

## Modifikasi Metode Pemberian Infus Vankomisin dan Amiodaron Melalui Vena Perifer: Kajian Literatur

*Modification of the Infusion Method of Vancomycin and Amiodarone Through a Peripheral Vein: Literature Review*

Ilmi Nur Hafizah<sup>1</sup>, Ika Puspitasari<sup>2\*</sup>, Tri Murti Andayani<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Corresponding author: Ika Puspitasari | Email: ika\_tunggul@ugm.ac.id

Submitted: 26-02-2024

Revised: 21-05-2024

Accepted: 21-05-2024

### ABSTRAK

Amiodaron dan vankomisin merupakan obat yang sering digunakan pada populasi bedah jantung dengan saran pemberiannya melalui vena sentral. Akan tetapi, pemasangan vena sentral menimbulkan berbagai komplikasi yang dapat memperburuk kondisi pasien, serta penggunaannya secara teknis susah untuk diterapkan pada kondisi darurat. Sehingga diperlukan cara/metode pemberian infus melalui vena perifer dengan memperhatikan reaksi yang ditimbulkan seperti infiltrasi, ekstrasvasasi, plebitis bahkan infeksi. Kajian ini bertujuan untuk mengetahui apakah modifikasi metode atau pedoman praktek klinik pemberian infus amiodaron atau vankomisin melalui perifer aman dan dapat menurunkan komplikasi. Pencarian literatur dilakukan menggunakan database Pubmed dan Cochrane yang diterbitkan 10 tahun terakhir yang berupa penelitian observasional maupun experimental dengan desain penelitian *cohort*, *crosssectional*, *deskriptif*, *randomized control trial* dan *quasi experimental*. Dari 26 artikel yang ditemukan terdapat 4 artikel yang memenuhi kriteria peneliti. Kesimpulan dari hasil penelusuran yang didapat yaitu pemberian infus vankomisin dalam jangka waktu pendek aman diberikan melalui vena perifer khususnya menggunakan kateter *midline* dan penggunaan konsentrasi vankomisin yang rendah mampu menurunkan kejadian plebitis. Sedangkan Pemberian amiodaron konsentrasi tinggi disarankan menggunakan vena sentral disertai penggunaan *in-line filter*.

**Kata kunci:** Vankomisin; Amiodaron; Infus; Vena Perifer

### ABSTRACT

Amiodarone and vancomycin are drugs frequently used in the cardiac surgical population with the advice of administration via a central vein. However, central vein installation causes various complications that can worsen the patient's condition, and its use is technically difficult to apply in emergencies. The method of administering infusion through a peripheral vein is needed, paying attention to the reactions caused such as infiltration, extravasation, phlebitis, and even infection. This study aims to determine whether modifications to the methods or clinical practice guidelines for administering amiodarone or vancomycin by peripheral vein are safe and can reduce complications. A literature search used Pubmed and Cochrane databases published in the last 10 years in the form of observational and experimental research with cohort, cross-sectional, descriptive, randomized control trial, and quasi-experimental research designs. Of the 26 articles found, 4 articles met the researchers' criteria. The conclusion from the research results obtained is that short-term vancomycin infusion is safe given through a peripheral vein, especially using a midline catheter and the use of low vancomycin concentrations can reduce the incidence of phlebitis. Meanwhile, administration of high concentrations of amiodarone is recommend using a central vein accompanied by the use of an in-line filter.

