

Perbandingan biaya kotrimoksazol dan ampisilin pada anak dengan infeksi saluran kemih yang dirawat inap

Dyah Harini, Tonny Sadjimin, MP Damanik
Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS Dr. Sardjito
Yogyakarta

ABSTRACT

Dyah Harini, Tonny Sadjimin, MP Damanik - *Cost effectiveness of cotrimoxazole and ampicillin on urinary tract infection in children on direct medical aspect*

Background: Urinary tract infection (UTI) is one of the important diseases causing significant morbidity in infants and children. The true incidence of UTI in children is difficult to estimate because infection in infants and children can be asymptomatic. Delay in the treatment of UTI can lead to recurrent infection resulting in renal scarring or complication with urosepsis. Physicians use a large number of different antimicrobials and give them for widely varying durations to children and infants with suspected UTI. More standardized use of the most effective, best tolerated and least costly treatment regimens would have considerable benefit both in reducing morbidity and health care costs.

Objective: The aim of this study is to compare of ampicillin compared to cotrimoxazole oral treatment in UTI children's.

Methods: This study was used clinical trial design. A total of 110 child patients in Dr. Sardjito Hospital with urinary tract infection older than 2 months age who enrolled in this study were randomly assigned to receive either ampicillin (57 children) or cotrimoxazole (53 children). Diagnosis was based on clinical and laboratory criteria. Laboratory diagnosis was established based on bacterial count and urine culture tests. The cure rates were assessed after seven day treatment based on clinical and laboratory evaluation. Chi-square test was applied to analyse the difference of clinical outcomes between ampicillin and cotrimoxazole groups. Logistic regression analysis was applied to analyse the relationship of variable that influence the outcomes. Cost analysis accounted by direct cost (medical, length of stay, laboratory cost) between two groups

Result: Mean of the length of stay of cotrimoxazole patient was shorter than ampicillin patients. It was also found that *E coli* was the most frequent (45.4%) microbes detected in the urine culture. There were no significant differences in the sensitivity of the microbes to both antibiotics. The results indicated that cotrimoxazole showed significant differences in the effectiveness ($p < 0.05$).

Conclusion: Cotrimoxazole treatment on UTI is as effective as ampicillin. Cotrimoxazole costs cheaper.

Key words: ampicillin - cotrimoxazole - cost - urinary tract infection - cure rate - urine culture - bacterial count

ABSTRAK

Dyah Harini, Tonny Sadjimin, MP Damanik - *Perbandingan biaya kotrimoksazol dan ampisilin pada anak dengan infeksi saluran kemih yang dirawat inap*

Latar belakang: Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu penyakit penting pada neonatus dan anak. Indikasi sebenarnya pada anak sulit diperkirakan karena ISK dapat tidak menunjukkan gejala (asimtomatik). Penanganan yang tidak tepat dapat menimbulkan infeksi berulang yang berlanjut sebagai jaringan parut ginjal ataupun komplikasi berupa urosepsis. Dokter menggunakan berbagai macam antibiotik dengan lama pengobatan berbeda-beda. Standarisasi pengobatan mempertimbangkan obat yang lebih efektif, lebih toleran, dan biaya murah untuk mengurangi angka kesakitan dan biaya kesehatan.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hasil guna dan besar biaya pengobatan ampisilin dibanding kotrimoksazol oral pada penderita ISK anak.

