



Resistensi Antimikrobia pada Infeksi Saluran Kemih Anak

Scorpicanrus Tumpal Andreas, Monica Gabe M Sitanggang, Ida Bagus Eka Utama
Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia/
RSU Universitas Kristen Indonesia, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan penyebab penting mortalitas dan morbiditas pada 2 tahun pertama kehidupan. Biofilm dapat ditemukan pada 80% infeksi dan menjadi masalah serius karena menjadikan 1000 kali lebih resisten terhadap antibiotik. Terapi yang tepat perlu didukung oleh hasil kultur urin dan uji sensitivitas antibiotik.

Kata kunci: Anak, infeksi saluran kemih, resistensi antimikrobia

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) is a health problem and an important cause of mortality and morbidity in the first 2 years of life. Biofilm can be found in 80% infections and is a serious problem because it makes 1000 times more resistant to antibiotics. **Scorpicanrus Tumpal Andreas, Monica Gabe M Sitanggang, Ida Bagus Eka Utama. Antimicrobial Resistance in Childhood Urinary Tract Infection.**

Keywords: Antimicrobial resistance, children, urinary tract infections

PENDAHULUAN

Infeksi saluran kemih merupakan istilah umum untuk keadaan tumbuh dan berkembangnya bakteri dalam saluran kemih dengan jumlah bermakna.^{1,2} Infeksi saluran kemih (ISK) adalah masalah kesehatan selama periode kanak-kanak dan merupakan penyebab penting mortalitas dan morbiditas di usia 2 tahun pertama.^{1,3} ISK terjadi pada 7% anak perempuan dan 2% anak laki-laki selama 6 tahun pertama kehidupan.¹ Tujuan utama pengobatan ISK adalah pemulihan yang cepat dan pencegahan komplikasi terkait urosepsis, urolithiasis, abses ginjal, dan kerusakan parenkim ginjal yang menetap.¹

Antibiotik sering diberikan secara empiris sebelum hasil kultur tersedia, terutama pada kasus anak. Di sisi lain resistensi antibiotik pada anak meningkat terutama terhadap antimikrobia yang umum digunakan.³ Pengetahuan pola resistensi antimikroba dapat membantu klinisi untuk memberikan terapi empiris yang sesuai.^{2,3} Penelitian resistensi antibiotik pada ISK anak masih sangat terbatas, beberapa studi menunjukkan peningkatan resistensi antibiotik pada ISK

anak.³

Penggunaan kateter berhubungan dengan ISK, dijumpai pada 40% infeksi nosokomial dan sebagian besar bakteremia gram negatif.³ Peranan patogen biofilm sering dikaitkan pada ISK yang berhubungan dengan penggunaan kateter. Patogen yang terlibat di antaranya *E.coli*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*, dan *Candida* yang sering dijumpai pada penggunaan kateter dan perangkat *drainage*.^{4,5}

Definisi Infeksi Saluran Kemih

Menurut *World Health Organization* (WHO), bakteri utama terkait ISK pada anak di negara berkembang adalah bakteri Gram negatif seperti *Escherichia coli*;⁶ di RSUP H. Adam Malik Medan, kejadian ISK dengan kuman penyebab *Enterobacter sp* sebesar 23,7%, *Pseudomonas sp* sebesar 18,3%, dan *Escherichia coli* sebesar 17,7%.⁷

Dua parameter penting untuk ISK, yaitu jumlah leukosit dan bakteri dalam urin. Jumlah leukosit yang dianggap bermakna adalah lebih dari 5 per lapang pandang besar (LPB).

