

# Uji Banding secara Klinis antara Cefixime dengan Kombinasi Amoksisilin dengan Asam Klavulanat pada Penderita Otitis Media Akuta (penelitian pendahuluan)

---

**Dr. Tedjo Oedono**

*Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta*

---

## ABSTRAK

Otitis Media Akuta (OMA) adalah radang mukoperiosteum cavitas tympanica. Penyakit ini biasanya merupakan komplikasi penyakit hidung, tenggorok, tonsil, maupun kombinasi. Dan penyakit primer di atas yang tersering adalah penyakit kambuhan akut maupun lthronis dalam fase eksaserbasi akut. Pengobatan standar OMA adalah amoksisum atau ampisilin, yang kemudian dengan adanya bakteri penghasil enzim beta laktamase terapi berkembang menggunakan kombinasi amoksisilin dengan asam klavulanat.

Amoksisilin adalah penisilin berspektrum luas bersifat bakterisid terhadap bakteri gram (-) maupun (+) yang biasanya merupakan etiologi radang daerah THT. Cefixime adalah jenis sefalosporin generasi ke tiga, merupakan preparat peroral dengan spektrum antibakterisid seperti amoksisilin dengan nilai tambah terhadap bakteri yang menghasilkan enzim beta-laktamase. Asam klavulanat adalah zat anti enzim beta-laktamase yang progresif dan cukup stabil.

Perbandingan uji klinis antara cefixime dengan kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat menunjukkan adanya perbedaan dengan  $p > 0.05$ . Hasil pemantauan bakteriologis pada kasus-kasus OMA yang gagal pada ke dua grup perlakuan (grup 1/grup cfs dan grup 2/grup aug) ternyata pada grup 1 *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, dan *Staphylococcus aureus*, merupakan bakteri yang resisten terhadap cefixime; pada grup 2, *Pseudomonas aeruginosa*, suatu galur *Streptococcuspyogenes*, *Pneumococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, merupakan bakteri-bakteri yang resisten terhadap kombinasi antara amoksisilin dengan asam klavulanat.

Suatu bukti lain yang perlu disimak adalah adanya bakteri gram (-) seperti *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, dan *E. coli* yang tadinya dianggap resisten terhadap amoksisilin karena menghasilkan enzim beta-laktamase, dalam penelitian ini masih cukup mampu hidup walaupun terdapat inhibitor beta-laktamase.

Efek samping yang timbul ialah pada grup 1 rasa pusing dan sakit kepala 1 kasus, pada grup 2 terjadinya diare dan mual-mual 1 kasus, dan reaksi hipersensitif pada 1 kasus.

## PENDAHULUAN

Otitis media akuta adalah radang pada mukoperiosteal *cavitas tympanica* yang disebabkan oleh virus dan/atau bakteri. Radang ini sering didahului oleh radang hidung sebanyak 80%, radang hidung dan tenggorok 90%, radang tonsil 50%, dan radang tenggorok 30%. Bakteri-bakteri penyebab otitis media akuta (OMA) pada kasus anak 5 tahun ke bawah adalah: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Untuk kasus lebih dari 5 tahun penyebab tersering adalah *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* atau *Proteus vulgaris*. Untuk 12 tahun ke atas penyebab tersering adalah: *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Staphylococcus* (Lim et al.). Kasus OMA umumnya merupakan komplikasi dari rhinotonsilofaringitis, rhinofaringitis, serta tonsilitis baik yang kambuhan akut (*acute recurrence*) maupun yang kronis pada fase eksaserbasi akut dengan frekuensi sekitar 90% dari semua kasus OMA, seperti yang diungkapkan pada hasil pemantauan kasus-kasus poliklinik bagian Anak dan THT di tiga rumah sakit besar di Yogyakarta.

Standar pengobatan untuk OMA di unit THT FK. UGM adalah ampicilin atau amoksisilin. Oleh karena kedua obat di atas termasuk penisilin berspektrum luas; maka bila digunakan secara serampangan dapat mudah terjadi resistensi. Dewasa ini penggunaan ampicilin telah meluas sampai ke puskesmas, sehingga resistensi tak dapat dihindarkan, seperti yang telah diungkapkan oleh Pratiwi Sudarmono (1989) mengenai resistensi kuman *Staphylococcus*, *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, serta beberapa galur *Strep. tococcus*<sup>(2)</sup>. Konsekuensinya apabila terjadi resistensi ampicilin akan pula terjadi resistensi amoksisum karena mereka mempunyai resistensi silang<sup>(3)</sup>. Adanya mikroba yang membentuk enzim beta-laktamase pada kasus kasus tonsilitis kronika dengan eksaserbasi akut dan kasus-kasus rhinofaringitis kronika dengan eksaserbasi akut dapat menimbulkan terjadinya komplikasi OMA<sup>(1)</sup> sehingga perlu dipikirkan penambahan asam klavulanat dan sulbaktam sebagai antienzim beta-laktamase.