**Keywords:** Vamcomycin; Amiodarone; Infusion; Peripheral Vein

## PENDAHULUAN

Pemberian terapi secara intravena merupakan cara pemberian obat yang paling sering digunakan dengan tujuan untuk meningkatkan distribusi cairan dalam sistem peredaran darah, nutrition parenteral, dan pemberian obat dengan bioavailabilitas yang rendah jika diberikan melalui rute lain serta membutuhkan onset obat yang cepat dalam perawatan intensif dan darurat (Enes dkk., 2016) Shinozaki dkk, 2019 . Akses pemberian terapi secara intravena dapat dilakukan dengan pemasangan perangkat kateter pada vena perifer dan vena sentral. Terdapat dua jenis perangkat vena perifer yaitu *peripheral intravena* (PIV) dan kateter *midline*, sedangkan perangkat pada vena sentral terbagi menjadi 4 jenis yaitu *Peripherally Inserted Central* (PICC), kateter sentral tanpa *tunnel*, kateter sentral dengan *tunnel* dan *port implant*. Pemilihan akses vena didasarkan pada kebutuhan individu pasien, jenis, durasi, dan frekuensi infus. Jenis perangkat akses vena dipilih berdasarkan indikasi dari pemberian terapi (Kusumawati dan Sukihananto, 2019). Lebih dari 70% pasien rawat inap memerlukan pemasangan minimal satu kateter vena perifer pada kondisi akut (Liu dkk., 2022).

Pemasangan kateter vena perifer memiliki potensi komplikasi lokal dan sistemik seperti infiltrasi, ekstrasvasasi, hematoma, infeksi, dan plebitis. Sebagian besar kasus plebitis yang disebabkan PIV tidak berhubungan dengan infeksi, tetapi plebitis dapat menyebabkan infeksi septik pada beberapa kasus (Brørs dkk., 2023). Angka kejadian infeksi sistemik terkait dengan penggunaan kateter intravena perifer tergolong rendah dan sering dihubungkan dengan kejadian plebitis (Enes dkk., 2016). Plebitis vena perifer merupakan komplikasi lokal yang terjadi pada 13-56% pasien rawat inap dengan derajat keparahan dari ringan hingga berat (Enes dkk., 2016; Lulie dkk., 2021). Tingkat kejadian plebitis lebih rendah dikaitkan dengan penggunaan kateter *Midline* dibandingkan dengan PIV dan CVC (*Central Venous Catheter*)(Caparas dan Hu, 2014). Plebitis yaitu terjadinya peradangan dinding vena (*tunica intima*) dengan gejala dalam berbagai tingkat edema, nyeri tekan dan eritema disekitar lokasi pemasangan kateter atau disepanjang pembuluh darah, dengan kemungkinan prognostic terhadap tali fibrosa yang teraba dan kemerahan yang semakin parah, nyeri tekan dan demam (Enes dkk., 2016). Phlebitis dikategorikan menjadi plebitis mekanik, plebitis kimia, plebitis bakteri dan plebitis *postinfusion*. Plebitis mekanik disebabkan trauma olen PIV. Pada plebitis kimia akibat pemberian cairan infus atau obat dengan kelarutan yang rendah, pH ekstrim (<5 atau >9) atau osmolaritas tinggi (>600 mOsm/L), atau partikel kecil. Terjadinya kontaminasi dan kesalahan Teknik aseptik selama pemasangan dan penanganan alat dan pemberian cairan/obat merupakan penyebab dari plebitis bakteri. Sedangkan plebitis *postinfusion* terjadi setelah 48-96 jam setelah infus dilepaskan (Caparas dan Hu, 2014; Lulie dkk., 2021).