Apabila didapat leukosituria yang bermakna perlu dilanjutkan dengan pemeriksaan kultur.^{2,3}

Penyebab Resistensi Antimikrobia

Kejadian resistensi antibiotik terhadap bakteri penyebab ISK makin meningkat terutama pada anak.^{1,8} Penelitian di Kroasia menyebutkan *Escherichia coli* merupakan penyebab ISK dan resisten terhadap ampisilin, amoksisilin/asam klavulanat, sefaleksin, kotrimoksazol, dan nitrofurantoin.⁸ Studi di Iran mendapatkan resistensi terhadap ampisilin, kotrimoksazol, dan sefaleksin sebesar 71% sampai 96%.⁹ Sedangkan di Italia, tatalaksana awal ISK untuk pasien rawat jalan adalah dengan koamoksislav oral (oral) dan seftriakson tunggal atau kombinasi dengan aminoglikosida intravena (iv).³ Terapi yang tepat perlu didukung oleh hasil kultur urin dan uji sensitivitas antibiotik.¹

Meta-analisis mendapatkan bahwa penyebab resistensi antimikroba pada ISK anak berkorelasi positif dengan kejadian ISK pada dewasa.¹⁰ Faktor lain adalah seringnya anak mendapat terapi antibiotik tanpa bukti



infeksi bakteri.¹⁰ Anak merupakan kunci utama penyebaran kuman dari orang ke orang pada satu lingkungan tertentu;¹⁰ kejadian ISK pada anak lebih tinggi dibandingkan pada dewasa.¹⁰ *E. coli* merupakan penyebab tersering ISK pada anak, sama dengan etiologi pada dewasa.¹⁰ Pola resistensi *E. coli* terhadap ampisilin pada kejadian ISK pada anak dapat dilihat pada gambar 1.

Terbentuknya biofilm menjadi penyebab lain resistensi antimikrobal.⁴ Biofilm dapat ditemukan pada 80% infeksi dan menjadi masalah serius karena menjadikan 1000 kali lebih resisten terhadap antibiotik.⁵ Biofilm terbentuk pada urothelium, batu prostat, benda asing yang tertanam. Bakteri yang menempel pada epitel dan membentuk biofilm dapat menyerang ginjal menyebabkan pielonefritis dan prostatitis bakteri kronis.¹¹

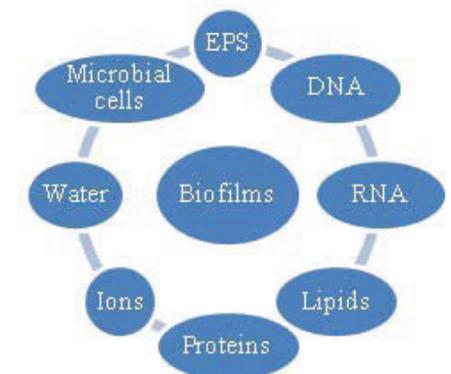
Biofilm tidak hanya berkembang pada *stent* uretra, tetapi menyebabkan penyumbatan, sehingga terjadi ISK terkait penggunaan kateter (CAUTI) dan merupakan infeksi paling sering di dunia berhubungan dengan perawatan.⁴ Flora komensal perineum terlibat sebagian besar kasus CAUTI. Lebih dari 90%

penyebab yang sering dijumpai yaitu *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterococci, *Candida*, *Klebsiella*, atau *Enterobacter* spp.⁴ Kondisi lingkungan permukaan kateter menjadi tempat yang sesuai untuk melekat dan membentuk struktur biofilm. Bakteri akan memproduksi urease yang akan menghidrolisis urea menjadi ion ammonium. Ion ammonium akan meningkatkan pH urin yang menyebabkan pengendapan kristal fosfat magnesium dan kalsium. Kristal ini membentuk lapisan menutupi kateter yang melindungi bakteri dari efek antimikroba.^{4,12}

Pembentukan biofilm juga dapat meningkatkan kemampuan *strain* penyebab prostatitis akut bertahan dalam sekret prostat dan menyebabkan ISK berulang yang merupakan karakteristik prostatitis bakteri kronis; ditunjukkan dengan dijumpainya kultur positif pada 3 bulan setelah akhir pengobatan 6 minggu pada 63% *strain E.coli* pada penderita prostatitis dibandingkan *strain E.coli* penyebab sistitis dan pielonefritis.⁴ Terbentuknya biofilm menyebabkan prostatitis bakteri sulit diterapi konvensional.^{4,5}

