

## Faktor Risiko Infeksi Luka Operasi (ILO) dan Rasionalitas Antibiotik Profilaksis Bedah di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

*Risk Factor and Rationality Analysis of Antibiotic Prophylaxis versus Surgical Site Infection in RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta*

Rosylianti<sup>1</sup>, Ika Puspita Sari<sup>2\*</sup>, Rizka Humardewyanti Asdie<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Departemen Farmakologi & Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>3</sup> Bagian Penyakit Dalam, RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Corresponding author: Ika Puspita Sari; Email: ika.puspitasari@gmail.com

Submitted: 02-01-2020

Revised: 03-03-2020

Accepted: 03-03-2020

### ABSTRAK

*Healthcare associated infections (HAIs)* merupakan merupakan infeksi yang didapatkan pasien ketika menerima pelayanan kesehatan di fasilitas kesehatan. Salah satu jenis HAIs yang dapat dicegah adalah infeksi luka operasi (ILO), yakni melalui pemberian antibiotik profilaksis bedah (APB). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui besar kejadian ILO selama periode penelitian, besar ABP rasional, pengaruh pemberian APB rasional terhadap ILO, dan faktor risiko yang meningkatkan risiko ILO. Penelitian dilaksanakan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan rancangan *cohort* prospektif pada subjek dengan kriteria inklusi usia  $\geq 18$  tahun, menjalani bedah obstetrik-ginekologi, digestif dan tumor dengan kelas operasi bersih/bersih-terkontaminasi, dan menerima ABP. Subjek dieksklusi jika didiagnosis infeksi sebelum operasi dan menjalani pemasangan implan. Pengamatan luka operasi dilakukan hingga 30 hari pascabedah. Sejumlah 95 pasien bersedia menjadi subjek penelitian. Terdapat 96 pemberian ABP selama periode penelitian. ILO dialami oleh 17,9% (IK 95% 10,2-25,6%) subjek. Ditemukan 13 pemberian antibiotik tidak tepat indikasi. Dari 83 pemberian ABP dengan indikasi, hanya ditemukan 1,2% pemberian ABP rasional menurut algoritma Gyssens (kategori 0). Jenis ketidakrasionalan paling tinggi yaitu kategori IIa (tidak tepat dosis) 95,1%. Penelitian ini tidak dapat menentukan pengaruh pemberian antibiotik profilaksis terhadap penurunan kejadian ILO. IMT  $> 27$  kg/m<sup>2</sup> secara bermakna meningkatkan risiko ILO dengan OR 5,91 (IK 95% 1,20-18,37;  $p < 0,05$ ).

**Kata kunci:** antibiotik profilaksis, analisis Gyssens, ILO

### ABSTRACT

*Healthcare associated infections (HAIs)* is preventable infection which received by patient in healthcare facility. One of HAIs commonly found is surgical site infection (SSI), it may be prevented by surgical antibiotic prophylaxis (SAP) administration. Study aimed to determine magnitude SSI during study period, the amount of rational SAP administration, the association between rational SAP administrations with SSI, and to identify risk factors of SSI. This observational cohort study was conducted prospectively from March to June 2019. Patients who  $\geq 18$  years old, underwent clean or clean-contaminated procedure and received SAP were included. Patient who had infection and could not be monitored in 30 days after procedure would be dropped out. Appropriateness of SAP administrations were evaluated with the Gyssens algorithm. A total of 95 subject were willing to participate. SSI occurred in 17,9% (95% CI 10,2-25,6%) subjects. Amount of 96 SAPs were administered and only 83 SAPs administered with appropriate indication. Rational SAP administration according to Gyssens criteria was found 1,2% (0 category). Inappropriate dose (IIa category) was found as highest inappropriateness (95,1%). This study failed to determine association between rational SAP administrations with SSI. The BMI  $> 27$  kg/m<sup>2</sup> is significantly associated with high risk of SSI (aOR = 5,91; 95% CI 1,20-18,37;  $p < 0,05$ ).

**Keywords:** antibiotic prophylaxis, Gyssens algorithm, SSI

## PENDAHULUAN

*Health care-associated infections* (HAIs) merupakan infeksi yang didapatkan oleh pasien ketika menerima pelayanan kesehatan di sebuah fasilitas kesehatan. *World Health Organization* memperkirakan bahwa di negara berkembang, 15 dari 100 pasien yang dirawat di rumah sakit mengalami HAIs (WHO, 2017). Beban kejadian infeksi luka operasi (ILO) di negara berkembang ditemukan sebesar 5-6 kasus per 100 prosedur bedah (Allegranzi dkk., 2011).

Infeksi luka operasi merupakan infeksi yang terjadi dalam 30 hari pascabedah pada kulit atau jaringan subkutan (insisi superfisial) dan/atau jaringan lunak dalam (insisi dalam) dan/atau bagian dari anatomi (organ atau rongga) yang dibuka atau dimanipulasi selama prosedur operasi (WHO, 2017). Pada prosedur yang melibatkan pemasangan implan, risiko ILO dapat terjadi hingga 1 tahun pascaoperasi (Lyden dan Dellinger, 2016). Infeksi luka operasi secara bermakna meningkatkan biaya pengobatan melalui perpanjangan masa rawat inap dan peningkatan risiko kembalinya pasien ke kamar operasi untuk manajemen luka (Atkinson dkk., 2017).