Amiodaron dan vankomisin merupakan obat yang dilaporkan memiliki efek samping seperti infiltrasi, ekstrasvasasi, plebitis dan tromboplebitis jika diberikan melalui vena perifer. Penggunaan dua obat tersebut cukup tinggi pada populasi bedah jantung Vankomisin merupakan antibiotik spektrum luas yang semakin banyak diresepkan pada infeksi yang disebabkan oleh *staphylococcus aureus* khususnya yang *Methicillin-Resisten Staphylococcus Aureus* (MRSA) yang diperoleh dari komunitas maupun *nosocomial*. Antibiotik vankomisin digunakan sebagai profilaksis pada populasi pasien bedah jantung, perbaikan katup atau aorta dan pasien yang alergi terhadap cefazolin. Selain itu, vankomisin juga diberikan pada pasien yang mengalami infeksi *nosocomial* dan infeksi luka operasi (Mowry dan Hartman, 2011). Amiodarone merupakan lini pertama pengobatan aritmia ventrikel dan supraventrikular dengan efek samping yang paling umum terjadi pada pemberian secara intravena perifer adalah plebitis (Oragano dkk., 2019). Solusi untuk meminimalisir efek samping kedua agen tersebut yaitu dengan melakukan pemberian melalui vena sentral. Akan tetapi, secara teknis kateterisasi vena sentral sulit dilakukan dalam kondisi darurat (Cheewatanakornkul dkk., 2022). Selain itu, kateter vena sentral memiliki risiko komplikasi seperti pneumotoraks, aritmia, hematoma dan infeksi (Hadaway dan Chamallas, 2003; Oragano dkk., 2019). Oleh karena itu, pemberian intravena perifer secara infus menjadi solusi yang tepat pada pemberian amiodarone melalui perifer. Plebitis kimia pada pemberian amiodaron dikaitkan dengan sifat amiodaron yang mudah mengkristal setelah infus. Kristal berbentuk jarum tersebut melukai endotel menyebabkan plebitis. Sehingga, pemberian amiodarone dengan konsentrasi rendah, penggunaan *in-line filter*, serta penggunaan vena perifer yang besar disarankan untuk pemberian amiodarone atau vankomisin melalui vena perifer (Cheewatanakornkul dkk., 2022; Hadaway dan Chamallas, 2003). Tujuan dari penelusuran ini untuk mengetahui apakah modifikasi metode atau pedoman praktek

klinik pemberian infus amiodaron atau vankomisin melalui vena perifer aman dan dapat menurunkan komplikasi seperti, infiltrasi, ekstrasvasasi, phlebitis, infeksi sistemik, dan sebagainya.

## METODE

Penulisan artikel berupa literatur *review* dilakukan pada bulan februari 2024. Dua *Database* digunakan untuk melakukan pencarian artikel yaitu : Pubmed dan Cochrane. Penulis melakukan eksplorasi dengan teliti agar mendapatkan hasil publikasi yang relevan. Pencarian ini menggunakan 4 kata kunci yaitu “*Amiodarone*” ATAU “*Vancomycin*” DAN “*Infusion*” DAN “*Phlebitis*”. Kriteria inklusi dari penelitian ini yaitu artikel yang diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir (2014-2024), penelitian yang digunakan dapat berupa penelitian observasional maupun eksperimental dengan desain *cohort*, *crosssectional*, deskriptif, *randomized control trial (RCT)*, dan *quasi experimental*. Literature yang dipilih memenuhi kriteria yang telah ditetapkan yaitu 1) Artikel melibatkan subjek dengan semua usia (bayi, anak, dewasa dan lansia) yang menerima vankomisin atau amiodaron melalui vena perifer atau vena central, 2) Artikel melaporkan mengenai efek samping atau reaksi terkait penggunaan kateter vena perifer seperti infiltrasi, ekstrasvasasi, infeksi sistemik dan phlebitis, 3) Artikel dengan publikasi asli dalam bahasa inggris. Kriteria esklusi pada penelitian ini yaitu 1) Artikel *narrative review*, *systematic review*, meta-analisis; 2) artikel dengan data yang tidak lengkap; 3) artikel yang sama dari database yang berbeda.