Biofilm

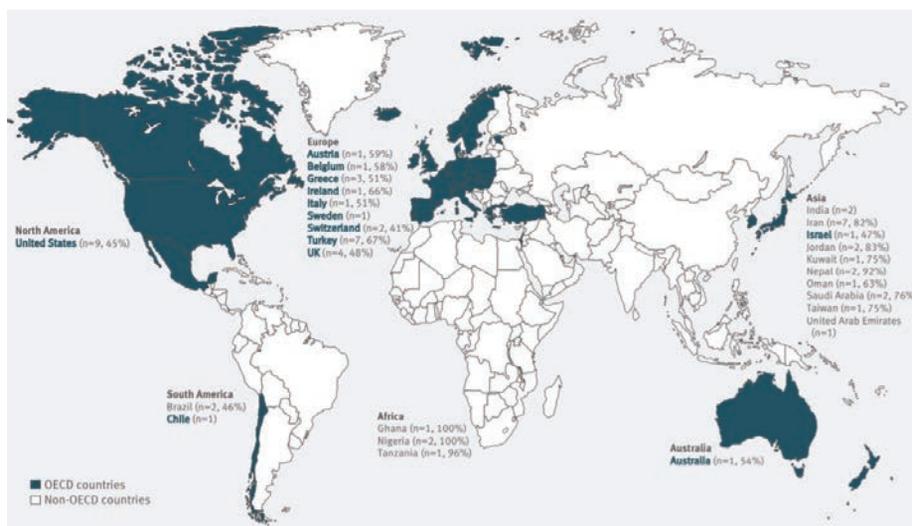
Biofilm adalah kumpulan bakteri interaktif yang dibungkus dalam matriks ekopolisakarida (EPS) dan melekat pada permukaan yang keras atau melekat satu sama lain.¹² Keadaan ini berbeda dari plankton atau bakteri atau pertumbuhan bakteri yang hidup bebas karena tidak ada interaksi mikroorganisme. Lapisan berlendir biofilm dibentuk pada permukaan keras dan dapat terjadi di mana saja. Satu spesies bakteri atau lebih dapat terlibat dan berkumpul bersama untuk membentuk biofilm.¹² Struktur biofilm terdiri dari sel mikroba dan EPS yang merupakan 50%-90% total karbon organik dan dianggap sebagai komponen utama. Konfigurasi utama biofilm ditentukan oleh struktur polisakarida. Zat tambahan pada polimer bervariasi di antara mikroorganisme. Selain polisakarida dan ion logam, biofilm terdiri dari *deoxyribonucleic acid* (DNA), protein, lipid, dan zat organik (Gambar 2).^{5,12}



Gambar 2. Komponen dari biofilm¹²

Pada bakteri gram negatif, EPS dapat menjadi *polyanionic* atau netral. Asam uronik sebagai anionik, seperti asam glukuronat, asam galakturonik, dan asam manuronat, menjadi zat tambahan pada EPS. Kation divalen seperti kalsium dan magnesium bersifat mengikat, sehingga mempertahankan integritas struktur biofilm.¹²

Penumpukan karbon dan penurunan kadar nitrogen, kalium, dan fosfat, menghambat pembentukan biofilm, sedangkan pertumbuhan bakteri akan meningkatkan pembentukan biofilm.⁴ Biofilm terdiri dari koloni mikro sel bakteri yang dipisahkan oleh saluran yang memungkinkan aliran nutrisi, oksigenasi, serta mikroorganisme, dan menjaga kondisi hidrasi sehingga terbentuk kondisi tertutup. Biofilm terdiri dari beberapa lapisan (Tabel 1).^{4,12}



Gambar 1. Distribusi prevalensi resistensi *E. coli* terhadap ampisilin¹⁰

Tabel 1. Komposisi biofilm¹²

No	Component	Percentage of Matrix
1	Water	Up to 97%
2	Microbial cells	2-5%
3	Polysaccharides	1-2%
4	Proteins	<1-2% (includes enzymes)
5	DNA and RNA	<1-2%
6	Ions	Bound and free



