



Resistensi Antibiotik pada Infeksi Saluran Kemih Anak

Grace Erdiana,¹ Hendratno Halim Teng²

¹Dokter Umum, ²Dokter Spesialis Anak, Tzu Chi Hospital, Jakarta Utara, Indonesia

ABSTRAK

Salah satu infeksi yang paling sering menyerang anak adalah infeksi saluran kemih (ISK). Infeksi terjadi ketika bakteri dari uretra naik ke saluran kemih dan terjadi infeksi mulai dari uretra sampai parenkim ginjal. Etiologi infeksi saluran kemih dapat berupa bakteri, virus, dan jamur; paling sering disebabkan oleh bakteri *Escherichia coli* (*E. coli*). Pemeriksaan kultur urin merupakan baku emas diagnosis ISK agar dapat menentukan terapi yang sesuai terutama antibiotik. Masalah resistensi antibiotik menjadi salah satu masalah global, karena sebanyak 80% fasilitas kesehatan memberikan antibiotik dalam tata laksana. Angka kejadian resistensi lebih tinggi di negara berkembang dibandingkan negara maju, dengan terbanyak terjadi pada usia 0-5 tahun. Resistensi antibiotik menyebabkan angka mortalitas dan morbiditas meningkat, kemudian berhubungan juga dengan semakin banyak biaya yang akan dikeluarkan. Pada kasus ISK, bakteri *E. coli* merupakan patogen dengan insiden resistensi antibiotik terbanyak, salah satunya disebabkan karena penggunaan antibiotik yang tidak tepat. Mudah-mudahan memperoleh obat antibiotik tanpa resep dokter, riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya, menjadi alasan penyebab resistensi antibiotik.

Kata Kunci: Anak, antibiotik, infeksi saluran kemih, resistensi.

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common infections in children. This infection occurs when bacteria from the urethra ascend into the urinary tract, causing an infection that extends from the urethra to the renal parenchyma. The etiology could be bacteria, virus, or fungi, mostly caused by *Escherichia coli* (*E. coli*). Urine culture is the gold standard for UTI diagnosis and to determine appropriate therapy, especially antibiotics. Antibiotic resistance is a global issue, as 80% of healthcare facilities prescribe antibiotics for treatment. The incidence of resistance is higher in developed countries than in non-developed countries, with the highest incidence occurring in children aged 0-5 years. Antibiotic resistance increases mortality and morbidity and is also associated with higher costs. In the case of ISK, *E. coli* is also the pathogen with the highest incidence of antibiotic resistance, which may be associated with inappropriate use of antibiotics. The ease of obtaining antibiotics without a doctor's prescription and a history of previous antibiotic use are factors that contribute to antibiotic resistance. **Grace Erdiana, Hendratno Halim Teng. Antibiotics Resistance in Urinary Tract Infection in Children.**

Keywords: Children, antibiotic, urinary tract infection, resistance.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu infeksi yang paling sering menyerang anak. Infeksi dapat terjadi mulai dari uretra sampai ke parenkim ginjal, lebih sering menyerang anak perempuan. Anak paling sering terinfeksi ISK di tahun pertama kehidupan dan selanjutnya pada usia 2-4 tahun.^{1,2}

Berdasarkan lokasi infeksi, ISK dibagi menjadi ISK atas (pielonefritis) dan ISK bawah (sistitis).³ Manifestasi klinis ISK bermacam-macam. Jika menyerang neonatus, gejala tersering adalah tidak mau menyusu, muntah, demam, ikterus, dan iritabel. Pada anak yang lebih besar,

gejalanya berupa demam, berat badan tidak naik, gagal tumbuh, mengompol, disuria, dan muntah. Sebagian ISK juga tidak bergejala.⁴