Beberapa lembaga seperti WHO, ASHP (*American Society of Health-System Pharmacists*), CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) dan IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) (2013) juga memerangi kejadian ILO dengan menerbitkan *clinical practice guidelines*. Berdasarkan rekomendasi dari WHO (2017) dan CDC (2017), pencegahan infeksi luka operasi dapat dilakukan dengan mandi prabedah, menjaga sterilitas alat dan ruang operasi, mencegah hiperglikemia, menjaga kondisi normotermia, dan pemberian antibiotik profilaksis.

Pada umumnya ILO disebabkan oleh flora normal pada kulit yang merupakan bakteri gram positif, seperti *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis* (Talbot, 2015). Rekomendasi sefalosporin generasi I dan II sebagai antibiotik profilaksis berkaitan dengan spektrum aktifitasnya terhadap bakteri gram positif. Waktu optimal pemberian ABP adalah dalam 60 menit sebelum insisi. Namun jenis antibiotik yang pemberiannya melalui infus seperti vancomycin dan fluoroquinolon, ABP sebaiknya diberikan dalam 120 menit sebelum insisi. Antibiotik profilaksis pada umumnya diberikan dalam dosis tunggal, kecuali jika

terdapat indikasi dosis tambahan intraoperasi (perdarahan >1500 mL atau durasi operasi lebih dari 2 kali t<sup>1</sup>/<sub>2</sub> antibiotik). Jika pemberian profilaksis antibiotik dilanjutkan pada post-operasi, durasi pemberian sebaiknya tidak lebih dari 24 jam, tanpa mempertimbangkan adanya kateter intravaskular atau *indwelling drains* (ACOG, 2018a; Bratzler dkk., 2013; SIGN, 2008).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui besar kejadian ILO selama periode penelitian, besar penggunaan antibiotik rasional, pengaruh rasionalitas penggunaan APB terhadap kejadian ILO, dan faktor risiko yang secara bermakna meningkatkan risiko ILO

## METODOLOGI

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi *cohort* observasional dengan melibatkan pasien dari kelompok bedah obstetri-ginekologi, digestif, tumor dan onkologi. Pengumpulan sampel dilakukan dengan teknik *non randomized consecutive sampling* pada pasien yang menjalani prosedur bedah pada Maret hingga April 2019 dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi pasien berusia ≥18 tahun dan menjalani prosedur bedah bersih atau bersih-terkontaminasi. Subjek dieksklusi apabila telah ditetapkan mengalami infeksi sebelum operasi, terdapat indikasi pemasangan implan, dan tidak dapat dipantau dalam 30 hari pascaoperasi. Data dikumpulkan secara prospektif melalui observasi di kamar operasi dan pengumpulan data rekam medik.

Pemantauan luka operasi dilakukan melalui data rekam medik dan telepon pada minggu ke-2 dan hari ke-30 pascaoperasi. Diagnosis ILO ditetapkan oleh Dokter Spesialis Penyakit Dalam subspecialisasi Penyakit Tropik Infeksi dengan merujuk kriteria ILO pada PMK No. 27 tahun 2017.

Evaluasi rasionalitas antibiotik profilaksis dilakukan dengan membandingkan hasil observasi dengan Panduan Penggunaan Antibiotik (PPAB) yang berlaku di RSUP Dr. Sardjito dan *Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery* dari ASHP. Alur evaluasi mengikuti algoritma *Gyssens*, kemudian rasionalitas ABP dikelompokkan berdasarkan kategori *Gyssens*.

### Analisis Data

Data karakteristik pasien, hasil evaluasi rasionalitas ABP dengan algoritma *gyssens*, dan

Tabel I. Karakteristik pasien bedah obstetri-ginekologi, digestif dan tumor-onkologi

Karakteristik	Total Subjek (%)	Jenis bedah		
		obstetri-ginekologi	Digestif	Tumor dan Onkologi
	n = 95	n = 73	n = 13	n = 9
<b>Jenis kelamin</b>				
Perempuan	87(91.6)	73	7	7
Laki-laki	8 (8.4)	0	6	2
<b>Usia</b>				
18-60 tahun	88 (92.6)	69	11	8
>60 tahun	7 (7.4)	4	2	1
Rata-rata 42.85 (rentang 18-67) tahun				
<b>IMT</b>				
≤27 kg/m <sup>2</sup>	74 (77.9)	55	11	8
>27 kg/m <sup>2</sup>	21 (22.1)	18	2	1
Median 22.72 (rentang 14.76-45.79) kg/m <sup>2</sup>				
<b>Riwayat merokok</b>				
Pernah merokok	2 (2.1)	1	1	0
Tidak merokok	93 (97.9)	72	12	9
<b>Imunodefisiensi</b>				
Ya	37 (38.9)	26	6	6
Tidak	58 (61.1)	47	7	3

besar kejadian ILO disajikan dalam bentuk analisis deskriptif. Hubungan rasionalitas ABP dengan kejadian ILO dianalisis menggunakan uji bivariat *Fisher's exact test* dengan Indeks Kepercayaan (IK) 95%. Hubungan faktor risiko dengan kejadian ILO dianalisis menggunakan uji bivariat *Chi-square* atau *Fisher's exact test*. Analisis multivariat berupa regresi logistik sederhana kemudian dilakukan pada faktor risiko yang memiliki nilai  $p \leq 0,25$  untuk mengetahui faktor risiko yang paling besar pengaruhnya.