Pembentukan biofilm pertama adalah kolonisasi permukaan. Kolonisasi bermula apabila bakteri di permukaan menggunakan pili untuk bergerak. Pili dapat digunakan beberapa bakteri untuk berikatan menjadi satu kelompok, sedangkan bakteri lain bergantung pada pembelahan sel untuk pembentukan koloni. Bakteri terus-menerus mensekresikan sinyal antara sel *quorum sensing*. Makin banyak jumlah bakteri makin banyak pula konsentrasi sinyal tersebut; jika ambang rangsang tercapai, akan mengubah aktivasi gen sehingga mengubah perilaku bakteri.^{5,10,12}

Pembentukan biofilm pada bakteri Gram positif dengan mekanisme perlekatan primer, agregasi intrasel, maturasi biofilm, dan penyebaran biofilm. Sedangkan pembentukan biofilm pada bakteri gram negatif dengan kontak awal pada permukaan, perlekatan reversibel, perlekatan ireversibel, maturasi, dan penyebaran biofilm.^{4,11}

Bakteri *P.aeruginosa* menghasilkan *alginate*. Gen-gen diaktivasi dapat mempengaruhi jalur metabolik; bakteri di dalam matriks cenderung mengalami penurunan metabolisme dan produksi faktor virulensi.⁴ Matriks ekopolisakarida dapat melindungi bakteri dari mekanisme imun *host*. Beberapa antimikroba mempunyai sawar difusi matriks, sedangkan antimikroba lain dapat berikatan dengannya. Resistensi terhadap antimikroba yang disebabkan oleh bakteri dalam biofilm sulit diterapi.⁴

Biofilm dan Resistensi Antimikrobal pada Anak

Infeksi saluran kemih akut disebabkan bakteri dapat menyebabkan infeksi berulang yang didefinisikan sebagai reinfeksi jika melibatkan *strain* lain atau sebagai relaps jika disebabkan *strain* yang sama. Proses relaps oleh *uropathogenic E. coli* (UPEC) memiliki hubungan dengan kemampuan membentuk biofilm.^{4,5}

Biofilm dapat menyebabkan resistensi antibiotik melalui mekanisme:⁴

1. Keterbatasan difusi antibiotik melalui matriks. Beberapa antimikroba tidak dapat berdifusi melalui matriks atau membutuhkan waktu lebih panjang untuk menembus biofilm daripada waktu paruh antibiotik tersebut; aminoglikosida lebih

lambat menembus matriks dibandingkan beta-laktam.⁴

2. Transmisi resistensi gen sehingga plasmid, transposon, dan unsur genetik lainnya dapat ditransmisikan di antara sel-sel pembentuk biofilm dan menjadi penanda resistensi.⁴
3. Ekspresi *efflux pump*.⁴
4. Inaktivasi antibiotik oleh perubahan konsentrasi ion dan nilai pH. Antibiotik melakukan difusi yang diaktivasi oleh kadar pH dalam biofilm. Perubahan pH mengubah aktivitas antibiotik.⁴
5. Adanya sel metabolik yang aktif dalam denominasi, yaitu sel *persister*. *Persister* adalah varian aktif sel-sel reguler yang membentuk varian koloni kecil yang membentuk reservoir sebagai pertahanan sel terhadap antibiotik.⁴ Toleransi terhadap antibiotik dengan mengurangi metabolisme dan mematikan target antibiotik seperti sintesis protein atau replikasi DNA.⁴ Status *persister* ini dimediasi oleh modul toksin-antitoksin. Beberapa antimikroba seperti penisilin hanya membunuh bakteri yang aktif, sedangkan sel *persister* yang menjadi masalah eradikasi biofilm tidak dihancurkan.⁴

