

# Evaluasi Klinik Pengobatan Cefixime Oral pada infeksi Saluran Pernapasan Bawah Non Tuberkulosis

Djoko Trihadi, Hermawati Ananta Rahardja

Balai Pengobatan Penyakit Paru-paru (BP4) Semarang Jawa Tengah

## ABSTRAK

Cefixime (sefalosporin generasi ke tiga oral) ditemukan pada tahun 1945, di Indonesia mulai diperkenalkan sejak tahun 1986. Dilakukan penelitian manfaat Minis dan keamanan Cefixime terhadap 37 pasien dengan Infeksi Saluran Pernapasan Bawah Non Tuberkulosis (20 pasien dengan Pneumonia, 10 pasien Bronkhitis Akut dan 7 pasien dengan Bronkhiektasis Terinfeksi). Biakan dahak dilakukan sebelum dan sesudah pengobatan, Cefixime diberikan selama 4 - 14 hari dengan dosis 3 - 6 mg/kgbb/hari. Evaluasi klinis didasarkan atas perbaikan gejala klinik (batuk, demam, jumlah dahak, sesak napas). Kriteria penilaian adalah: sembuh, perbaikan atau gagal. Pada akhir penelitian didapatkan 20 pasien sembuh (54,06%), perbaikan 14 pasien (37,83%), gagal pada 3 pasien (8,11%), secara keseluruhan angka keberhasilan adalah 91,89%. Tidak didapatkan adanya keluhan atau efek samping obat yang berarti sampai selesainya penelitian, tidak ada perbedaan bermakna dalam hal pemeriksaan laboratorium penunjang. Biakan dahak 37 isolat patogen terdiri atas 10 kuman aerob dengan angka eradikasi sebesar 94,59%, 2 galur kuman dinyatakan persisten.

*Kata kunci: Cefixime, Infeksi Saluran Pernapasan Bawah Non Tuberkulosis, evaluasi klinik.*

## PENDAHULUAN

Di negara sedang berkembang seperti Indonesia infeksi saluran pernapasan bawah masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting; menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga Departemen Kesehatan RI tahun 1992 penyakit ini masih menduduki peringkat atas dalam hal angka kesakitan maupun penyebab kematian<sup>(2)</sup>. Pada kasus-kasus yang telah diketahui kuman penyebabnya dapat segera diberikan antibiotika yang sesuai, tetapi seringkali kuman patogen penyebab belum atau bahkan tidak diketemukan sehingga pengobatan diberikan se-

cara empirik<sup>(3)</sup>.

Cefixime adalah sefalosporin generasi ke 3 oral yang relatif stabil terhadap beta laktamase, merupakan antibiotika spektrum luas dan dapat membunuh kuman penyebab infeksi saluran pernapasan pada umumnya, seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* dan *Moraxella catarrhalis*<sup>(1)</sup>.

Kelebihan Cefixime adalah waktu paruhnya relatif Lebih lama yaitu 3,5 - 4 jam sehingga memungkinkan dosis 2 kali sehari bahkan sekali sehari pada kasus tertentu. Penelitian multi-

senter dengan kasus cukup banyak membuktikan bahwa Cefixime lebih bermanfaat dalam hal perbaikan klinis maupun bakteriologis dibanding kotrimoksazol atau amoksisilin/klavulanat pada infeksi saluran kemih dengan komplikasi, juga dibanding sephakhlor pada infeksi saluran pernapasan akut<sup>(1,4,5)</sup>.

Penelitian ini ditujukan untuk:

- 1) Menilai perbaikan klinis dan bakteriologi serta keamanan Cefixime oral pada infeksi saluran pernapasan bawah non tuberkulosis dewasa.
- 2) Identifikasi kuman isolat patogen penyebab infeksi saluran pernapasan bawah non tuberkulosis dengan hasil eradikasinya.