#### Kelayakan Etik

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan kelayakan etik dari Komisi Etik FKMK (Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan), Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

#### HASIL DAN PEMBAHASAN

##### Karakteristik subjek penelitian

Sejumlah 102 pasien menyetujui untuk berpartisipasi sebagai subjek penelitian. Namun dalam proses pengamatan, eksklusi dilakukan pada 4 subjek karena mengalami infeksi di daerah lain dan terdapat perubahan kelas operasi menjadi operasi kotor. Sejumlah 1 subjek *drop out* karena meninggal pada minggu

kedua pengamatan. Dua subjek penelitian tidak dapat diikuti dalam analisis karena 1 subjek mendapatkan antibiotik profilaksis dalam >12 jam prabedah dan 1 subjek menerima ABP setelah prosedur operasi sehingga efektivitas antibiotik profilaksis tidak dapat dinilai. Oleh karena itu, tersisa sejumlah 95 responden yang ditetapkan sebagai subjek penelitian dimana karakteristiknya disajikan pada tabel I.

Data karakteristik pasien pada tabel I menunjukkan bahwa mayoritas subjek penelitian adalah perempuan (91,6%) karena sebagian besar subjek menjalani bedah obstetri-ginekologi (obsgin). Selama periode penelitian, sebagian besar pasien dari kelompok bedah obsgin memiliki kondisi yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 92,6% subjek merupakan kelompok usia dewasa (18-60 tahun), sedangkan usia geriatrik sebanyak 7,4%. Pasien dengan kelebihan berat badan ditemukan sebanyak 22,1%, dimana sebagian besar subjek (77,9%) memiliki BMI rendah hingga normal dengan rentang 14.76-45.79 kg/m<sup>2</sup>. Tidak ditemukan subjek yang sedang merokok dalam periode penelitian. Mayoritas subjek termasuk kategori imunodefisiensi (61,1%), yaitu dengan kondisi keganasan (kanker *cervix*, kanker ovarium, kanker endometrium, kanker tiroid papiler, kanker

payudara, limfoma, dan liposarcoma), diabetes mellitus, dan terapi steroid kronik atas indikasi ITP (*Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*).

### Prevalensi ILO

Dari 95 subjek penelitian, ditemukan kejadian ILO pada 17 subjek atau sebesar 17,9% (IK 95% 10,2-25,6%). Prevalensi ILO yang dilaporkan di negara berkembang lainnya seperti Nigeria juga cukup tinggi, yaitu sebesar 27,6% (Olowo-Okere dkk., 2018). Prevalensi ILO ini lebih tinggi daripada hasil meta-analisis yang menyatakan bahwa beban ILO di negara berkembang adalah 5-6 kasus per 100 prosedur bedah (Allegranzi dkk., 2011). Kejadian ILO di negara maju dilaporkan lebih rendah, di antaranya yaitu Washington (4,4%) dan Belanda (2,6%), (Kasatpibal dkk., 2016; van Kasteren dkk., 2007). Namun perbedaan hasil penelitian ini tidak dapat dijadikan perbandingan karena perbedaan kriteria inklusi dan eksklusi, karakteristik subjek, faktor terkait prosedur, serta tipe prosedur bedah.

Kasus ILO terbanyak ditemukan pada kelompok bedah obstetri-ginekologi (14 subjek). Hampir seluruh subjek ILO positif tersebut menjalani bedah ginekologi, hanya terdapat 1 subjek yang menjalani bedah obstetri dan ginekologi sekaligus. Hasil pengamatan ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan di rumah sakit akademik di India, yaitu ditemukan kasus ILO pada bedah obstetri yang lebih sedikit (1,2%) dibandingkan bedah ginekologi (10,3%) (Pathak dkk., 2017).

Infeksi luka operasi pada umumnya mulai menunjukkan gejala pada hari ke-4 pascaoperasi (Glaysheer dan Cresswell, 2017). Pada penelitian ini, ILO timbul pada waktu yang bervariasi, yaitu hari ke-4 sampai 30 pascaoperasi. Sebagian besar pasien (n=14) mengalami ILO pada 2 minggu pertama pascaoperasi, sementara 3 subjek sisanya baru mengalami ILO pada minggu ke-3 dan 4 pascaoperasi. Gejala ILO yang dilaporkan oleh subjek berupa demam, nyeri pada luka, panas, rembes dan jahitan terbuka yang diatasi dengan memeriksa diri di puskesmas, klinik terdekat, atau rumah sakit. Hanya 3 subjek yang menjalani uji kultur dan ditemukan isolat *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolytic*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Ketiga pasien tersebut menjalani bedah radikal histerektomi. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya, dimana mikroba terisolasi pada ILO

pascahisterektomi berupa bakteri gram positif *cocci* maupun gram negatif *bacilli* (Bratzler dkk., 2013; Molina-Cabrillana dkk., 2008; Yerushalmy dkk., 2008).