Patogenesis ISK adalah jika bakteri uropatogen yang biasa ditemukan di perineum, menuju periuretra lalu berkolonisasi di kandung kemih, terjadi sistitis; kemudian dari kandung kemih menuju saluran kemih bagian atas, terjadi pielonefritis, atau ke peredaran darah menyebabkan urosepsis.^{5,6} Biakan urin merupakan pemeriksaan baku emas diagnosis ISK serta untuk menentukan terapi. Bakteri *E. coli* merupakan penyebab tersering ISK pada anak.³

Salah satu tata laksana ISK adalah pemberian antibiotik. Penelitian global tahun 2016 menunjukkan resistensi antibiotik paling tinggi pada usia 0-5 tahun, karena konsumsi antibiotik 3 kali lebih banyak dibandingkan populasi usia lainnya.⁷ Menurut penelitian Muhajir, *et al.*, *extended-spectrum β-lactamase* (ESBL) pada ISK anak paling sering disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae* (60,7%) dan *E. coli* (37,5%).⁸ Beberapa penyebab resistensi antibiotik pada infeksi *E. coli* adalah infeksi berat, antibiotik empirik tidak efektif, riwayat penggunaan antibiotik, serta jeda waktu yang lama mulai dari kultur urin sampai pemberian antibiotik yang sesuai.⁹ *E. coli* yang resisten terhadap 3 atau lebih jenis antibiotik disebut

Alamat Korespondensi email: gracerdiana@gmail.com



multidrug-resistant (MDR).

DEFINISI, ETIOLOGI, DAN KLASIFIKASI ISK

ISK adalah bertumbuh dan berkembang biaknya kuman atau mikroba di saluran kemih dalam jumlah bermakna.⁴ Etiologi tersering ISK pada anak adalah bakteri Gram negatif dari perineum yang menyerang saluran kemih; 80%-90% penyebabnya adalah *E. coli*. Selain itu, bakteri penyebab lainnya adalah *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp*, dan *Serratia spp*. Virus dan jamur juga dapat menyebabkan ISK, namun kasusnya jarang.^{3,10}

Berdasarkan lokasi, ISK terbagi menjadi ISK atas dan ISK bawah. ISK atas yaitu infeksi dan inflamasi yang melibatkan parenkim ginjal (pielonefritis) dan ureter, sedangkan ISK bawah melibatkan kandung kemih (sistitis) dan uretra. Lokasi infeksi dapat menentukan gejala. Pada pielonefritis, dapat terjadi demam tinggi, nyeri perut atau pinggang, muntah, dan diare. Sedangkan, gejala sistitis umumnya lebih ringan, demam yang jarang melebihi 38°C, nyeri perut bawah, nyeri berkemih, sering berkemih, dan sulit berkemih. Beberapa kasus ISK anak juga dapat tidak bergejala (ISK asimtomatik).⁴

Berdasarkan ada tidaknya kelainan struktural, ISK terbagi menjadi ISK simpleks dan ISK kompleks. ISK simpleks jika tidak ditemukan kelainan morfologi traktus urinarius dan fungsi normal, sedangkan ISK kompleks jika ditemukan kelainan, baik anatomi maupun struktural traktus urinarius, sehingga dapat terjadi obstruksi. Berdasarkan episode, ISK dibedakan atas ISK pertama dan berulang. Jika ISK disebabkan oleh kuman non-*E. coli*, disebut sebagai ISK atipik, kondisi infeksi umumnya lebih berat sampai dapat terjadi sepsis.^{4,11}

DIAGNOSIS ISK

Pemeriksaan laboratorium urinalisis, darah, dan biakan urin dapat membantu menegakkan diagnosis ISK pada anak. Biakan urin merupakan diagnostik baku emas untuk ISK. Interpretasi hasil biakan urin tergantung cara pengambilan sampel urin. Diagnosis ISK ditegakkan jika ditemukan 50.000 CFU/mL bakteri pada urin kateter, 100.000 CFU/mL dengan metode berkemih spontan, dan 1.000 CFU/mL dengan aspirasi suprapubik.¹² Pencitraan seperti ultrasonografi (USG),

pielografi intravena (PIV), dan *magnetic resonance imaging* (MRI) berperan untuk menilai adanya kelainan anatomi atau fungsional saluran kemih.^{4,12}