Hasil perbaikan klinis dan pola kepekaan biakan kuman diharapkan bermanfaat sebagai petunjuk para klinisi tentang kuman penyebab dan sebagai pertimbangan untuk memberikan pengobatan yang sesuai.

## BAHAN DAN CARA KERJA

### Kriteria penelitian

- 1) Pasien pria atau wanita dewasa dengan bronkhitis kronis eksaserbasi akut, bronkhitis akut, bronkiektasis terinfeksi, pneumonia atau infeksi paru lain dengan sekunder infeksi.
- 2) Mampu menelan obat (per oral).
- 3) Bersedia mengikuti penelitian sejak awal sampai akhir pengobatan (*informed consent*).

Dikeluarkan dan penelitian bila terdapat:

- 1) Alergi terhadap sefalosporin atau derivat penisilin.
- 2) Menderita penyakit berat atau penyakit sistemik menahun (jantung, saluran pernapasan, hepar, gagal ginjal, DM, keganasan).
- 3) Bersihan kreatinin lebih dan 20 ml/menit.
- 4) Gangguan fungsi hepar : SGOT/SGPT lebih dan 2 kali harga normal tertinggi.
- 5) Wanita hamil atau menyusui, kontrasepsi hormonal.
- 6) Terdapat infeksi aktif di tempat lain dan diketahui telah kebal/resisten terhadap Cefixime.
- 7) Selama pengobatan terjadi: keadaan klinik memburuk, timbul efek samping obat, menghentikan pengobatan sebelum waktunya.

### Cara kerja

Studi ini bersifat prospektif, terbuka tanpa kontrol Diagnosis ditegakkan dengan: anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium penunjang: darah rutin (Hb-lekosit-hitungjenis-LED), urine rutin, Röntgen thorax AP, biakan dahak dan pengecatan BTA. Dahak pagi dikumpulkan dalam pot steril dan segera dikirimkan ke: Balai Laboratorium Kesehatan Semarang, Laboratorium Sarana Medika dan Laboratorium Ultra Semarang tanpa pengawet.

Cefixime diberikan peroral 200 – 400 mg 2 kali sehari selama 4 – 14 hari tergantung perbaikan klinisnya. Setiap 5 hari dievaluasi suhu badan, denyut nadi, pernapasan, jumlah dahak, keluhan yang ada dicatat dalam Daftar Isian Penelitian.

### Cara evaluasi

- 1) Perbaikan Klinik:
  - a) Sembuh : semua tanda dan gejala infeksi menghilang pada akhir pengobatan.

- b) Perbaikan : perbaikan nyata dan tanda dan gejala infeksi, tetapi tanpa penyembuhan sempurna pada akhir pengobatan.
- c) Gagal keadaan memburuk atau tidak ada perbaikan gejala dan tanda infeksi pada akhir pengobatan.

### 2) Respon Bakteriologis:

- a) Eradikasi kuman penyebab infeksi mengalami eradikasi/terbunuh pada biakan akhir pengobatan.
- b) Persisten : kuman penyebab tetap tumbuh pada biakan akhir pengobatan.
- c) Super infeksi : terdapat pertumbuhan satu atau lebih kuman pada biakan akhir pengobatan.
- d) Tidak dapat dinilai : respon bakteriologi tidak dapat ditentukan.

## HASIL

Selama bulan Desember 1993 sampai April 1994 didapatkan 37 pasien (21 pria dan 16 wanita) yang memenuhi syarat penelitian, sebagian besar terdapat pada kelompok umur produktif (25 - 34 tahun) yaitu 19 pasien atau 51,35% disusul kelompok umur 15 – 24 tahun sebesar 24,32% (**Tabel 1**).

**Tabel 1. Distribusi pasien Infeksi Saluran Pernapasan Bawah Non Tuberkulosis yang diobati Cefixime menurut kelompok umur dan sex (N = 37)**

Umur/tahun	Pria	Wanita	Jumlah
15-24	5	4	9
25-34	10	9	19
35-44	4	2	6
45-55	2	1	3
Jumlah	21	16	37

Beberapa perubahan manifestasi klinik sebelum dan sesudah pengobatan (demam, denyut nadi, pernapasan, hemoglobin, jumlah lekosit dan laju endap darah) diuraikan dalam **Tabel 2**.