### Faktor risiko ILO

Faktor risiko ILO terbagi menjadi 2 kelompok, yaitu faktor subjek dan faktor prosedur. Faktor risiko terkait subjek merupakan faktor bawaan yang berhubungan langsung dengan kondisi subjek tersebut, yakni meliputi jenis kelamin, usia, IMT, imunodefisiensi, kadar albumin, skor ASA, kelas luka operasi dan volume perdarahan intraoperasi. Sementara faktor terkait prosedur meliputi durasi dirawat sebelum operasi, sifat operasi, dan durasi operasi. Hasil analisis bivariat pada antara faktor risiko dengan kejadian ILO dapat dilihat pada tabel II. Faktor risiko dengan *p value*  $\leq 0,25$  dan tidak ada kolom bernilai 0 kemudian dianalisis dengan regresi logistik, dimana hasilnya dapat dilihat pada tabel III.

Analisis multivariat pada tabel 19 menunjukkan bahwa IMT  $>27$  kg/m<sup>2</sup> memiliki hubungan bermakna dengan kejadian ILO. Individu dengan IMT  $>27$  kg/m<sup>2</sup> memiliki risiko hampir 6 kali lebih tinggi untuk mengalami ILO (OR 5,91; IK 95% 1,20-18,37; *p* = 0,02). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian lain pada bedah masektomi, *cesarean section* (Jasim dkk., 2017; Tanner dkk., 2011). Namun terdapat penelitian lain yang menemukan bahwa IMT tidak secara bermakna meningkatkan risiko ILO pada bedah kepala dan leher, onkologi digestif (Al-Qurayshi dkk., 2019; e Castro dkk., 2011).

### Evaluasi Rasionalitas Antibiotik Profilaksis

Secara umum, profil pemberian antibiotik profilaksis dapat dilihat pada tabel IV. Hasil evaluasi ABP dengan algoritma *Gyssens* disajikan pada tabel V. Dari 95 subjek, terdapat 96 jenis ABP karena 1 subjek menerima kombinasi 2 antibiotik, yaitu metronidazole dan ciprofloxacin. hanya terdapat 13 kasus pemberian ABP yang tidak tepat indikasi, yaitu pada prosedur (kecuali untuk histerektomi dan prosedur melibatkan usus) dan/atau histerektomi dari kelompok bedah bedah obstetri-ginekologi, splenektomi (pada pasien yang tidak memiliki risiko tinggi) pada bedah digestif, dan *near total thyroidectomy* (bukan atas indikasi keganasan) dan *isthmusectomy* pada bedah tumor dan onkologi (ACOG, 2018a;

**Tabel II. Analisis bivariat antara faktor risiko dengan kejadian ILO pada subjek penelitian**

Faktor Risiko	n (%)	ILO		p
		n = 17	Tidak ILO n = 78	
<b>Jenis kelamin</b>				
Laki-laki	8 (8.4)	-	8	0,343 <sup>a</sup>
Perempuan	87 (91.6)	17	70	
<b>Usia</b>				
18-59 tahun	88 (92.6)	16	72	1,000 <sup>a</sup>
≥60 tahun	7 (7.4)	1	6	
<b>IMT</b>				
≤27 kg/m <sup>2</sup>	74 (77.9)	8	66	0,002 <sup>a</sup>
>27 kg/m <sup>2</sup>	21 (22.1)	9	12	
<b>Imunodefisiensi</b>				
Ya	38 (40.0)	6	32	0,662 <sup>b</sup>
Tidak	57 (60.0)	11	46	
<b>Kadar albumin preoperasi</b>				
Hipoalbumin	32 (33.7)	8	24	0,239 <sup>b</sup>
Normal	60 (63.2)	9	51	
Tidak ada data	3 (3.1)	-	3	
<b>Skor ASA</b>				
1	16 (16.8)	-	16	0,067 <sup>a</sup>
2-3	79 (83.2)	17	62	
<b>Lama dirawat sebelum operasi</b>				
<3 hari	24 (25.3)	5	19	0,759 <sup>a</sup>
≥3 hari	71 (74.7)	12	59	
<b>Sifat operasi</b>				
Elektif	94 (98.9)	16	78	0,179 <sup>a</sup>
Cito	1 (1.1)	1	0	
<b>Kelas luka operasi</b>				
Bersih	84 (88.4)	14	70	0,408 <sup>a</sup>
Bersih terkontaminasi	11 (11.6)	3	8	
<b>Durasi operasi</b>				
>3 jam	27 (28,4)	4	23	0,771 <sup>a</sup>
≤3 jam	68 (71,6)	13	55	
<b>Volume perdarahan intraoperasi</b>				
≤1500 mL	90 (94.7)	16	74	1,000 <sup>a</sup>
>1500 mL	5 (5.3)	1	4	

Keterangan: <sup>a</sup> = Fisher's exact test; <sup>b</sup> = Pearson chi-square test

SIGN, 2008). Sebagian besar pemberian antibiotik profilaksis (86,5%) tepat indikasi. Antibiotik dengan tepat indikasi yang akan dievaluasi dengan algoritma *Gyssens* selanjutnya.

