C. 2022. Patient Assessment, Antimicrobial Selection, and Stewardship. In M. A. Chisholm-Burns, T. L. Schwinghammer, P. M. Malone, J. M. Kolesar, K. C. Lee, & P. Brandon Bookstaver (Eds.), *Pharmacotherapy Principles and Practice* (Sixth, pp. 1151–1166). McGraw Hill, LLC.
- Regamey C, Gordon RC, & Kirby WMM. 1973. Comparative pharmacokinetics of tobramycin and gentamicin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 14(3), 396–403.
- Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. 2016. ACG clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *American Journal of Gastroenterology*, 111(5), 602–622.
- Rubenstein JN, Schaeffer AJ. 2003. Managing complicated urinary tract infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 17(2), 333–351.
- Ryanto S, Wong M, Czarniak P, Parsons R, Travers K, Skinner M, Sunderland B. 2019. The use of initial dosing of gentamicin in the management of pyelonephritis/urosepsis: A retrospective study. *PLOS ONE*, 14(1), e0211094.
- Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquillette S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell III PW, for the Macrolide Study Group. 2003. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *JAMA*, 290(13), 1749. <https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1749>
- Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, Hu LT. 2016. Diagnosis, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis. *JAMA*, 315(16), 1767.
- Sanchez M. 2002. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. *Emergency Medicine Journal*, 19(1), 19–22.
- Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergård A, Otto G, Settergren B, Ekman GS. 2012. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: A randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*, 380(9840), 484–490.
- Schwartz DJ, Conover MS, Hannan TJ, Hultgren SJ. 2015. Uropathogenic *Escherichia coli* superinfection enhances the severity of mouse bladder infection. *PLoS Pathogens*, 11(1), e1004599.
- Shankar M, Narasimhappa S, Madhura NS. 2021. Urinary Tract infection in chronic kidney disease population: A clinical observational study. *Cureus*, 13(1), e12486.
- Shih G, Wallace R. 2024. *First-trimester pregnancy termination: Uterine aspiration*. UpToDate.
- Smith D, Du Rand I, Addy CL, Collyns T, Hart SP, Mitchelmore PJ., Rahman NM, Saggi R. 2020. British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease. *Thorax*, 75(5), 370–404.
- Spach DH. 2022. *Bartonella infections in people with HIV*. UpToDate.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. 2014. Executive summary on Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 59(2), 147–159.
- Swanson RN, Lainez-Ventosilla A, De Salvo MC, Dunne MW, Amsden GW. 2005. Once-daily Azithromycin for 3 days compared with Clarithromycin for 10 days for acute exacerbation of chronic bronchitis. *Treatments in Respiratory Medicine*, 4(1), 31–39.
- Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. 2023. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant G-negative infections. *Clinical Infectious Diseases*.
- Trimayanti Y, Nuryastuti T, Yuniarti N. 2021. Evaluasi kesesuaian antibiotik empiris terhadap clinical outcome pada pasien infeksi saluran kemih (ISK) di RSUD Sijunjung, Sumatera Barat. *Majalah Farmaseutik*, 18(3), 315–323.
- Udupa V, Prakash V. 2019. Gentamicin-induced acute renal damage and its evaluation using urinary biomarkers in rats. *Toxicology Reports*, 6, 91–99.
- Ventola CL. 2015. The antibiotic resistance crisis: part I: Causes and threats. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 40(4), 277–283.
- Warzecha D, Pietrzak B, Urban A, Wielgoś M. 2021. How to avoid drug resistance during treatment and prevention of urinary tract infections. *Menopausal Review*, 20(4), 217–221.
- Wells WG. 2004. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53(suppl2), ii67–ii74.
- WHO. 2005. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. *World Health Organization*.
- Wie SH, Kim HW, Chang UI. 2014. Effects of gentamicin monotherapy for the initial treatment of community-onset complicated non-obstructive acute pyelonephritis due to Enterobacteriaceae in elderly and non-elderly women. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(11), 1211–1218.
- Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, Milne D, Fergusson W, Tuffery C, Sexton P, Storey L, Ashton T. 2012. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 380(9842), 660–667.
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. 2021. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR. Recommendations and Reports*, 70(4), 1–187.
- Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, Neuberger A, Ghanem-Zoubi N, Santoro A, Eliakim-Raz N, Pertzov B, Steinmetz T, Stern A, Dickstein Y, Maroun E, Zayyad H, Bishara J, Alon D, Edel Y, Pau, M. 2019. Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated G-negative bacteremia: A noninferiority randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 69(7), 1091–1098.
- Yusnita R, Meylina L, Ibrahim A, Rijal L. 2017. Kajian efektifitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi saluran kemih (ISK) Di Rumah Sakit Samarinda Medika Citra (SMC) Kota Samarinda. *Proceeding of the 5th Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 205–222.
- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, Harper JC, Kang S, Keri JE, Leyden JJ, Reynolds RV, Silverberg NB, Stein Gold LF, Tollefson MM, Weiss JS, Dolan NC, Sagan AA, Bhushan R. 2016. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(5), 945–973.e33.