Resistensi tergantung stadium biofilm, seperti langkah penempelan yang reversibel, antibiotik, dan antibiofilm yang paling efektif, hal ini karena bakteri tidak dapat terhubung dengan sendirinya dalam matriks dan rentan terhadap aksi antibiotik dan sistem imun *host*.⁴ Matriks EPS menyebabkan penempelan menjadi ireversibel, sehingga biofilm lebih tahan terhadap antibiotik dan respons imun *host*.⁴ Matriks melindungi sel di dalamnya dari paparan pertahanan *innate* imun dan terapi antimikroba.⁴ Beberapa biofilm dapat membantu mendistribusikan nutrisi dan molekul sinyal.⁴ Studi lain menunjukkan bahwa bakteri dengan biofilm dapat melawan antibiotik karena kerapatan dan status fisiologis dari kultur biofilm tersebut.^{4,5} Selain itu, pertumbuhan biofilm meningkatkan kemampuan *S. aureus* untuk menyebabkan resistensi antibiotik melalui konjugasi dan mobilisasi dari unsur genetik yang bergerak melalui proses penutupan sel-sel kontak dalam biofilm dan stabilisasi kontak matriks

biofilm tersebut.^{4,5,12}

Tatalaksana Resistensi Antimikrobal

Studi Romolo, dkk. mendapatkan kurang dari setengah kasus ISK anak rentan terhadap semua antibiotik yang biasa digunakan.¹³ Tidak semua pasien dengan mikroba resisten obat akan gagal terapi, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa individu dengan organisme resisten lebih berisiko gagal terapi daripada mereka yang memiliki organisme sensitif.¹³

Tidak ada pedoman nasional perawatan empiris ISK pada anak. Hasil kultur jarang tersedia saat pengobatan dimulai, sehingga pemilihan antibiotik awal secara empiris; didasarkan pada sejumlah faktor, termasuk etiologi penyakit, kemanjuran rejimen antibiotik, dan tren resistensi di masyarakat.¹²

Informasi angka resistensi daerah ataupun rumah sakit tertentu diperlukan untuk menentukan pemilihan antibiotik empiris.¹³ Resistensi terhadap ampicilin dan TMP-SMZ saat ini cukup tinggi, sehingga kedua antibiotik tersebut bukan lini pertama sebagai antibiotik empiris.¹³ Walaupun tidak direkomendasikan, ampicilin tetap merupakan antibiotik empiris lini pertama pada ISK anak.¹³ TMP-SMZ tidak diberikan pada ISK yang gagal dengan terapi ampicilin.¹³ Resistensi antibiotik uropathogen meningkat dalam 1 dekade terakhir. Resistensi antibiotik pada ISK di Amerika pada anak sejalan dengan orang dewasa.¹³

Pengobatan infeksi terkait biofilm masih memerlukan studi lebih lanjut karena tingginya resistensi antibiotik akibat pembentukan struktur biofilm pada sebagian besar EPS. Beberapa studi merekomendasikan terapi kombinasi sebagai terapi pilihan.⁴ Makrolid seperti eritromisin, klaritromisin, dan azitromisin, merupakan antibiotik lini pertama; telah terbukti efektif terhadap bakteri Gram negatif seperti *P. aeruginosa* dan terhadap *Staphylococcus* spp.^{4,12} Kombinasi klaritromisin dengan vankomisin mampu memberantas biofilm dan planktonik.⁴ Roxitromisin digabung dengan imipenem akan meningkatkan penetrasi neutrofil ke dalam struktur biofilm dengan mendestabilkan biofilm, tetapi sebaliknya pemberian makrolid pada bakteri Gram positif akan meningkatkan ekspresi gen biofilm.⁴



Pendekatan lain adalah dengan melapisi dan mengisi kateter dengan antimikrobia. Tujuan prosedur ini adalah untuk menghindari penempelan bakteri pada permukaan kateter dan terbentuknya biofilm.⁴ Perak (Ag) juga digunakan untuk melapisi kateter karena bersifat bakterisida dengan spektrum luas.⁴ Kerja antimikrobia dan senyawa perak sebanding dengan bioaktif ion perak yang akan dilepas dan berinteraksi dengan membran sel bakteri atau jamur.^{4,5}

Sifat antimikrobia *gentiane* (gentian violet ditambah *chlorhexidine*), nitrit oksida, dan nitrofurazon (nitrofur) digunakan untuk memodifikasi permukaan kateter urin.⁴ Risiko penggunaan antibiotik pada permukaan kateter menyebabkan resistensi antimikrobia karena turunnya kadar antibiotik.⁴