PEMBERIAN ANTIBIOTIK DAN RESISTENSI ANTIBIOTIK PADA ISK

Tata laksana ISK pada anak meliputi mengatasi infeksi akut, tata laksana kelainan anatomi dan fungsional ginjal dan saluran kemih, serta mendeteksi dan mencegah infeksi berulang. Pemberian antibiotik hendaknya disesuaikan dengan kultur urin, namun kultur urin biasanya membutuhkan waktu 12-24 jam untuk bakteri tumbuh dan 2-3 hari untuk menentukan bakteri spesifik. Saat menunggu hasil kultur urin, dapat diberikan antibiotik yang sesuai dengan pola resistensi uropatogen setempat. Mayoritas uropatogen telah resisten terhadap *amoxicillin* dan masih sensitif terhadap *cephalosporin*, *trimethoprim/sulfamethoxazole*, atau *nitrofurantoin*.¹²

Saat ini, antibiotik yang direkomendasikan untuk ISK akut tanpa komplikasi adalah golongan *cephalosporin* generasi ke-2 dan 3 atau *amoxicillin/clavulanate* 3 kali sehari. Durasi pemberian tergantung usia dan cara pemberian injeksi atau oral. Pemberian antibiotik injeksi direkomendasikan untuk ISK pada bayi usia ≤ 2 bulan dan untuk anak dengan kondisi tampak toksik, sepsis, bakteremia, hemodinamik tidak stabil, imunokompromi, tidak bisa minum obat secara oral, dan tidak merespons terhadap obat oral.¹

Pada kasus tertentu, dapat ditemukan kondisi ISK dengan resistensi antibiotik atau *multidrug resistant* (MDR). Kondisi ini adalah terjadinya resistensi terhadap ≥ 3 antibiotik dari golongan berikut:⁹

1. *Ampicillin/sulbactam*
2. *Piperacillin/tazobactam*
3. *Trimethoprim/sulfamethoxazole* (TMP/SMX)
4. *Fluoroquinolone* (*ciprofloxacin* atau *levofloxacin*)
5. *Aminoglycoside* (*gentamicin*, *tobramycin*, atau *amikacin*)
6. *Cephalosporin* generasi ke-1 dan 2 (*cefazolin*, *cefalotin*, atau *cefuroxime*)
7. *Extended-spectrum cephalosporins* (*ceftriaxone*, *cefotaxime*, *ceftazidime*, atau *cefepime*)
8. *Carbapenem* (*meropenem* atau *ertapenem*)

Resistensi terhadap antibiotik semakin meningkat. World Health Organization (WHO) memperkirakan setiap tahun terdapat 700.000 kasus kematian yang disebabkan infeksi bakteri MDR, 200.000 kasus di antaranya bayi baru lahir, sehingga penggunaan antibiotik empirik yang biasa digunakan sudah tidak dapat diberikan lagi.¹³ Bakteri *E. coli* adalah patogen dengan insiden resistensi antibiotik tertinggi.¹⁴ Di Asia Tenggara, 83% anak-anak terinfeksi *E. coli* yang resisten terhadap antibiotik lini pertama.¹³ Penelitian Fauziah, *et al.*, menunjukkan antibiotik *ampicillin* dan *cefazolin* memiliki tingkat resistensi paling tinggi pada bakteri *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, dan *A. baumannii*.¹⁵ Penelitian Vered, *et al.*, menunjukkan *E. coli* >55% resisten terhadap *ampicillin*, dan >25% terhadap TMP/SMX. Kejadian resistensi terhadap antibiotik *ciprofloxacin*, *cefuroxime*, dan *ceftriaxone* juga meningkat.¹⁶ Menurut penelitian observasional global pada tahun 2016, *ciprofloxacin* dan *nitrofurantoin* memiliki tingkat resistensi yang paling rendah.⁷