**Tabel 2. Gambaran Manifestasi Klinik sebelum dan sesudah pengobatan dengan Cefixime peroral (N = 37)**

Kriteria klinik	Sebelum terapi	Sesudah terapi
1. Demam > 38°C	37	1
2. Denyutjantung> 100 X/menit		
3. Pernapasan> 20 X/menit	37	2
4. Hemoglobin <90%	5	3
5. Lekosit> 10.000/mm <sup>3</sup>	35	1
6. LED>10mm/jam	33	0

Perbaikan klinis : 20 pasien sembuh (54,05%), 14 pasien perbaikan (37,83%) dan 3 pasien gagal (8,11%) (**Tabel 3**).

**Tabel 3. Hasil Perbaikan Klinis Pasien yang diobati dengan Cefixime peroral (N = 37)**

Diagnosis	Sembuh	Perbaikan	Gagal	Jumlah
1. Pneumonia	14	6	0	20
2. Bronkhitis Akut	3	6	1	10
3. Bronkiektasis Terinfeksi	3	2	2	7
Jumlah	20	14	3	37

Hasil eradikasi biakan kuman setelah pengobatan dengan Cefixime adalah sebagai berikut: eradikasi 35 kuman (94,59%),

persisten pada 2 kasus (5,41%) dan tidak ada superinfeksi (Tabel 4).

**Tabel 4. Hasil biakan kuman setelah pengobatan dengan Cefixime peroral (N : 37)**

Galur kuman	Eradikasi	Persisten	Superinfeksi	Jumlah
1. <i>K. pneumoniae</i>	7	1	-	8
2. <i>S. pneumoniae</i>	6	-	-	6
3. <i>Ent. agglomerans</i>	6	-	-	6
4. <i>SB. hemolyticus</i>	3	-	-	3
5. <i>Ps. aeruginosa</i>	3	1	-	4
6. <i>S. epidermidis</i>	3	-	-	3
7. <i>Pr. mirabilis</i>	3	-	-	3
8. <i>Ser. marcescens</i>	2	-	-	2
9. <i>E.coli</i>	1	-	-	1
10. <i>K. ozaenae</i>	1	-	-	1
Jumlah (%)	35 (94,59)	2 (5,41)	-	37 (100)

Angka keberhasilan perbaikan klinis dihitung dengan menggunakan rumus:

$$\frac{\text{Sembuh + Perbaikan}}{\text{Jumlah kasus}} \times 100\% = \frac{34}{37} \times 100\% = 91,89\%$$

Selama pengobatan tidak didapatkan keluhan ataupun kelainan akibat efek samping obat yang diberikan.

## DISKUSI

Hasil penelitian ini dengan angka keberhasilan atau perbaikan klinik sebesar 91,89% dan angka eradikasi 94,59% menggambarkan bahwa Cefixime cukup efektif dan aman terutama pada kasus infeksi saluran pernapasan bawah yang didapat dalam masyarakat. Biakan kuman terbanyak berturut-turut adalah : *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* dan *Enterobacter agglomerans* terutama pada kasus pneumonia dan bronkhitis akut. Wang et al melaporkan efektifitas Cefixime pada 20 kasus infeksi saluran pernapasan bawah sebesar 90%<sup>(5)</sup>. Borgden mendapatkan bahwa 62 kasus pneumonia dengan terapi Cefixime menghasilkan: 15 kasus baik sekali (24%), baik pada 35 kasus (56%), cukup 8 kasus (13%) dan gagal 4 kasus atau 7%<sup>(6)</sup>. Verghese et al melaporkan 83 pasien bronkhitis akut mendapatkan hasil yang hampir sama yaitu: baik sekali 5%, baik 73%, cukup 16% serta gagal