Dari 83 pemberian antibiotik, terdapat 3 pemberian antibiotik yang termasuk kategori *Gyssens* IVb (ada alternatif dengan spektrum lebih sempit), yaitu ciprofloxacin (untuk laparotomi explorasi), ceftriaxone (untuk *mastectomy*) dan ceftazidime (untuk histerektomi). Dibandingkan dengan cefazolin,

ketiga antibiotik tersebut memiliki spektrum yang lebih luas terhadap gram negatif dan tidak lebih sensitif terhadap flora normal kulit yang umumnya merupakan bakteri gram positif (*S. aureus*, *S. epidermidis*) (Alldredge dkk., 2012; Bağhaki dkk., 2014; Omar dan Al-Mousa, 2012; Talbot, 2015). Meskipun *E. coli* juga ditemukan sebagai bakteri penyebab ILO pada histerektomi (Bratzler dkk., 2013; Yerushalmy dkk., 2008), tetapi spektrum aktifitas cefazolin mencakup bakteri ini. Maka, fluoroquinolone dan sefalosporin generasi III memberikan aktivitas

**Tabel III. Analisis multivariat hubungan faktor risiko dengan kejadian ILO**

	Variabel	Adjusted odds ratio (OR)	IK 95%	p
<b>Step 1</b>	IMT	5,52	1,74 - 17,57	0,004
	Kadar albumin	1,38	0,44 - 4,39	0,581
<b>Step 2</b>	IMT	5,91	1,20-18,37	0,002

**Tabel IV. Profil antibiotik profilaksis bedah yang diterima oleh subjek penelitian**

Profil Antibiotik profilaksis	Jumlah (persentase) (n = 95)	Kelompok bedah		
		Obstetri dan ginekologi	Digestif	Tumor dan onkologi
<b>Jenis Antibiotik Profilaksis</b>				
Cefazolin 1 gram	90 (94,7)	71	12	7
Cefazolin 2 gram	1 (1,1)	1	-	-
Ceftriaxone 1 gram	1 (1,1)	-	-	1
Cefotaxime 1 gram	2 (2,1)	1	-	1
Ciprofloxacin 400 mg infus + Metronidazole 500 mg infus	1 (1,1)	-	1	-
<b>Rute &amp; cara pemberian</b>				
Bolus intravena	10 (10,1)	-	2	8
Infus intravena	85 (89,9)	73	11	1
<b>Waktu pemberian</b>				
<30 menit pre insisi	27 (28,4)	14	6	7
30-60 menit pre insisi	59 (62,1)	52	5	2
>60 menit pre insisi	9 (9,5)	8	2	0
Rerata (menit)	38,50 ± 2,69	40,42 ± 2,35	42,69 ± 13,54	16,89 ± 5,36
Rentang (menit)	0-180	0-105	10-180	0-45
<b>Durasi antibiotik profilaksis</b>				
≤ 24 jam	90 (94,7)	71	12	7
> 24 jam	5 (5,3)	2	1	2

antibakteri dengan spektrum lebih luas daripada spektrum yang diperlukan sebagai ABP.

Terdapat 4 pasien yang menerima antibiotik profilaksis dengan durasi terlalu lama atau >24 jam sehingga 4,8% pemberian antibiotik termasuk kategori *Gyssens* IIIa. Namun, juga ditemukan 12,5% pemberian antibiotik terlalu singkat kategori *Gyssens* IIIb. Antibiotik yang termasuk kategori IIIb adalah antibiotik yang diindikasikan untuk diulang intraoperasi tetapi tidak diberikan. Indikasi dosis intraoperasi yaitu terjadinya perdarahan intraoperasi >1500 mL dan/atau jarak pemberian ABP dan berakhirnya pembedahan melebihi 2 kali waktu paruh ABP (Bratzler dkk., 2013; SIGN, 2008). Pada penelitian lain disebutkan bahwa kegagalan pemberian dosis antibiotik ulangan intraoperatif meningkatkan

risiko ILO sebesar 4,61 kali (IK 95% 1.33–15.91, n = 4.078) (Kasatpibal dkk., 2016). Namun pengulangan antibiotik intraoperasi tidak diperlukan jika terdapat kondisi yang memperpanjang waktu paruh antibiotik, seperti penurunan fungsi ginjal dan hepar (Bratzler dkk., 2013).

Dosis ABP yang direkomendasikan literatur yaitu cefazolin 2 g (3 g untuk berat badan ≥120 kg), ceftriaxone 2 g, cefotaxime 1 g, ciprofloxacin 400 mg dan metronidazole 500 mg (ACOG, 2018b; Bratzler dkk., 2013). Sebagian besar subjek penelitian (95,1%) menerima antibiotik profilaksis dengan dosis tidak sesuai dengan rekomendasi PPAB dan ASHP *guidelines*, yaitu cefazolin 1 g (n = 78) dan ceftriaxone 1 g (n = 1). Maka, sejumlah 95,1% pemberian ABP termasuk kategori *Gyssens* IIa. Hasil pengamatan ini sejalan dengan penelitian yang