Beberapa mekanisme terjadinya resistensi antibiotik:¹⁷

1. Inaktivasi Antimikroba

Mekanisme paling sering penyebab resistensi antibiotik adalah produksi enzim hidrolitik β -laktamase. *Extended-spectrum β -lactamase* (ESBL) merupakan enzim β -laktamase yang diproduksi oleh bakteri Gram negatif seperti *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter spp* yang menyebabkan sebagian besar kasus resistensi antibiotik. ESBL dapat membuat antibiotik golongan β -laktam seperti *penicillin*, *cephalosporin*, dan *aztreonam* menjadi tidak efektif karena aktivitas β -laktamase bakteri lebih tinggi dibandingkan aktivitas antibiotik β -laktam terhadap target bakteri.¹⁸ ESBL lebih sering ditemukan pada pasien gagal terapi antibiotik; umumnya membutuhkan pengaturan antibiotik yang masih sensitif dan memiliki respons klinis.⁸

2. Inhibisi Antibiotik ke Tempat Target

Bakteri Gram negatif mempunyai lapisan luar lipid A polisakarida dan lapisan dalam fosfolipid. Lapisan ini memperlambat masuknya antibiotik ke dalam bakteri. Selain itu, molekul protein di membran plasma bakteri Gram negatif dapat berperan sebagai pompa sehingga antibiotik tidak dapat mencapai konsentrasi maksimal dan terjadilah MDR.



3. Perubahan Molekul Target Tempat Antibiotik Berikatan

Perubahan struktur peptidoglikan dan perubahan komponen untuk sintesis protein dapat menurunkan afinitas antibiotik dan menetralkan efek antibiotik.

4. Genetika Resistensi

Terbagi menjadi resistensi intrinsik dan didapat. Resistensi intrinsik yaitu bakteri tidak terpengaruh efek antibiotik karena sifat yang sudah dimiliki bakteri tersebut misalnya permeabilitas membran sel rendah, tidak ada target antibiotik pada bakteri. Sedangkan resistensi didapat yaitu kondisi awal sensitif berubah menjadi resisten karena mutasi gen.

Penyebab resistensi antibiotik pada anak antara lain:¹³

1. Penggunaan antibiotik secara tidak tepat dan berlebihan. Penggunaan antibiotik spektrum luas menyebabkan insiden tinggi kasus ESBL dan resistensi *carbapenem*.
2. Posologi dan dosis antibiotik yang tidak tepat berhubungan dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik serta risiko toksisitas.
3. Kontraindikasi antibiotik tertentu pada anak, sehingga pilihan antibiotik menjadi terbatas, meningkatkan risiko resistensi.
4. Infeksi kronis pada anak menyebabkan durasi rawat inap berkepanjangan dan biasanya menggunakan terapi antibiotik multipel, sehingga meningkatkan risiko MDR.

Adaora, *et al.*, membandingkan anak ISK tanpa MDR dan dengan ISK MDR. Anak dengan ISK MDR cenderung mengalami infeksi berat, tidak mendapatkan antibiotik empirik yang efektif, jeda yang cukup lama antara hasil kultur dan pemberian antibiotik yang sesuai.⁹

Menurut studi terkontrol di Australia, riwayat penggunaan antibiotik dalam 1 bulan terakhir ataupun sebagai profilaksis menyebabkan MDR pada ISK.¹⁹ Hal ini juga selaras dengan penelitian di Turki dan Taiwan bahwa riwayat penggunaan antibiotik meningkatkan risiko ESBL, sehingga terjadi MDR.^{20,21} Kelainan saluran kemih seperti hidronefrosis, displasia ginjal, dan nefrolitiasis juga menjadi faktor risiko MDR pada ISK karena tindakan pemasangan kateter urin, pembedahan, dan pengobatan antibiotik untuk ISK, sehingga meningkatkan

risiko kolonisasi bakteri atau infeksi *E. coli* MDR. Riwayat rawat inap di rumah sakit dalam 1-3 bulan terakhir juga menjadi faktor risiko ISK dengan ESBL.^{9,22} Penelitian Adaora, *et al.*, menunjukkan tidak ada perbedaan mortalitas antara kedua grup tersebut.⁹ Namun, pada penelitian di Taiwan dan Korea, anak dengan infeksi bakteri MDR memiliki mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan tanpa MDR.^{23,24}