Isolat kuman patogen yang dibiakkan sejumlah 37 dengan galur yang bervariasi memang belum dapat menggambarkan pola kepekaan serta kuman penyebab infeksi, tetapi setidaknya memberi gambaran jenis kuman yang sering ditemukan. Menaldi menemukan 33 isolat kuman dan 33 pasien infeksi paru (100%) sedang Priyanti hanya berhasil mendapatkan 21 galur kuman (50%) dari 42 kasus yang hampir sama (dikutip dari 3). Kegagalan untuk mendapatkan galur kuman penyebab mungkin disebabkan karena gejala dan tanda infeksi saluran pernapasan bawah hampir sama dengan keluhan infeksi saluran pernapasan atas sehingga para dokter cenderung memberikan antibiotik, di samping itu kesalahan cara pengambilan spesimen dahak juga dapat mempengaruhi keberhasilan mendapatkan dahak.

Dua kasus galur kuman yang persisten (*Klebsiella pneumoniae* dan *Pseudomonas aeruginosa*) sesuai penelitian terdahulu

oleh Wang dan Choe, juga sarna dengan laporan dan Indonesia oleh Sudarmono pada tahun 1993<sup>(12)</sup>. Secara *in vivo* maupun *in vitro* angka perbaikan bakteriologis galur kuman *Streptococcus pneumoniae*, *Hciemophilus influenzae* dan *Moraxella catarrhalis* seperti yang dilakukan Neu adalah 80 – 85%. Sayang sekali penelitian ini tidak mendapatkan 2 kuman terakhir karena keterbatasan sarana. Di pihak lain, Lomson et al meneliti khusus galur kuman Gram negatif pada kasus bronkhitis akut dan pneumonia dengan Cefixime sesuai dosis yang direkomendasikan ternyata cukup efektif pada 26 dan 30 (86,6%) kasus yang diteliti. Dan datadi atas kiranyadapatdisimpulkan bahwaCefixime cukup bermanfaat pada kasus infeksi ringan sampai sedang kuman Gram negatif yang sudah kebal terhadap Beta laktam atau sefalosporin generasi sebelumnya<sup>(9)</sup>.

Yang mungkin perlu diperhatikan bagi para klinisi adalah mulai timbulnya kasus kekebalan terhadap beberapa obat sekali-gus atau multiple drugs resistant terutama galur kuman Gram negatif yang relatif sulit untuk dikendalikan. Kesulitan makin bertambah pada kasus yang sangat gawat misalnya syok septik atau infeksi sekunder pasien keganasan dan infeksi nosokomial<sup>(10)</sup>. Cefixime yang diperkenalkan sebagai sefalosporin generasi ke tiga oral diharapkan dapat mengatasi kesulitan di atas dengan mengingat beberapa keuntungan antara lain:

- Tanpa rawat map yang sering tidak ekonomis.
- Dapat diberikan 2 kali sehari.
- Cukup bermanfaat terhadap galur kuman tertentu.
- Konsentrasinya cukup tinggi di jaringan paru dan bronkhus.

Bagaimanapun juga, akhirnya pengalaman dokter dengan pertimbangan yang matang dan rasional dalam pengobatan infeksi akan menentukan keberhasilan pengobatan tanpa harus menimbulkan kekebalan yang tidak diharapkan oleh dokter maupun pasien<sup>(11,12)</sup>.

## KESIMPULAN

Telah dilakukan pengobatan infeksi saluran pernapasan bawah non tuberkulosis pada 37 kasus dengan Cefixime Oral dosis 2 kali sehari. Angka keberhasilan perbaikan klinik sebesar 91,89% dan angka eradikasi 94,59%. Selama pengobatan tidak didapatkan keluhan dan tanda efek samping obat. Pemberian dosis yang mudah dan sifatnya yang relatif stabil terhadap Beta laktamase meningkatkan kepatuhan pasien, diharapkan dapat memberikan alternatif pengobatan empirik sebelum kuman penyebab dapat dibiakkan.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada: dokter Niken Anggraini dan Ibu Suprapti (Balai Laboratorium Kesehatan Semarang), Ibu Herawati Handoyo dan Bapak Seno Ari (Laboratorium Sarana Medika Semarang) dan Bapak Djati Suroso, BA (Laboratorium Ultra Semarang) atas segala bantuan teknis dalam penelitian ini.