Bahan dan cara: Desain penelitian ini adalah uji klinik. Sebanyak 110 pasien ISK anak berumur lebih dari dua bulan yang dirawat inap di bangsal anak RS Dr. Sardjito memenuhi kriteria inklusi dan diacak menjadi 2 kelompok penelitian yaitu kelompok ampisilin (57 subyek) dan kelompok kotrimoksazol (53 subyek). Diagnosis ditegakkan berdasarkan kriteria klinis dan laboratoris. Diagnosis laboratoris dibuat berdasarkan angka kuman, hasil kultur urin dan sensitivitas sebelum terapi. Angka kesembuhan didasarkan atas evaluasi klinis dan laboratoris setelah terapi antibiotik 7 hari. Analisis statistik menggunakan uji *chi-square* untuk mengetahui perbedaan angka kesembuhan antara kelompok ampisilin dan kotrimoksazol. Regresi logistik digunakan untuk mengetahui pengaruh variabel terhadap kesembuhan. Analisis biaya dihitung berdasarkan biaya langsung yang dikeluarkan (biaya obat, lama rawat dan pemeriksaan penunjang) antara dua kelompok.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan kelompok kotrimoksazol memerlukan lama rawat lebih pendek yaitu 4,2 hari. Jenis kuman kultur urin terbanyak ditemukan adalah *E. coli* (15,4%). Sensitivitas kuman terhadap kedua antibiotik berdasarkan hasil uji *chi-square* tidak berbeda bermakna X^2 0,89 (IK95% 0,67-1,19) $p=0,44$. Kesembuhan antara kedua kelompok terdapat perbedaan bermakna yaitu X^2 : 5,26 (IK95% 1,04-11,9) $p=0,021$. Biaya yang dibutuhkan oleh kelompok kotrimoksazol berbeda bermakna dibanding kelompok ampisilin yaitu $t = 28510,464$ (IK95% -143617-30591,5) $p=0,003$ dengan analisis biaya ampisilin lebih tinggi Rp 5444 tiap satu kesembuhan dibanding kotrimoksazol. Rasio ampisilin dibanding kotrimoksazol adalah 1,19.

Simpulan: Biaya terapi infeksi saluran kemih pada anak dengan kotrimoksazol lebih murah dari pada dengan ampisilin.

(B.I.Ked. Vol. 36, No.4: 207-214, 2004)

PENGANTAR

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan infeksi yang serius pada anak dan bayi, kadang-kadang dihubungkan dengan kemungkinan terjadinya refluks vesikoureteral atau obstruksi saluran kemih. Kondisi ini merupakan risiko tinggi terjadinya infeksi saluran kemih berulang (rekuren). Infeksi saluran kemih, dalam jangka waktu pendek dapat menimbulkan komplikasi pada bayi dalam bentuk bakteremia dan meningitis, sedangkan dalam jangka panjang dapat menimbulkan gangguan ginjal (38%) dan neuropati¹, hipertensi, dan kurangnya fungsi ginjal sampai pada gangguan ginjal permanen. Oleh Holland² dikatakan infeksi saluran kemih dipercaya sebagai penyebab *renal scarring* (jaringan parut ginjal) yang merupakan stadium akhir penyakit ginjal pada anak. Penelitian di Newcastle oleh Vernon pada tahun 1985-1992 terhadap anak umur 3-4 tahun yang menderita infeksi saluran kemih menunjukkan bahwa 5% anak berumur 3 tahun dan 1% dari anak umur 4 tahun akan menderita jaringan parut ginjal setelah 10 tahun sejak pertama menderita ISK. Penelitian di Washington tahun 1994 dengan menggunakan pemeriksaan radiologis untuk diagnosis melaporkan bahwa jaringan parut dapat terjadi pada penderita bakteriuria. Dari sekitar 207 penderita ISK terdapat 53% menderita jaringan

parut. Terapi antibiotika jangka pendek yang diberikan dapat menghilangkan infeksi.³

Insidensi infeksi saluran kemih berkaitan dengan umur, jenis kelamin, status sirkumsisi⁴. Pada anak perempuan usia sekolah sebesar 7,8% dan 1,6% anak laki-laki⁵. Jakobson yang melakukan penelitian prospektif menyatakan bahwa insidensi pada umur 2 tahun ke bawah sebesar 2,2% untuk anak laki-laki dan 2,1% untuk anak perempuan⁶. Penelitian di California oleh Schoen⁷ menunjukkan insidensi ISK pada tahun pertama adalah sebesar 2,15% pada bayi laki yang tidak dilakukan sirkumsisi dan 0,22% pada bayi laki yang telah mendapat sirkumsisi dan 2,05% pada bayi perempuan. Angka kejadian pada balita prasekolah adalah 3,3% dengan anak perempuan lebih banyak.⁸ Agnes⁹ melaporkan bakteriuria anak prasekolah adalah 6,6% tidak berbeda bermakna antara anak perempuan dan laki dengan perbandingan 1,3 : 1.