Amoksisilin adalah jenis penisilin berspektrum luas yang biasanya mempunyai formulasi amoksisilin trihidrat dengan daya bakterisid. Antienzim-beta laktamase yang terikat pada amoksisilin biasanya berbentuk kalium klavulanat. *Inhibitor* itu mempunyai sifat yang progresif dan ireversibel, sehingga penambahan asam klavulanat akan menambah daya bakterisidnya pada kuman yang menghasilkan beta-laktamase<sup>(3,4)</sup>.

Cefixime adalah sefalosporin generasi ke tiga berbentuk preparat peroral dengan daya bakterisid. Mekanisme kerjanya terletak pada kekuatan mengikat *penicillin-binding protein* (PBP) *enzymes*, menyebabkan terhambatnya sintesis lapisan peptidoglikan pada dinding sel kuman dan mengacau pembelahan sel. Spektrum antibakterinya kurang lebih sama dengan spektrum amoksisilin dengan kombinasi asam klavulanat<sup>(5)</sup>.

Guna evaluasi polaresistensi kuman-kuman penyebab OMA serta mencari alternatif obat baru untuk mengantisipasi kemungkinan resistensi kuman penyebab OMA, maka perlu diadakan penelitian eksperimental klinis bagi antimikroba yang

secara teoritis maupun berdasarkan uji sensitifitas terhadap beberapa antimikroba dinyatakan berdaya guna. Untuk maksud di atas maka peneliti memilih kombinasi amoksisilin dengan asam klavulanat dibandingkan dengan cefixime.

## BAHAN DAN CARA KERJA

Kasus yang diperiksa untuk penelitian ini adalah pasien OMA yang berumur antara 5–12 tahun. Gejala-gejala subyektif terdiri dari: otalgia, rasa penuh di telinga, adanya otorhea baik mukopurulen, maupun purulen. Gejala-gejala obyektifnya adalah: temperatur lebih dari 38°C; leukositosis lebih dari 11,000; pemeriksaan sitologi cairan telinga terdapat netrofil atau netnofil dan limfosit, gendang telinga tampak merah sebagian atau menyeluruh, merah dengan *bulging*, atau tampak adanya perforasi; pergerakan gendang telinga pada pemeriksaan dengan alat bantu positif atau negatif.

Kriteria eksklusi adalah: 1) anak <5 tahun; 2) kasus dalam keadaan gawat, sakit berat, maupun alergi pada antimikroba yang diteliti; 3) OMA dengan komplikasi; 4) kasus dengan riwayat telah makan obat simptomatik sebelumnya; 5) kasus dengan riwayat sakit ginjal dan hepar; 6) kasus dengan riwayat minum obat antimikroba I minggu atau kurang. Pada kasus-kasus yang memenuhi syarat dilakukan pemeriksaan ragam bakteri penyebab serta sensitifitas terhadap antimikroba termasuk, selanjutnya dibagi secara *random* yang diseimbangkan dan dimasukkan dalam grup masing-masing.

Pemeriksaan itu diulang kembali setelah 7 hari pengobatan. Pengobatan dengan kombinasi antara amoksisilin dan asam klavulanat secara peroral 3 kali per hari (250 mg amoksisilin) selama 7 hari, sedang pengobatan dengan cefixime peroral sebanyak 2 kali per hari 3 mg per kg berat badan selama 7 hari. Obat-obat yang tidak boleh diberikan bersama adalah: preparat steroid, artalgetik/antipiretik, antiinflamasi nonkortikosteroid dan preparat enzim.

Pengobatan akan dihentikan apabila terjadi hal-hal sebagai berikut :

- 1) Setelah 4 hari pengobatan penyakitnya tambah berat
- 2) Dalam 4 hari pengobatan tak ada perbaikan
- 3) OMA sembuh komplet

Variabel-variabel gayutnya adalah temperatur tubuh, jumlah leukosit, otalgia, rasa penuh di telinga, jumlah netrofil per medan pandangan, gambaran gendang telinga.

Skor untuk temperatur tubuh: satu bila panas badan 38°C atau lebih, sedang nol (nihil) bila panas badan kurang dari 38°C.