Tabel V. Hasil evaluasi rasionalitas ABP dengan algoritma *Gyssens*

Kategori hasil penilaian dengan algoritma <i>Gyssens</i>	Jumlah pemberian antibiotik	%
<b>Indikasi Pemberian Antibiotik</b>	n = 96	
V (antibiotik tidak diindikasikan)	13	13,5
Penggunaan antibiotik tepat indikasi	83	86,5
<b>Antibiotik Tidak Rasional</b>	n = 83	
IVa (ada antibiotik yang lebih efektif)	0	0
IVb (ada antibiotik lebih aman)	0	0
IVd (ada antibiotik spektrum lebih sempit)	3	3,6
IIIa (durasi terlalu lama: >24 jam pascabedah)	4	4,8
IIIb (durasi terlalu singkat: tidak diberikan dosis ulangan)	22	12,5
IIa (tidak tepat dosis)	79	95,1
IIb (tidak tepat interval pemberian)	58	69,9
IIc (tidak tepat rute pemberian)	0	0
I (tidak tepat waktu pemberian)	32	38,6
<b>Antibiotik Rasional</b>		
0 (pemberian antibiotik rasional)	1	1,2

dilakukan oleh Giordano dkk (2017) pada bedah pediatrik di Itali, dimana ditemukan ketidaksesuaian dosis antibiotik profilaksis sebesar 91,5% kasus (n = 290/317 kasus).

Cefazolin memiliki waktu paruh 1,2 sampai 2,2 jam pada fungsi ginjal normal sehingga PPAB dan literatur merekomendasikan interval dosis 4 jam setelah dosis pertama jika diperukan dosis tambahan intraoperasi, atau interval dosis setiap 6-8 jam jika diperlukan pemberian hingga 24 jam (ASHP, 2011; Bratzler dkk., 2013). Waktu paruh lebih pendek dimiliki oleh cefotaxime, yaitu 0,9 sampai 1,7 jam sehingga jika diperlukan, dosis intraoperasi diberikan dengan interval 3 jam sejak dosis pertama. Sementara ceftriaxone memiliki waktu paruh lebih panjang, yaitu 5,4 hingga 10,9 jam sehingga pengulangan dosis intraoperasi tidak diperlukan. Demikian juga rekomendasi yang berlaku pada pemberian ciprofloxacin dan metronidazole (Bratzler dkk., 2013). Antibiotik termasuk tepat interval pemberian apabila pasien menerima dosis intraoperasi (jika diperlukan) atau dosis pascabedah (hingga maksimal selama 24 jam pascabedah) dengan interval yang sesuai dengan rekomendasi PPAB dan literatur tersebut. Sementara subjek yang menerima antibiotik profilaksis dengan interval yang tidak sesuai rekomendasi termasuk kategori *gyssens* IIb. Sejumlah 69,9% ditemukan pemberian antibiotik tidak tepat interval. Ketidaktepatan interval yang ditemukan yaitu pemberian

cefazolin per 12 jam dan cefotaxime yang baru diulang setelah 12 jam setelah dosis pertama.

Intravena merupakan rute yang direkomendasikan oleh PPAB dan literatur, baik secara bolus maupun drip intravena dengan mempertimbangkan jenis antibiotik yang diberikan (Bratzler dkk., 2013; SIGN, 2008). Seluruh antibiotik profilaksis pada penelitian ini diberikan melalui rute intravena, maka tidak ada pemberian ABP yang masuk kategori *Gyssens* IIc. Terdapat 2 cara pemberian yang ditemukan pada saat observasi, yaitu drip intravena dan bolus. Sebagian besar subjek menerima antibiotik profilaksis secara drip intravena (91,5%, n = 75), dimana 17 di antaranya mengalami ILO. Sejumlah 8,5% subjek menerima ABP secara intravena bolus dan tidak ditemukan subjek yang mengalami ILO.

Panduan penggunaan antibiotik profilaksis bedah yang berlaku di RSUP Dr. Sardjito merekomendasikan pemberian antibiotik profilaksis dalam 30-60 menit sebelum insisi. Namun untuk antibiotik yang harus diberikan secara infus seperti fluoroquinolone dan vancomycin dapat diberikan 2 jam sebelum insisi. Pengaturan waktu pemberian ini dimaksud untuk menjamin ketersediaan obat pada lokasi insisi dalam kadar efektif ketika insisi dilakukan (Bratzler dkk., 2013).

Antibiotik profilaksis sebaiknya diberikan dalam 30-60 menit sebelum insisi.

Tabel VI. Hubungan rasionalitas antibiotik profilaksis dengan kejadian ILO

Parameter Evaluasi	ILO		P
	Ya	Tidak	
<b>Pilihan Antibiotik</b>			0,507 <sup>a</sup>
Tidak	1	2	
Ya	16	62	
<b>Durasi terlalu lama</b>			1,000 <sup>a</sup>
>24 jam	1	3	
≤24 jam	16	62	
<b>Durasi terlalu singkat</b>			1,000 <sup>a</sup>
Diindikasikan, tidak diberikan	4	18	
Tidak	13	47	
<b>Tepat dosis</b>			0,507 <sup>a</sup>
Tidak	16	63	
Ya	1	2	
<b>Kesesuaian Interval</b>			1,000 <sup>a</sup>
Tidak	12	46	
Ya	5	19	
<b>Rute Pemberian</b>			0,335 <sup>a</sup>
IV Infus	17	58	
IV Bolus	0	7	
<b>Tepat waktu pemberian</b>			0,582 <sup>b</sup>
Tidak tepat	8	24	
Tepat	9	50	