Untuk ISK dengan ESBL, antibiotik *carbapenem* merupakan pilihan utama. *Carbapenem* memiliki stabilitas tinggi untuk melawan reaksi hidrolisis dari enzim β -laktamase. Pilihan utama antibiotik golongan *carbapenem* adalah *meropenem* dan *imipenem-cilastatin*.^{1,25} Antibiotik lain seperti *aminoglycoside* dapat dipertimbangkan untuk mengatasi ESBL, karena penggunaannya dalam 10 tahun terakhir mengalami penurunan dibandingkan *carbapenem* yang telah digunakan secara luas dalam waktu lama. Di beberapa negara, *amikacin* merupakan pilihan efektif untuk mengatasi ESBL dibandingkan antibiotik golongan *aminoglycoside* lain.²⁶ Hal ini juga selaras dengan hasil penelitian Cho, *et al.*, jumlah bakteri Gram negatif pada urin menurun pada hari keempat penggunaan *amikacin*; diperlukan pemantauan fungsi ginjal berkala mengingat efek samping toksisitas *amikacin* pada ginjal.²⁶ Kombinasi antibiotik *piperacillin-tazobactam* juga dapat menjadi alternatif selain *carbapenem* untuk kasus ISK ringan dengan ESBL.²⁷ Pemberian antibiotik lain seperti *tigecycline*, *nitrofurantoin*, dan *fosfomicin* juga dapat dipertimbangkan untuk kasus ESBL.^{18,27}

PENCEGAHAN ISK

Beberapa langkah pencegahan ISK berulang adalah sebagai berikut:

1. Antibiotik Profilaksis⁴

Antibiotik profilaksis diberikan pada kondisi:⁴

- Pasien rentan pielonefritis akut dan ISK bawah berulang
- Risiko refluks vesika ureter
- Uropati obstruktif
- Pasien dengan kelainan anatomi saluran kemih

Antibiotik diberikan dengan dosis kecil dalam jangka waktu tertentu. Pilihan antibiotik profilaksis berupa *trimethoprim*, *cotrimoxazole*, *cefalexin*, *nalidixic acid*, *cefixime*, *cefadroxil*, *sulfisoxazole*, *cefaclor*.^{4,28} Di sisi lain, penggunaan antibiotik profilaksis dapat

meningkatkan risiko resistensi terhadap antibiotik. Penelitian analisis multivariat oleh Conway, *et al.*, serta sebuah studi observasi *cross-sectional* menunjukkan pemberian antibiotik profilaksis kontinu meningkatkan risiko resistensi antibiotik.^{29,30} Penelitian lain menunjukkan bahwa anak dengan ISK yang mendapat terapi profilaksis memiliki risiko resistensi terhadap *nitrofurantoin* dan *trimethoprim/sulfamethoxazole*.³¹ Berdasarkan panduan National Institute for Health and Care Excellence (NICE), antibiotik profilaksis pada anak dengan ISK rekuren diberikan jika terjadi ≥ 3 episode ISK dalam 12 bulan, telah dilakukan terapi perilaku, kebersihan personal, menghindari pencetus namun tidak berhasil.³² Pada kondisi refluks vesika ureter, profilaksis diberikan jika kondisi derajat tinggi dan terjadi dilatasi; pada obstruksi intravesika, profilaksis dapat diberikan sampai dilakukan operasi.³³