Skor untuk jumlah leukosit terdiri dari: satu bila jumlahnya 11.000 atau lebih, dan nol bila kurang dari 11.000.

Skor untuk otalgia terdiri atas: dua bila otalgia positif, satu bila otalgia ragu, nol bila otalgia absen.

Skor untuk rasa penuh di dalam telinga terdiri atas: dua bila rasa itu positif, satu bila rasa itu ragu, sedang nol bila rasa itu absen.

Skor untuk jumlah netnofil per medan pandangan preparat usap ingus hidung terdiri dari: tiga bila jumlahnya lebih dari 20 per medan pandangan, dua bila jumlahnya 15 – 20 per medan pandangan, satu bila jumlahnya 5–10 per medan pandangan, nol

bila jumlahnya kurang dari 5 per medan pandangan.

Skor keadaan gendang telinga terdiri dari: empat bila seluruh gendang telinga merah menyeluruh tanpa *bulging* atau perforasi, tiga bila gendang telinga merah menyeluruh tanpa *bulging*, dua bila gendang telinga merah di tepi dan gerakannya tak ada, satu bila gendang telinga merah di tepi dan ada gerakan, nol bila keadaan normal.

Variabel perlakuannya adalah terapi dengan cefixime (Cefspan®/csf) sebagai grup 1 dan terapi dengan kombinasi amoksisilin dengan asam klavulanat (Augmentin®/aug) sebagai grup2.

Alat-alat yang digunakan untuk penelitian ini adalah: alat-alat poliklinik THT lengkap, alat pneumatoskopi, spuit pegas 3 ml dengan jarum yang steril guna pengambilan cairan telinga tengah sebanyak 10 buah, mikroskop atau lup untuk timpanoskopi, agar steril dalam tabung untuk tempat inokulasi kuman penyebab, termometer badan, mikroskop untuk memeriksa preparat usap cairan telinga tengah, zat kimia yang terdiri dari cairan eosin 5% dalam metil alkohol, etil alkohol, dan metilen biru 5% dalam metil alkohol untuk pemeriksaan preparat usap cairan telinga tengah. Cara menghitung jumlah netrofil per medan pandangan dengan metode Hasel. Pengambilan cairan telinga tengah menggunakan *spuit* pegas steril yang dimasukkan melalui gendang telinga pada kuadran posterior inferior; sebelumnya terlebih dulu dilakukan pembiusan secara neuroleptik dengan pasien tidur terlentang. Desinfektan dilakukan dengan betadin pekat dan kemudian dibersihkan dengan alkohol 90%.

Evaluasi secara klinis digunakan cara skor: skor 0–2 sesuai dengan keadaan klinis sangat baik; skor 3–4 sesuai dengan keadaan klinis baik; skor 5–6 sesuai dengan keadaan klinis sedang/medium; skor 7–10 sesuai dengan keadaan klinis jelek.

Evaluasi bakteriologis:

- 1) Eradikasi (pembasmian kuman) dengan definisi pembasmian kuman penyebab OMA praterapi yang terbukti dengan hilangnya kuman itu pada kultur cairan yang diambil pasca suatu terapi; dan
- 2) Persistensi (menetapnya kuman) dengan definisi tetap adanya kuman penyebab OMA praterapi yang terbukti dan kultur yang dibuat pasca terapi.

Pengamatan adanya efek samping yang mungkin terjadi setelah maupun selama pengobatan bertujuan untuk melengkapi data penelitian.

Evaluasi klinis dilakukan pada hari ke-4 dan pada hari ke-7 pengobatan pada setiap grup. Pengobatan gagal bila obyek mencapai penyembuhan klinis medium atau jelek, berhasil apabila penyembuhan klinis mencapai baik atau sangat baik.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Kasus OMA yang memenuhi syarat serta telah mengisi daftar wawancara dengan benar sebanyak 71 obyek perlakuan dan 93 kasus dengan perincian 35 termasuk dalam grup 1 dan 36 orang termasuk dalam grup 2. Pada **tabel 1** terlihat jumlah kasus OMA sebagai komplikasi rhinotonsilo-faringitis, 13 kasus sebagai komplikasi rhinofaringitis, 20 kasus sebagai penyebab rhinitis, sedang 12 kasus sebagai komplikasi dan tonsilitis.

**Tabel 1. Jumlah kasus OMA pada masing-masing penyakit primernya**

Penyakit primer	Jumlah kasus OMA
Rinotonsilofaringitis (tipe 1)	12
Rinofaringitis (tipe 2)	20
Ronitis (tipe 3)	27
Tonsilitis (tipe 4)	12

Jenis kuman-kuman penyebab OMA pada kedua grup dapat diperinci seperti pada **tabel 2**.