Keterangan: <sup>a</sup> Fisher exact test; <sup>b</sup> Pearson chi square test

Namun untuk antibiotik yang harus diberikan secara infus seperti fluoroquinolone dan vancomycin dapat diberikan 2 jam sebelum insisi. Pengaturan waktu pemberian ini dimaksud untuk menjamin ketersediaan obat pada lokasi insisi dalam kadar efektif ketika insisi dilakukan (Bratzler dkk., 2013). Ditemukan 38,6% pemberian antibiotik pada waktu yang tidak tepat (kategori *Gyssens* I). Proporsi kejadian ILO terbanyak ditemukan pada pasien yang menerima antibiotik profilaksis pada >60 menit preinsisi (37,5%, 3 dari 8 subjek), dimana seluruh pasien yang mengalami ILO tersebut menerima antibiotik berupa sefalosporin generasi I. Sebuah studi menemukan bahwa pemberian antibiotik >60 menit preinsisi berhubungan dengan peningkatan risiko ILO sebesar 5,92 kali (IK 95% 3,18-11,00,  $p < 0,005$ ) (Pathak dkk., 2017).

Antibiotik profilaksis diberikan secara rasional (kategori *gyssens* 0) apabila tidak termasuk kategori *gyssens* I-VI. Berdasarkan hasil evaluasi di atas, hanya terdapat 1 dari 83 kasus (1,2%) pemberian antibiotik rasional. Studi di beberapa rumah sakit di Indonesia

bahkan tidak menemukan pemberian antibiotik profilaksis yang rasional menurut kategori *gyssens* (Megawati dkk., 2015; Wahyuningtyas, 2015).

#### Pengaruh Rasionalitas Antibiotik Profilaksis dengan Kejadian ILO

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui kesalahan antibiotik yang bermakna secara statistik memberikan pengaruh terhadap kejadian ILO (tabel VI). Tidak ditemukan perbedaan kejadian ILO bermakna pada subjek yang menerima antibiotik ≤24 jam dengan >24 jam. Maka, pemberian ABP dengan durasi melebihi rekomendasi tidak memberikan keuntungan yang signifikan dalam menurunkan kejadian ILO.

Ketidaksesuaian yang paling banyak ditemukan adalah ketidaktepatan dosis (95,1%). Pemberian antibiotik dengan dosis yang adekuat sangat diperlukan untuk menjamin ketersediaan kadar obat dalam darah agar berada dalam rentang terapi. Hal ini berkaitan dengan hasil uji regresi logistik faktor



risiko ILO pada sub bab sebelumnya, dimana IMT >27 kg/m<sup>2</sup> secara bermakna meningkatkan risiko ILO hingga 5,91 kali (IK 95% OR 1,20-18,37, p = 0,002). Setiap peningkatan IMT sebesar 1 kg/m<sup>2</sup>, berhubungan dengan penurunan 13,77 µg/mL konsentrasi plasma cefazolin (Young dkk., 2015). Maka, semakin besar IMT, semakin besar volume distribusi sehingga semakin rendah kadar antibiotik profilaksis pada lokas insisi.

Sehubungan dengan hanya 1 subjek yang menerima antibiotik rasional (kategori *Gyssens* 0), maka penelitian ini tidak dapat menentukan pengaruh pemberian ABP rasional terhadap kejadian ILO. Diperlukan jumlah subjek yang menerima antibiotik profilaksis rasional dan tidak rasional yang proporsional sehingga pengaruhnya terhadap kejadian ILO dapat dibandingkan. Diperlukan peran apoteker yang bertugas di rumah sakit dalam meningkatkan rasionalitas pemberian antibiotik profilaksis bedah.

## KESIMPULAN

Ditemukan kejadian ILO sebanyak 17,9% (IK 95% 10,2-25,6%). Indeks massa tubuh >27 kg/m<sup>2</sup> secara bermakna meningkatkan risiko ILO. Hanya ditemukan 1,2% subjek yang menerima antibiotik profilaksis rasional menurut algoritma *Gyssens* (kategori 0) sehingga penelitian ini tidak dapat menentukan pengaruh pemberian ABP rasional terhadap penurunan kejadian ILO.

## DAFTAR PUSTAKA

ACOG, 2018a. Prevention of Infection After Gynecologic Procedures: ACOG Practice Bulletin, Number 195. *Wolters Kluwer Health, Inc*, **131**: e172–e189.

ACOG, 2018b. ACOG Practice Bulletin No. 199: Use of Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. *Wolters Kluwer Health, Inc*, **132**: e103–e119.

Allredge, B.K., Corelli, R.L., dan Ernst, M.E., 2012. *Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. Lippincott Williams & Wilkins.

Allegranzi, B., Nejad, S.B., Combescure, C., Graafmans, W., Attar, H., Donaldson, L., dkk., 2011. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, **377**: 228–241.

Al-Qurayshi, Z., Walsh, J., Owen, S., dan Kandil, E., 2019. Surgical Site Infection in Head and Neck Surgery: A National Perspective. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, **161**: 52–62.