2. Suplementasi

Cranberry dapat menurunkan risiko ISK pada anak sehat. Pada anak ISK dengan kelainan sistem urogenital, efektivitas *cranberry* untuk profilaksis sama seperti antibiotik. Probiotik juga dapat digunakan sebagai pencegahan pada anak ISK dengan sistem urogenital yang normal. Pada anak dengan pielonefritis akut, vitamin A dapat diberikan untuk mencegah jaringan parut pada ginjal.³⁴

3. Terapi Perilaku

Terapi perilaku berupa hidrasi yang cukup agar siklus berkemih baik, buang air kecil tiap 3-4 jam, melatih otot dasar panggul dengan atau tanpa *biofeedback*. Anak dengan konstipasi memiliki risiko ISK, sehingga perlu dicegah dengan konsumsi makanan tinggi serat, hidrasi, dan penggunaan obat pelancar buang air besar jika dibutuhkan.¹

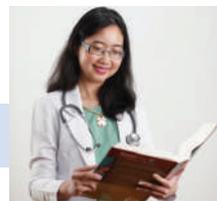
SIMPULAN

Infeksi saluran kemih merupakan salah satu infeksi yang paling sering terjadi pada anak, dengan etiologi terbanyak adalah *E. coli*. Antibiotik merupakan obat yang paling sering digunakan sebagai tata laksana ISK akibat bakteri dan dapat juga sebagai tata laksana pencegahan pada kasus ISK dengan penyulit. Pemilihan jenis antibiotik, tujuan penggunaan, durasi terapi, dan jenis sediaan juga harus diperhatikan untuk mengurangi risiko resistensi antibiotik.