Beberapa buku pediatri dan beberapa artikel menyarankan anak dengan infeksi saluran kemih untuk dirawat inap agar dapat segera memperoleh antibiotika parenteral, tetapi penelitian Hoberman¹⁰ menunjukkan pemberian antibiotika per oral sangat efektif untuk menyembuhkan infeksi saluran kemih pada anak. Dengan demikian biaya yang ditanggung akan lebih murah karena pengobatan per oral biayanya kira-kira setengah dari pengobatan parenteral

dan mengurangi trauma psikologi pada anak. Antibiotik yang mempunyai daya guna pada pengobatan infeksi saluran kemih akut tanpa disertai komplikasi akut pada anak meliputi derivat penisilin seperti ampisilin atau amoksisilin, kotrimoksazol, cefalosporin oral, dan nitrofurantoin. Penelitian banyak dilakukan untuk mencari antibiotika yang tepat pada pengobatan ISK, dikaitkan dengan hasil kultur kuman dan resistensi¹¹. Resistensi bakteri terhadap kotrimoksazol sebesar 5%, sedangkan terhadap ampisilin 40%¹⁰. Resistensi ini disebabkan oleh adanya pembentukan β -laktamase yang dikendalikan oleh plasmid. Ampisilin cepat diabsorpsi oleh lambung dan dipengaruhi oleh adanya makanan di dalam lambung, tidak dapat memasuki dinding sel yang hidup dan cepat diekskresi ginjal ke dalam urin. Di lain pihak absorpsi kotrimoksazol tidak dipengaruhi oleh adanya makanan di lambung dan lambat diekskresi oleh ginjal.

Berdasarkan standar pelayanan medis bagian Anak RS Dr. Sardjito terapi infeksi saluran kemih menggunakan Ampisilin sebagai obat pilihan pertama. Penelitian yang dilakukan oleh Boss *et al*¹¹ menyebutkan bahwa 27,5% anak penderita ISK yang diterapi dengan ampisilin menderita infeksi ulang (rekuren), sedangkan infeksi ulang 5,4% yang mendapat terapi kotrimoksazol. Penelitian Stamm¹² di Amerika Serikat menunjukkan bahwa kotrimoksazol mempunyai angka kesembuhan tinggi (89%); penelitian yang dilakukan oleh Hooton¹³ pada orang dewasa menunjukkan hasil bahwa kotrimoksazol lebih efektif dan murah dibanding amoksisilin, nitrofurantoin, dan sefadroksil.

Dengan beragamnya perlakuan dan pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosis maupun pengobatan dan evaluasinya, terjadilah perbedaan berapa yang harus dibayar oleh penderita/keluarga penderita infeksi saluran kemih, terutama infeksi yang tidak bergejala (asimptomatik). Bila pelaksanaan evaluasi tidak baik, penderita dapat dirawat di rumah sakit lagi dengan kemungkinan menderita infeksi saluran kemih sebagai kelanjutan dari pengelolaan yang tidak sempurna, oleh sebab itu perlu dilakukan penelitian analisis biaya pengobatan penderita ISK.

Penelitian ini bertujuan untuk mengamati hasil terapi ampisilin oral dan kotrimoksazol oral terhadap

kesembuhan penderita ISK dan biaya yang dikeluarkan pada kedua kelompok tersebut.

BAHAN DAN CARA

Subyek penelitian adalah penderita ISK anak rawat inap RS Dr. Sardjito yang dipilih secara acak dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan angka kuman dan biakan/kultur *midstream* urin maupun urin kateter di laboratorium RS Dr. Sardjito Yogyakarta.

Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita ISK dengan hasil angka kuman $\geq 10^5$ koloni/ml urin, tidak ada kelainan anatomi saluran kencing, hasil ureum-kreatinin serum normal, umur 2 bulan sampai dengan 15 tahun.

Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi yaitu penderita dengan riwayat alergi ampisilin maupun kotrimoksazol, tidak bersedia ikut penelitian.