Eradikasi biofilm sulit sehubungan dengan tingginya resistensi antimikrobia. Beberapa terapi alternatif yang sedang diteliti antara lain:⁴

1. Kateter dilapisi hidrogel atau antibiotik

Hidrogel merupakan hidrofilik polimer tidak larut dan terperangkap air; akan melumasi permukaan sehingga menurunkan adhesi bakteri dan pembentukan lapisan pada kateter. Namun, kemampuan hidrogel mencegah CAUTI belum jelas karena ada penelitian yang menyebutkan bahwa lapisan hidrogel meningkatkan agregasi sel planktonik dan menyebabkan peningkatan kristal berinti sehingga memprovokasi penyumbatan kateter lebih cepat dibandingkan silikon.⁴ Campuran logam perak untuk melapisi kateter urin hidrogel menurunkan CAUTI hingga 45%.⁴ Kateter yang dilapisi minosiklin rifampisin dapat menghambat pembentukan biofilm bakteri Gram positif dan Gram negatif, kecuali *P. aeruginosa* dan *Candida spp.*⁴

2. Nanopartikel

Merupakan partikel mikroskopis dengan dimensi kurang dari 100 nm yang memiliki kapasitas melekat dan penetrasi pada sel bakteri, mengganggu membran bakteri dan berinteraksi dengan kromosom DNA.⁴ Penggunaan nanopartikel dapat menghambat pembentukan biofilm oleh *E. coli* dan *S. aureus*.^{4,5} Pada kateter yang dilapisi nanopartikel dijumpai penurunan signifikan kolonisasi bakteri.⁴ Nanopartikel menunjukkan potensi menghambat pembentukan biofilm bakteri Gram positif dan Gram negatif.⁴

Keuntungan lain penggunaan nanopartikel yaitu memiliki toksisitas rendah.⁴

3. Iontoforesis

Merupakan proses fisik ion berpindah secara difusi pada medan listrik. Arus listrik rendah meningkatkan aktivitas tobramisin dan biosida terhadap *P. aeruginosa*.⁴ Selain itu, iontoforesis mencegah pembentukan biofilm dan lapisan *P. mirabilis*.^{4,5}

4. Enzim inhibitor

Enzim urease memungkinkan *P. mirabilis* menghidrolisis urea menghasilkan amonium.⁴ *Fluorofamide* mampu mencegah peningkatan pH oleh *P. mirabilis*, sehingga menghambat pembentukan kristal urea serta lapisan dan akhirnya mencegah obstruksi kateter.⁴ Senyawa lain seperti asam vanilla, jus plum, dan *gamma-lactone* mampu menghambat pertumbuhan bakteri serta pembentukan kristal pada kateter serta menghambat kerja enzim urease.⁴

5. Liposom

Liposom berfungsi sebagai pembawa molekul obat, meningkatkan waktu paruh, dan mengurangi racun pada *host*.⁴ Selain itu, liposom digunakan untuk eradikasi pembentuk biofilm karena antibiotik dilapisi oleh pembawa liposom, meningkatkan efek antibiofilm, dan melindungi degradasi oleh *antibiotic inactivating enzymes* (seperti β -laktamase) pada matriks biofilm.⁴ Liposom mengandung tobramisin dan bismuth, sehingga antibiotik dapat berpenetrasi dan membunuh bakteri melalui inti *P. aeruginosa*, berbeda dengan antibiotik tanpa liposom yang hanya membunuh bakteri yang terlepas dari permukaan biofilm.⁴ Liposom mengandung klaritromisin menurunkan signifikan produksi biofilm *P. aeruginosa*.⁴

6. Intervensi bakteri

Berkaitan dengan antagonisme antar bakteri berbeda selama kolonisasi permukaan dan pembentukan biofilm; kolonisasi permukaan oleh bakteri non-patogen mencegah penempelan bakteri patogen dan akhirnya menghindari infeksi.⁴ Bakteri yang sering digunakan untuk metode ini adalah *E. coli strain virulen*.⁴