**Tabel 2. Jenis-jenis kuman penyebab pada kedua grup tersebut di atas**

Jenis kuman	CFS (kasus)	AUG (kasus)
<i>Hemophilus inf</i>	15	12
<i>Streptococcus pyogen</i>	27	28
<i>Pneumococcus</i>	14	18
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	17
<i>E. coli</i>	6	4
<i>Pseudomonas grup</i>	3	2
<i>Proteus vulgaris</i>	1	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	7
<i>Bacillus Sp</i>	4	2
<i>Anaerobic coccus</i>	3	4
<i>Bacteroides sp</i>	1	3
<i>Moraxella/Branhamella cat.</i>	2	2
<i>B. subtilis</i>	4	3

Di tabel 3 tertera macam-macam kuman penyebab OMA dengan hasil sensitivitasnya baik terhadap cefixime maupun terhadap kombinasi amoksisilin dengan asam klavulanat.

**Tabel 3. Ragam kuman penyebab OMA dengan basil tes kepekaannya terhadap kedua jenis di atas**

Jenis kuman	Cefixime			Amoksisilin + Klavulanat		
	SS	S	R	SS	S	R
<i>Hemophilus inf</i>	+			+	+	
<i>Streptococcus grup</i>	+	+		+	+	+
<i>Pneumococcus</i>	+	+			+	+
<i>Klebsiella sp</i>	+				+	+
<i>E. coli</i>	+				+	+
<i>Pseudomonas grup</i>			+			+
<i>Proteus vulgaris</i>		+	+		+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>			+	+	+	
<i>Bacillus Sp</i>	+	+		+	+	
<i>Anaerobic coccus</i>	+	+		+	+	
<i>Bacteroides fragilis</i>			+		+	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+			+		
<i>B. subtilis</i>	+			+		

Keterangan:

SS : Sangat sensitif

S : Sensitif

R : Resisten

Hasil perlakuan pada ke dua grup di atas dapat dilihat dalam **Tabel 4**.

nilai X2 pada Y atas X2 tes dengan koreksi Yates 0,083 ( $p > 5\%$ ) dengan demikian daya guna cefixime sama dengan kombinasi antara amoksisilin dengan asam klavulanat. Ditemukan perbedaan efektivitas sebesar 24,7% antara cefixime dengan amoksisilin-asam klavulanat yang menunjukkan bahwa cefixime

**Tabel 4. Hasil perlakuan pada kedua grup (perlakuan berdasarkan sumber penyakit primernya)**

Penyakit primer	Grup cfs		Grup aug	
	Berhasil	Gagal	Berhasil	Gagal
Tipe 1	5	1	4	2
Tipe 2	10	1	5	3
Tipe 3	12	0	10	4
Tipe 4	7	0	4	1
Jumlah	34 (94,4%)	2 (5,6%)	23 (69,7%)	10 (30,3%)

cenderung lebih efektif, meskipun tidak dicapai kemaknaan secara statistik. Evaluasi bakteriologis mengenai pembasmian kuman gagal mendapatkan hasil sebab setiap kasus yang mengalami penyembuhan sulit ditemukan cairan telinga tengahnya. Penilaian hanya dilakukan untuk menetapkan kuman patologis penyebab OMA pada dua kasus yang mengalami kegagalan terapi. Penilaian mengenai menetapnya kuman penyebab dapat dilihat pada **tabel 5**.

**Tabel 5. Jenis kuman yang menetap pasca terapi di setiap grup**

Jenis kuman	Grup (kasus) cfs	Grup aug (kasus)
<i>Hemophyllis inf</i>	-	-
<i>Streptococcus pyogen</i>	-	+
<i>Pneumococcus</i>	-	+
<i>Klebsiella pneumonic</i>	-	+
<i>E. coli</i>	-	+
<i>Pseudomonas auroginosa</i>	+	+
<i>Proteus vulgaris</i>	-	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-
<i>Basillus Sp</i>	-	-
<i>Anaerobic cocci</i>	-	-
<i>Bacterioides fragilis</i>	+	-
<i>Moraxella (Branhamella catarrhalis)</i>	-	-

Keterangan :

+ : kultur positif - : tidak tumbuh

Pada penelitian ini terdapat 2 kasus yang kulturnya tidak tumbuh, mungkin disebabkan bakteri baik yang aerob maupun anaerob mati sebelum pembiakan akibat kurang baiknya pengiriman preparat.

Pengamatan adanya efek samping pada kedua grup perlakuan dapat dilihat pada tabel 6.