Diagnosis ISK ditegakkan dengan pemeriksaan angka kuman dan kultur *midstream* urin dan urin kateter. Penderita dinyatakan sembuh apabila gejala hilang dan hasil urinalisis normal. Penderita tidak sembuh apabila tidak ada perbaikan klinis dan hasil urinalisis masih ditemukan piuria. Biaya yang diperhitungkan adalah keseluruhan biaya pengobatan kotrimoksazol dan ampisilin meliputi biaya obat, rawat inap, laboratorium, dan penunjang lain

Cara Penelitian

Penderita tersangka ISK dilakukan pemeriksaan urinalisis (urin rutin) di laboratorium, darah (leukosit), angka kuman, kultur, dan sensitivitas. Penelitian dilanjutkan pada penderita yang menunjukkan angka kuman kemih lebih dari atau sama dengan 10^5 koloni/ml. Orang tua penderita menandatangani *proxy consent*. Penderita mendapat pengobatan antibiotik ampisilin dan kotrimoksazol selama 7 hari. Orang tua penderita dianjurkan untuk mencatat di *form* 4 hal yang terjadi selama minum antibiotika ampisilin dan kotrimoksazol seperti mual, muntah, diare, nyeri kepala, rash, dan lain-lain. Pemeriksaan laboratorium ulang (urinalisis dan kultur urin) dilaku-

kan pada hari ke 7 pengobatan. Penilaian bakteri penyebab ISK simpleks akut didasarkan pada hasil kultur kuman dan sensitivitas kuman pada biakan pertama. Pengobatan dianggap berhasil bila secara klinis terjadi perbaikan klinis dan hasil urinalisis ulang normal. Penelitian efek samping didasarkan pada keluhan yang terjadi selama minum obat. Pasien diberi hak untuk keluar dari penelitian dengan alasan apapun sebelum penelitian berakhir.

HASIL

Dalam kurun waktu 1 tahun dari bulan Januari 2003 sampai Januari 2004 terdapat 110 penderita

ISK yang dirawat inap di bagian anak RS Dr Sardjito yang memenuhi kriteria inklusi yang terdiri dari 57 subyek termasuk di dalam kelompok ampisilin dan 53 termasuk dalam kelompok kotrimoksazol. Alokasi ke dalam kelompok dilakukan dengan cara acak.

Sebanyak 110 subyek penelitian mempunyai karakteristik dasar (TABEL 1), terlihat bahwa karakteristik kedua kelompok pengobatan menunjukkan tidak ada perbedaan statistik yang bermakna baik jenis kelamin maupun umur.

Selama menjalani pengobatan, dari 110 subyek penelitian ada 4 subyek tidak meneruskan terapi tetapi tetap diikuti di dalam analisis. Subyek

TABEL 1. Karakteristik sadar subyek penelitian

Karakteristik	Jumlah Subyek Penelitian				X ²	IK 95 %	p
	Kelompok Ampisilin		Kelompok Kotrimoksazol				
	(n)	%	(n)	%			
Jenis Kelamin							
- Laki laki	38	66.6	29	54.7	0.604	0.279-1.307	0.199
- Perempuan	19	33.4	24	45.3			
Umur							
- < 2 th	12	33.3	15	43.4	2.25	0.802-4.705	0.32
- > 2 th	45	79	38	71.7			

penelitian yang tidak meneruskan terapi dari kelompok ampisilin; dua orang keluar dari penelitian karena mengalami diare setelah minum ampisilin, sehingga diganti dengan obat lain; satu orang pulang paksa sebelum selesai penelitian dan satu orang minta ganti obat lain karena masih demam sampai hari keempat perawatan.

Gejala yang paling banyak diderita oleh penderita ISK yang menyebabkan penderita dirawat inap adalah demam (76 %).

Frekuensi dan persentase bakteri hasil biakan urin dapat dilihat pada TABEL 3. Bakteri *E coli* banyak ditemukan dari kultur urin (45,4%).

Tiap spesimen dilakukan uji sensitivitas terhadap ampisilin, sulfametoksazol, dan trimetoprim serta antibiotika lainnya. Bakteri penyebab infeksi saluran kemih masih banyak yang sensitif terhadap kotrimoksazol dan ampisilin. Kedua kelompok mempunyai lama rawat yang berbeda, terlihat pada TABEL 4.