DAFTAR PUSTAKA

1. Sindhu B, Oulimata K, Grossman AA. Urinary tract infections in children. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Daniel M, Szymanik-Grzelak H, Sierdzinski J, Podsiadły E, Kowalewska-Mlot M, Panczyk-Tomaszewska M. Epidemiology and risk factors of UTIs in children—a single-center observation. *J Pers Med*. 2023;13(1):1–14. doi: 10.3390/jpm13010138.
3. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary tract infection in children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):2–18. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940.
4. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Konsensus infeksi saluran kemih pada anak. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2011.
5. Simoes E Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 (Suppl 1):65–79. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.10.006.
6. Desai DJ, Gilbert B, McBride CA. Paediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. *R Aust Coll Gen Pract*. 2016;45(8):558–63. PMID: 27610444.
7. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. 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*. 2016;352:1–10. doi: 10.1136/bmj.i939.
8. Fitriawati I, Wahyunitisari MR, Prasetyo RV, Puspitasari TJ. The characteristics of children with UTI due to ESBL-producing bacteria at Dr. Soetomo general academic hospital, Surabaya. *Biomol Heal Sci J*. 2021;4(1):38–41. doi: 10.20473/bhsj.v4i1.25392.
9. Uzodi AS, Lohse CM, Banerjee R. Risk factors for and outcomes of multidrug-resistant *Escherichia coli* infections in children. *Infect Dis Ther*. 2017;6(2):245–57. doi: 10.1007/s40121-017-0152-3.
10. Kaufman J, Temple-Smith M, Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):1–9. doi: 10.1136/bmjpo-2019-000487.
11. Ikatan Ahli Urologi Indonesia. Panduan penatalaksanaan (guidelines) urologi anak (pediatric urology) di Indonesia. Jakarta: Ikatan Ahli Urologi Indonesia; 2016.
12. Mattoo, Tej K, Shaikh Nader, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract infection in children. *Am Acad Pediatr*. 2021;147(2):1–12. doi: 10.1542/peds.2020-012138.
13. Romandini A, Pani A, Schenardi PA, Pattarino GAC, De Giacomo C, Scaglione F. Antibiotic resistance in pediatric infections: global emerging threats, predicting the near future. *Antibiot (Basel, Switzerland)*. 2021;10(4):1–12. doi: 10.3390/antibiotics10040393.
14. Esposito S, Biasucci G, Pasini A, Predieri B, Vergine G, Crisafi A, et al. Antibiotic resistance in paediatric febrile urinary tract infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;29:499–506. doi: 10.1016/j.jgar.2021.11.003.
15. Adhima F, Wahyunitisari MR, Prasetyo RV, Setiabudi RJ. Bacterial profile and antibiotic resistance pattern among children with urinary tract infections in Dr. Soetomo hospital, Surabaya, Indonesia. *Indones J Trop Infect Dis*. 2022;10(2):124–36. doi: 10.20473/ijtid.v10i2.32908.
16. Shkalim ZV, Ashkenazi S, Levinsky Y, Richenberg Y, Jacobson E, Nathanson S, et al. Pathogens causing pediatric community acquired urinary tract infections and their increasing antimicrobial resistance: a nationwide study. *Pathogens* 2024;13:1–11. doi: 10.3390/pathogens13030201.
17. Donaliazarti. Mekanisme resistensi terhadap anti mikroba. *Collab Med J*. 2022;5(3):37–45. doi: 10.36341/cmj.v5i3.3274.
18. Husna A, Rahman MM, Badruzzaman ATM, Sikder MH, Islam MR, Rahman MT, et al. Extended-spectrum β -lactamases (ESBL): challenges and opportunities. *Biomedicines* 2023;11(11):1–22. doi: 10.3390/biomedicines11112937.
19. Raman G, McMullan B, Taylor P, Mallitt KA, Kennedy SE. Multiresistant *E. coli* urine infections in children: a case-control study. *Arch Dis Child*. 2018;103(4):336–40. doi: 10.1136/archdischild-2017-312831.
20. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):919–25. doi: 10.1007/s00467-009-1431-3.
21. Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, Su LH, Tsau YK, Lin CJ, et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics* 2008;122(6):1212–7. doi: 10.1542/peds.2007-2926.
22. Mahony M, McMullan B, Brown J, Kennedy SE. Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:1563–73. doi: 10.1007/s00467-019-04316-5.
23. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics* 2014;133(2):e322–9. doi: 10.1542/peds.2013-1248.
24. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(5):1481–91. doi: 10.1128/AAC.46.5.1481-1491.
25. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(10):1439–48. doi: 10.1093/cid/ciu069.
26. Cho SY, Choi SM, Park SH, Lee DG, Choi JH, Yoo JH. Amikacin therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-



- producing *Escherichia coli*. *Korean J Intern Med*. 2016;31(1):156–61. doi: 10.3904/kjim.2016.31.1.156.
27. Parajuli NP, Maharjan P, Parajuli H, Joshi G, Paudel D, Sayami S, et al. High rates of multidrug resistance among uropathogenic *Escherichia coli* in children and analyses of ESBL producers from Nepal. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6(1):9. doi: 10.1186/s13756-016-0168-6.
 28. Pardede SO. Infeksi pada ginjal dan saluran kemih anak: manifestasi klinis dan tata laksana. *Sari Pediatri* [Internet]. 2018;19(6):364–74. Available from: <https://saripediatri.org/index.php/sari-pediatri/article/view/1342/pdf>.
 29. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007;298(2):179-86. doi: 10.1001/jama.298.2.179.
 30. Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(6):1053-8. doi: 10.1007/s00467-013-2719-x.
 31. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(10):924–8. doi: 10.1001/archpedi.159.10.924.
 32. National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. NICE [Internet]. 2022 Jul 27. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng224>.
 33. Autore G, Bernardi L, Ghidini F, La Scola C, Berardi A, Biasucci G, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of urinary tract infections in children: guideline and recommendations from the Emilia-Romagna pediatric urinary tract infections (UTI-Ped-ER) study group. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jun 12;12(6):1040. doi: 10.3390/antibiotics12061040.
 34. A't Hoen L, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJM, Quaedackers J, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol*. 2021;17:200–7. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.01.037.