ASHP, 2011. *AHFS Drug Information*. American Society of Health-System Pharmacists.

Atkinson, R.A., Jones, A., Ousey, K., dan Stephenson, J., 2017. Management and cost of surgical site infection in patients undergoing surgery for spinal metastasis. *Journal of Hospital Infection*, **95**: 148–153.

Bağhaki, S., Soybir, G.R., dan Soran, A., 2014. Guideline for Antimicrobial Prophylaxis in Breast Surgery. *The Journal of Breast Health*, **10**: 79–82.

Berríos-Torres, S.I., Umscheid, C.A., Bratzler, D.W., Leas, B., Stone, E.C., Kelz, R.R., dkk., 2017. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surgery*, **152**: 784–791.

Bratzler, D.W., Dellinger, E.P., Olsen, K.M., Perl, T.M., Auwaerter, P.G., Bolon, M.K., dkk., 2013. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **70**: 195–283.

e Castro, P. de T.O., Carvalho, A.L., Peres, S.V., Foschini, M.M., dan Costa Passos, A.D., 2011. Surgical-site infection risk in oncologic digestive surgery. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, **15**: 109–115.

Giordano, M., Squillace, L., dan Pavia, M., 2017. Appropriateness of Surgical Antibiotic Prophylaxis in Pediatric Patients in Italy. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **38**: 823–831.

Glaysheer, M.A. dan Cresswell, A.B., 2017. Management of common surgical complications. *Surgery (Oxford)*, **35**: 190–194.

Jasim, H.H., Sulaiman, S.A.S., Khan, A.H., Dawood, O.T., Abdulameer, A.H., dan Usha, R., 2017. Incidence and Risk Factors of Surgical Site Infection Among Patients Undergoing Cesarean Section. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*, **9**: 1–7.

Kasatpibal, N., Whitney, J.D., Dellinger, E.P., Nair, B.G., dan Pike, K.C., 2016. Failure to Redose Antibiotic Prophylaxis in Long Surgery Increases Risk of Surgical Site

- Infection. *Surgical Infections*, **18**: 474–484.
- Lyden, J.R. dan Dellinger, E.P., 2016. Surgical Site Infections. *Hospital Medicine Clinics*, **5**: 319–333.
- Megawati, S., Rahmawati, F., dan Wahyono, D., 2015. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Profilaksis Pada Pasien Bedah. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, **5**: 127–134.
- Mellin-Olsen, J., McDougall, R.J., dan Cheng, D., 2017. WHO Guidelines to prevent surgical site infections. *The Lancet Infectious Diseases*, **17**: 260–261.
- Molina-Cabrillana, J., Valle-Morales, L., Hernandez-Vera, J., López-Carrió, I., García-Hernández, J.A., dan Bolaños-Rivero, M., 2008. Surveillance and risk factors on hysterectomy wound infection rate in Gran Canaria, Spain. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, **136**: 232–238.
- Olowo-Okere, A., Ibrahim, Y.K.E., Sani, A.S., dan Olayinka, B.O., 2018. Occurrence of Surgical Site Infections at a Tertiary Healthcare Facility in Abuja, Nigeria: A Prospective Observational Study. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, **6**: 60.
- Omar, A.A. dan Al-Mousa, H.H., 2012. Surgical site infection complicating breast cancer surgery in kuwait. *ISRN preventive medicine*, **2013**: 295783–295783.
- Pathak, A., Mahadik, K., Swami, M.B., Roy, P.K., Sharma, M., Mahadik, V.K., dkk., 2017. Incidence and risk factors for surgical site infections in obstetric and gynecological surgeries from a teaching hospital in rural India. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, **6**: 66.
- SIGN, 2008. *Antibiotic Prophylaxis in Surgery: A National Clinical Guideline*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh.
- Talbot, T.R., 2015. Surgical Site Infections and Antimicrobial Prophylaxis, dalam: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition*. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA, hal. 3492-3504.e3.
- Tanner, J., Khan, D., Ball, J., Aplin, C., Pickard, J., dan Bankart, J., 2011. The rate, risk factors and cost of surgical site infections in primary breast surgery. *Journal of Infection Prevention*, **12**: 204–209.
- van Kasteren, M.E.E., Mannien, J., Ott, A., Kullberg, B.-J., de Boer, A.S., dan Gyssens, I.C., 2007. Antibiotic Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty: Timely Administration Is the Most Important Factor. *Clinical Infectious Diseases*, **44**: 921–927.
- Wahyuningtyas, Y., 2015. 'Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Profilaksis Terhadap Kejadian Infeksi Luka Operasi Di Bangsal Bdah Dewasa RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten', *Tesis*, Universitas Gadjah Mada.
- WHO, 2017. *Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection*. World Health Organization Press, Switzerland.
- Yerushalmy, A., Reches, A., Lessing, J.B., Schechner, V., Carmeli, Y., dan Grisaru, D., 2008. Characteristics of microorganisms cultured from infected wounds post-hysterectomy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **141**: 169–172.
- Young, O.M., Shaik, I.H., Twedt, R., Binstock, A., Althouse, A.D., Venkataramanan, R., dkk., 2015. Pharmacokinetics of cefazolin prophylaxis in obese gravidae at time of cesarean delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **213**: 541.e1-541.e7.