TABEL 2. Gejala Klinis Penderita Infeksi Saluran Kemih

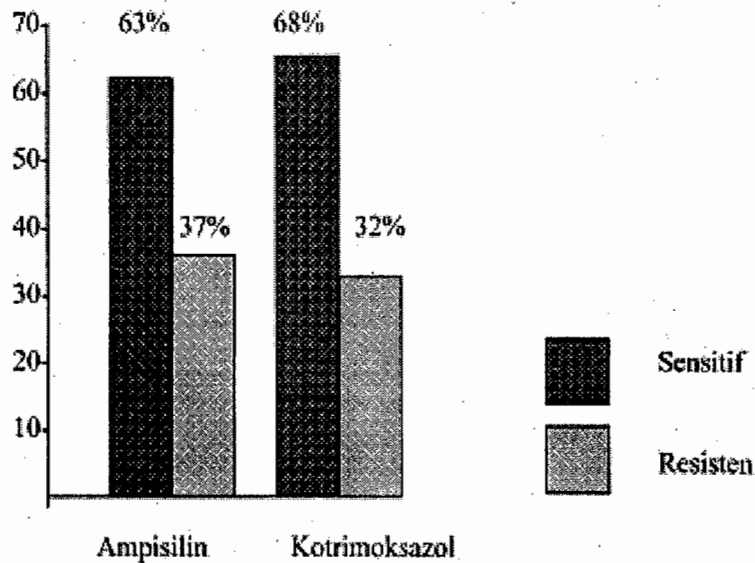
Keluhan	N	%
Demam	84	76
BAK sering dan sedikit	31	28
Disuria	23	21
Muntah	22	20
Nyeri perut bawah	13	11.8

TABEL 3. Frekuensi jenis bakteri hasil kultur urin

No	Jenis Bakteri Spesimen	Laki-laki		Perempuan		Jumlah	
		(n)	%	(n)	%	(n)	(%)
1.	<i>E coli</i>	28	25,4	22	20	50	45,4
2.	<i>Pseudomonas</i>	9	8,5	8	7,5	17	16
3.	<i>Staphylococcus</i>	6	5,4	5	4,5	11	9,9
4.	<i>Proteus</i>	6	5,4	2	2,0	8	7,4
5.	<i>Klebsiella</i>	5	4,5	3	2,8	8	7,4
6.	<i>Actinobacter</i>	2	1,8	2	1,9	4	3,7
7.	<i>Streptococcus</i>	2	1,8	1	0,9	3	2,7
8.	<i>Enterococcus</i>	1	0,9	2	1,8	3	2,7

TABEL 4. Lama rawat

Karakteristik	Jumlah Subyek Penelitian			
	Kelompok Ampisilin		Kelompok Kotrimoksazol	
	(n)	%	(n)	%
Lama rawat inap				
≤ 7 hari	46	80,7	48	92,4
-> 7 hari	11	19,3	5	7,6
Rerata lama rawat(hari)	6,7		4,2	



GAMBAR 1. Sensitivitas bakteri

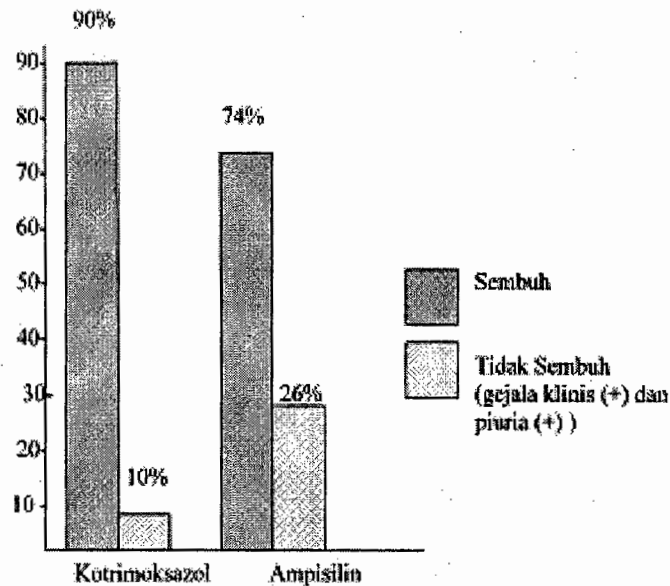
Rata-rata lama rawat inap kelompok kotrimoksazol lebih pendek daripada ampisilin. Kesembuhan kedua obat berbeda bermakna, hal ini terbukti pada pengujian Chi-square, didapat $X^2: 5,26$ (IK 95% 1,04-11,9) $p = 0,021$.