## KEPUSTAKAAN

- Steckelberg JM, Tallan BM, Rouse MS. Oral Cephalosporin Treatment of Beta-Lactamase Positive Haemophilus influenzae Experimental Pneumonia. Medical Journal of the University of Indonesia 1992; 1(3 – 4) (Suppl): 9 – 12.
- Budiarso LR, Bakri Z., Soesanto. The Household Survey. Research and

- Development Division, Ministry of Health Republic of Indonesia, 1992.
3. Mangunnegoro H et al. The clinical efficacy of Cefixime in the treatment of nontuberculous lower respiratory tract infections. Medical Journal of the University of Indonesia 1992; 1(3-4): 35-9.
  4. Choe KW. A Clinical Study on Cefixime. Medical Journal of the University of Indonesia. 1992; 1(3-4): 40-1.
  5. Wang FD, Liu Cy, Hu BS. Cefixime in the treatment of acute lower respiratory tract and urinary infection. Drug Invest 1992; 4: 34-9.
  6. Brogden RN, Richards DMC. Cefixime : A review of its antibacterial activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 1989; 38: 524-50.
  7. Verghese A. The use of oral an in daily clinical practice. Drugs (Suppl) Vol 1991; 42(4): 1-5.
  8. Neu HC. New Oral Cephalosporins – why and when they should be used. Medical Journal of the University of Indonesia 1992; 1(3-4): 3-5.
  9. Limson BM, Go VM. Oral Cefixime Therapy of Gram Negative Lower Respiratory Tract infections. Medical Journal of the University of Indonesia 1992; 1(3-4): 29-31.
  10. Kiani R, Johnson D, Nelson B. Comparative multicentre studies of Cefixime and Amoxicillin in the treatment of respiratory tract infections. Am J Med 1988; 85 (Suppl) 3A: 6-13.
  11. Telly FP, Desjardins RE, McCarthy EF, Cartwright KC. Safety profile of Cefixime. J Infect Dis 1987; 6: 976-80.
  12. Pratiwi S. Susceptibility pattern of Cefixime (Cefspan) in Bacterial isolates from clinical specimens. (File from Scientific Division of PT. Kalbe Farma), May, 1993: 1-10.



## Kegiatan Ilmiah

3 – 5 Agustus 1995 – **SIMPOSIUM DAN LOKAKARYA NUTRISI - ENDOSKOPI - LAPAROSKOPI**

Aplikasi Klinis Tunjangan Nutrisi Endoskopi Gastrointestinal dan Laparoskopi Anak di Rumah Sakit

Hotel Horizon, Ancol (Simposium)

RS Anak dan Bersalin Harapan Kita, Jakarta (Lokakarya)

Sekr. : RSAB Harapan Kita

Jl. S. Parman Kav. 87, Slipi

Jakarta 11420, INDONESIA

Tel.: (021) 5673767, 5672191, 5668284 ext. 548, 418, 517

Fax : (021) 5601816, 7656295

19-23 September 1995 – **SECOND ASIA-PACIFIC CONFERENCE ON MEDICAL GENETICS AND EIJKMAN SYMPOSIUM ON THE MOLECULAR BIOLOGY OF DISEASE**

Shangri-La Hotel, Jakarta, INDONESIA

Sekr.: Dr. Alida Harahap

Jl. Diponegoro 69

Jakarta, INDONESIA

Tel. : (62-21) 3914575, 3148694, 3148695

Fax : (62-21) 3147982