**Tabel 6. Macam efek samping yang timbul**

Jenis efek samping	Kasus	
	Grup cfs	Grup aug
Reaksi hipersensitif (utikaria, rash, eritema, pruritus)	-	1
Reaksi gastro intestinal (mual, vomitus, diare)	-	1
Sakit kepala, pening	1	-

Kasus yang mengalami reaksi gastrointestinal dan sakit kepala tetap mengikuti penelitian sampai selesai, sedang yang mengalami reaksi hipersensitif terpaksa dihentikan.

Pada penelitian pendahuluan ini terbukti bahwa daya guna cet sama dengan kombinasi amOksisilin dengan asam klavulanat. Bakteri pada kasus-kasus OMA ternyata banyak yang

mampu menghasilkan enzim beta-laktamase antara lain *Staphylococcus aureus*, *I-iaemophflus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus sp*, *Bacteroides sp*, *Moraxella catarrhalis*, hal ini sesuai dengan penelitian di luar negeri<sup>(5,6)</sup>.

Keberhasilan penyembuhan total OMA dengan terapi cefixime mencapai 96%, sedang untuk kombinasi amoksisilin dengan asam klavulanat mencapai 75%. Hal yang sama pernah dikemukakan oleh Hsu et al. (1992) bahwa perbaikan klinis pada pengobatan dengan cefixime secara menyeluruh mencapai 57 (95%) dari 60 penderita infeksi THT.

Pemantauan bakteriologis menunjukkan bahwa obat di atas amat efektif terhadap *H. influenzae* (100%), *Klebsiella* (100%), dan *Streptococcus beta-haemolyticus* (100%). Namun demikian tidak efektif terhadap *Streptococcus viridans* (63%) atau *Staphylococcus aureus* (54%). Pada penelitian ini terbukti pada pemantauan bakteriologis mengenai persistensi bakteri penyebab OMA, terdapat resistensi *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, dan *Staphylococcus aureus*; hal ini pernah dikemukakan juga oleh Neu (1992). Peristiwa menarik yang perlu disimak adalah diketemukannya beberapa jenis bakteri yang telah resisten terhadap kombinasi amoksisilin dengan asam klavulanat, seperti *Streptococcus pyogenes*, *Pneumococcus*, *Klebsiella sp*, *Proteus vulgaris* dan *E. coli*. Dahulu diperkirakan bahwa baik bakteri *Klebsiella* maupun *E. coli* resisten terhadap derivat penisilin karena kemampuannya membentuk enzim beta-laktamase, akan tetapi sekarang terlihat bahwa resistensi kedua kuman di atas bukan berdasarkan pembentukan enzim beta-laktamase akan tetapi mungkin resistensi nongenetik atau resistensi kromosomal<sup>(2)</sup>.

## KESIMPULAN DAN SARAN

- 1) Daya guna cefixime dan kombinasi antara amoksisilin dengan asam klavulanat sama.
- 2) Persistensi kuman pascaterapi : grup I adalah *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, *Staphylococcus*; grup 2 adalah *Streptococcus pyo genes*, *Pneumococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus sp*.
- 3) Efek samping obat, grup I sakit kepala dan pusing, grup 2 reaksi hipersensitif dan reaksi gastrointestinal.

## KEPUSTAKAAN

1. Tedjo Oedono. Aneka ragam bakten sebagai penyebab rinfaringitis kronika dengan komplikasi persinusitis baik yang ada poliposis nasi maupun tidak, dan tonsilofaringitis baik yang kronis maupun subkronis. Naskah lengkap pertemuan mingguan dokter-dokter R.S. Bethesda Yogyakarta, 1991.
2. Sudarmono P. Mekanisme resistensi terhadap antibiotika. Lembaran obat dan pengobatan, 1989; 6: 25-29.
3. Eisenberg MS, Furukawa C, Ray CG. Manual of antimicrobial therapy and infectious diseases. W.B. Saunders Blue Books, 1980.
4. Smithkline Beecham Pharmaceutical Report. Beta-watch 2nd. ed. Smithkline Beecham Pharmaceutical, 1990.
5. Fujisawa Pharmaceutical Report (ed). Cefspan (cefixime), Fujisawa Pharma ceutical Co, Ltd, 1990.
6. Principi N, Marcchisio P. Cefixime vs amoxycillin in the treatment of acute otitis media in infants and children. Drug 1991; 42 (suppl. 4): 25-29.
7. Neu HC. New oral cephalosporins : why and when they should be used. Med. J mv. md. 1992; 1, (3/4, suppl.): pp 3-8.