Pengaruh variabel umur dan jenis kelamin terhadap kesembuhan diuji dengan logistik regresi terlihat pada TABEL 5.

Setelah 7 hari pengobatan, subyek penelitian diperiksa urin rutin dan gejala klinis untuk melihat keberhasilan terapi yang diberikan. Apabila tidak ditemukan gejala klinis dan leukosituria, dikatakan sembuh. Bila masih terdapat gejala klinis dan leukosituria berarti belum sembuh. Data keberhasilan pengobatan ampisilin dan kotrimoksazol dapat dilihat pada GAMBAR 2.

TABEL 5. Pengaruh variabel terhadap kesembuhan

Variabel	OR	SE	IK 95 %	
			Bawah	Atas
Umur	2,927	0,692	0,754	11,363
Jenis kelamin	0,275	0,752	0,63	1,200



GAMBAR 2. Keberhasilan pengobatan dengan Ampisilin dan Kotrimoksazol

Hasil perhitungan sensitivitas setelah diuji dengan Chi-square diperoleh hasil $X^2 = 0,89$ (IK 95% 0,67-1,19) $p = 0,44$. Ini berarti tidak ada perbedaan bermakna antara sensitivitas kuman terhadap ampisilin dan terhadap kotrimoksazol.

Variabel umur dan jenis kelamin tidak mempunyai hubungan yang bermakna dengan kesembuhan ($p > 0,05$).

Kelompok ampisilin menunjukkan mean biaya lebih besar dibanding kelompok kotrimoksazol. Perbedaan rerata biaya diuji dengan t-test menunjukkan hasil $t = 28510,464$ (IK95% -143617-30591,5) $p = 0,003$. Ini berarti ada perbedaan yang bermakna dalam hal biaya yang diperlukan antara pengobatan ampisilin dan kotrimoksazol. Rasio biaya antara pengobatan ampisilin dan kotrimok-

TABEL 6. Rata rata biaya yang dibutuhkan antar kelompok (dalam Rupiah)

Variabel	Mean	
	Ampisilin	Kotrimoksazol
Biaya rawat inap	334.915	254.455
Biaya Obat	7.320	5.570
Biaya pemeriksaan penunjang	185.900	183.000
Jumlah	528.135	441.025

sazol adalah 1,197. Biaya ampisilin lebih tinggi dibanding kotrimoksazol yaitu Rp 5.444 tiap satu kesembuhan.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik berdasarkan uji *Chi-square* antara kesembuhan pasien ISK kedua kelompok dalam hal umur dan jenis kelamin. Kesembuhan ini dapat dipengaruhi oleh sensitivitas kuman. Demikian pula tidak ditemukan perbedaan bermakna antara sensitivitas kuman dalam hal kesembuhan pasien. Hal ini kemungkinan karena beberapa kuman penyebab infeksi saluran kemih masih sensitif terhadap ampisilin maupun kotrimoksazol. Faktor lain yang mungkin berpengaruh terhadap kesembuhan adalah sifat farmakokinetik kedua obat. Absorpsi ampisilin dipengaruhi oleh besarnya dosis yang diberikan dan adanya makanan di lambung. Ampisilin akan terganggu absorpsinya apabila ada makanan di lambung. Selain itu aktivitas ampisilin akan hilang dalam waktu 6 jam.

Kemoterapeutik kotrimoksazol merupakan kombinasi antara sulfametoksazol dan trimetoprim yang memberi efek sinergi. Trimetoprim cepat diabsorpsi oleh lambung dan usus halus serta tidak dipengaruhi oleh adanya makanan di lambung, secara cepat didistribusikan ke jaringan. Trimetoprim dan sulfametoksazol diekskresi melalui urin dalam bentuk bebas dan lambat dalam 24 jam setelah pemberian.