7. Bakteriofag

Bakteriofag adalah virus yang secara khusus menginfeksi bakteri, sehingga mengganggu

metabolisme bakteri.⁴ Bakteriofag akan mengontrol biofilm dengan cara meningkatkan replikasi virus, memproduksi enzim depolimerase yang menurunkan EPS, dan kemampuan mereka akan meluas melalui biofilm.⁴

8. Inhibisi quorum sensing

Quorum sensing adalah sistem sinyal kimia yang bergantung pada densitas sel untuk melepaskan molekul sinyal pengkoordinasi ekspresi gen dan mengatur proses yang terlibat dalam virulensi.⁴

9. Low energy surface acoustic waves

Gelombang ini akan mengganggu adhesi mikroorganisme plankton pada permukaan bakteri Gram positif dan Gram negatif serta jamur.⁴ Penelitian pada tikus bermanfaat untuk *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, dan *P. mirabilis*.^{4,5}

10. Agen anti-adhesi

Senyawa anti-adhesi akan berinteraksi dengan adhesi patogen, menghambat ikatan antara patogen dan sel eukariotik, menyebabkan penurunan invasi atau infeksi pada sel epitel *host* dan menghindari kekambuhan.⁴

RINGKASAN

Biofilm dapat ditemukan pada 80% infeksi dan menjadi masalah serius karena menjadi 1000 kali lebih resisten terhadap antibiotik, merupakan infeksi yang paling sering berhubungan dengan perawatan. Biofilm berkembang pada *stent* uretra menyebabkan penyumbatan sehingga terjadi CAUTI. Makrolid merupakan antibiotik lini pertama, pendekatan lain dengan melapisi dan mengisi kateter dengan antimikrobia. Penelitian terbaru *gentiane* (gentian violet ditambah *chlorhexidine*), nitrit oksida dan nitrofurazon (nitrofur) digunakan memodifikasi permukaan kateter urin.



DAFTAR PUSTAKA

1. Mirsoleymani SR, Salimi M, Brojeni MS, Ranjbar M, Mehtarpoor M. Bacterial pathogens and antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infections: A four-year surveillance study (2009-2012). *Hindawi*. 2014;1-7
2. Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1967-76
3. Caracciolo A, Bettinelli A, Bonato C, Isimbaldi C. Antimicrobial resistance among *Escherichia coli* that cause childhood community-acquired urinary tract infection in Northern Italy. *IJP*. 2011;37:1-4
4. Soto SM. Importance of biofilms in urinary tract infection: New therapeutic approaches. *Hindawi*. 2014;1-13
5. Sun F, Qu F, Ling Y, Mao P, Xia P, Chen H, Zhou D. Biofilm-associated resistance and novel therapeutic strategies. *Future Microbiol*. 2013;8:877-86
6. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Archs Dis Child* 2003;88:215-8.
7. Haris A, Sarindah A, Yusni, Raihan. Kejadian infeksi saluran kemih di ruang rawat inap anak RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *Sari Pediatri*. 2012;14:235-40
8. Gracan S, Arapovic A, Capkun V, Saraga M. Changes in bacterial resistance patterns in children with urinary tract infections on antimicrobial prophylaxis at university hospital in Split. 2011;17:355-61
9. Ghorashi Z, Ghorashi S, Ahari HS, Nezami N. Demographic features and antibiotic resistance among children hospitalized for urinary tract infection in northwest Iran. *Infection and Drug Resistance*. 2011;4:171-6
10. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, 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. *BMJ*. 2016;352:1-11
11. Chen M, Yu Q, Sun H. Novel strategies for the prevention and treatment of biofilm related infections. 2013;14:18488-501
12. Vasudevan R. Biofilms: Microbial cities of scientific significance. *MedCrave*. 2014;1:1-1
13. Romolo JG, Eric D, James K, Gary D. Multidrug resistance in pediatric urinary tract infection. *Microbial Drug Resistance*. 2006;2:126-9.

Follow Us on Instagram
@kalbemed