Hasil penelitian menunjukkan jumlah laki-laki penderita ISK lebih banyak daripada perempuan baik pada usia < 2 tahun maupun > 2 tahun,

kemungkinan ini disebabkan pada kelompok tersebut sebagian besar laki-laki yang menderita ISK belum sirkumsisi, sesuai dengan penelitian Schoen *et al.*⁷. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa tidak sirkumsisi adalah faktor risiko ISK. Kantong preputium merupakan reservoir yang baik untuk bakteri yang dapat menimbulkan ISK sesuai dengan penelitian Wiswell dan Tencer¹⁴.

Infeksi saluran kemih banyak terjadi pada pasien umur < 2 tahun disebabkan karena kebersihan pada anak umur < 2 th masih sangat tergantung pada orang tuanya. Seorang anak dengan higiene perorangan yang jelek akan menyebabkan kuman mudah masuk ke saluran kemih, di samping itu adanya faktor belum sirkumsisi. Kejadian ISK pada usia > 5 th kemungkinan disebabkan karena pada usia tersebut kebersihan sudah tidak menjadi perhatian penuh dari orang tua dan anak belum mampu menjaga kebersihan diri sendiri dan masih terdapat kebiasaan menahan kencing (menahan pengosongan buli-buli).

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan darah rutin untuk melihat apakah ketidakberhasilan terapi kotrimoksazol dikaitkan dengan angka leukosit yang tinggi seperti yang disebutkan dalam literatur. Ternyata dalam penelitian ini pasien dalam kelompok kotrimoksazol yang tidak sembuh mempunyai angka leukosit yang normal dan ada yang sedikit meningkat di atas normal.

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian kotrimoksazol pada pasien anak dengan ISK yang dirawat inap memerlukan biaya lebih murah dibandingkan pemberian ampisilin.

KEPUSTAKAAN

1. Lin DS, Huang SH, Lin C, Tung YC, Huang T, et al. UTI in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatr*, 2000; 105(2):1-4.
2. Holland NH, Jackson EC, Kazee M. Relation of UTI and vesicoureteral reflux to scars: follow-up thirty eight patients. *J Pediatr*, 1990; 116:s 65 – s71.
3. Hansson S, Jodal U, Noven L, Bjure J. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. *Pediatrics*, 1989; 84:964-68.
4. Heldrich FJ, Barone MA, Spiegler E. UTI : Diagnosis and Evaluation in Symptomatic Pediatrics patients. *Clinical Pediatr*, 2000; 8:461-472.
5. Hansson S, Hanson E, Hellstrom AL, Hjalmas K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previos UTI. *Arch Dis Child*, 1991; 66:232-24.
6. Stamm WE. Bacterial urinary tract infection. In : Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds). *The Principles and Practise of Nephrology*. Philadelphia: BC. Decker Inc. 1991.
7. Schoen EJ, Colby CJ, Ray GT. Newborn circumcision Decreases Incidence and Costs of UTI during the first year of life, *Pediatrics*, 2000; 105(4): 789-93.
8. Damanik MP. Tinjauan kasus-kasus infeksi saluran kemih (ISK) pada anak di Bagian Ilmu Penyakit Anak RSUP Dr. Sardjito. Yogyakarta, Tidak dipublikasikan, 1990.
9. Agnes. Bakteriuria asimtomatis anak prasekolah dan hubungannya dengan persepsi orang tua terhadap ISK. Tesis. Yogyakarta: Program Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada. 1998.
10. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Chacion M, Majd M. Oral versus initial intravenous therapy for UTI in young febrile children. *Pediatrics*, 1999; 104: 74-86.
11. Durbin WA, Peter G. Management of UTI in infant and children. *Pediatr Infect Dis*, 1984; 3(6):564-74.
12. Bose W, Karama A, Linzenmeier G. Controlled trial of cotrimoxazol in children with UTI. *Lancet*, 1974; 2: 614.
13. Stamm WE, Talan DA, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women. *JAMA*, 2000; 283 (12):1583-90.
14. Hooton TM, Winter C, Stamm WE, Tiu F. RCT and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA*, 1995; 273(4): 41-45.
15. Wiswell TE, Tencer HL, Welch CA, Chamberlain JL. Circumcision in children beyond the neonatal period. *Pediatr*, 1993; 92 (6):791-93.