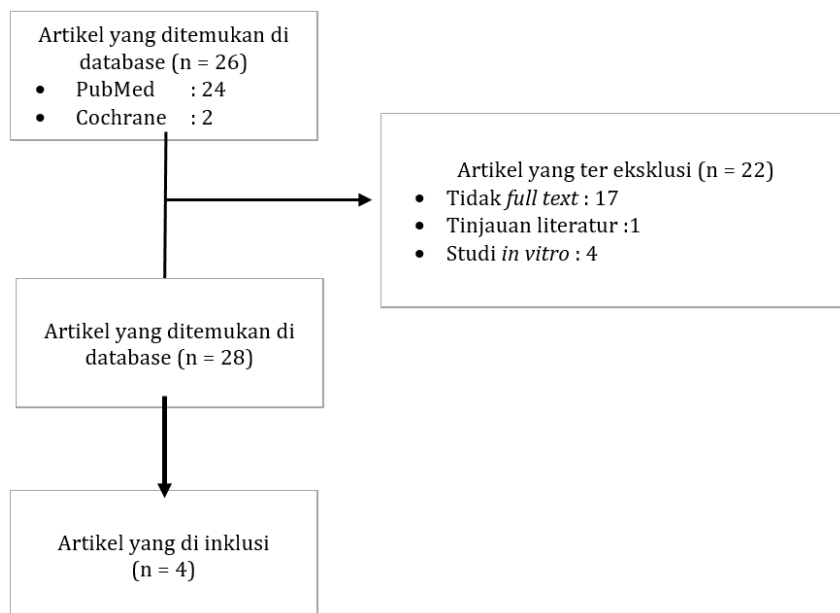
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah artikel yang diperoleh dari hasil pencarian sebanyak 26 artikel. Selanjutnya penyaringan artikel dilakukan berdasarkan judul dan abstrak pada artikel yang tidak *full text* 15 artikel, tinjauan literatur 1 artikel, studi *in vitro* 4 artikel, sehingga didapatkan 6 artikel yang dipilih untuk dibahas. Proses pemilihan artikel disajikan pada gambar 1.

Sebanyak 4 artikel yang diperoleh, diantaranya memiliki hasil primer penelitian mengenai prevalensi kejadian plebitis akibat pemberian melalui vena perifer dari amiodaron pada 2 jurnal dan vankomisin pada 2 jurnal yang salah satunya pada populasi anak dengan usia 1 bulan hingga 6 tahun. Masing-masing artikel mencoba untuk mencari tahu faktor resiko plebitis akibat pemberian amiodaron atau vankomisin melalui vena perifer seperti konsentrasi obat, cara pemberian obat (iv bolus, infus intermiten, infus kontinyu), tingkat keparahan plebits berdasarkan masing-masing instrument penelitian yang digunakan, kepatuhan terhadap pedoman praktek klinik pemberian infus amiodaron, hubungan karakteristik sosiodemografi pasien, serta waktu munculnya plebitis atau reaksi merugikan yang masuk ke dalam hasil sekunder penelitian. Terdapat 3 point yang didapatkan dari pencarian artikel yang telah dilakukan, yaitu 1) Penggunaan kateter *midline* pada infus amiodaron dan pemberian infus vankomisin dengan durasi yang lebih lama dan konsentrasi yang lebih kecil dinilai aman dan mampu menurunkan kejadian plebitis, 2) Terdapat beberapa faktor resiko plebitis akibat infus amiodarone atau vankomisin seperti konsentrasi, cara pemberian obat (iv bolus, infus intermiten, infus kontinyu), penggunaan *in-line filter*, ukuran jarum (gauge) dan lokasi pemasangan kateter vena perifer, 3) Pemberian infus amiodaron melalui kateter vena perifer membutuhkan biaya yang lebih sedikit dibandingkan pemberian melalui kateter vena sentral.

## Diskusi

Prosedur yang paling umum dilakukan pada pasien rawat inap yaitu pemasangan kateter intravena perifer (PIV) yang berpotensi mengalami komplikasi infeksi dan non infeksi dengan derajat ringan hingga berat. Timbulnya plebitis, infeksi sistemik, infiltrasi, ekstrasvasasi, dan cedera pada lokasi pemasangan kateter merupakan komplikasi utama yang dapat berkembang menjadi komplikasi yang berat (Abolfotouh dkk., 2014). Dua agen yang sering digunakan pada populasi pasien bedah jantung yaitu amiodaron dan vankomisin yang dapat menyebabkan tromboplebitis intravaskular dan pengelupasan jaringan yang dikaitkan dengan karakteristik obat seperti pH dan kecepatan pembentukan kristal setelah pemberian infus (Cheewatanakornkul dkk., 2022; Hadaway dan Chamallas, 2003) . Penyebab timbulnya komplikasi pemberian vankomisin sering dikaitkan dengan tingkat keasaman vankomisin (pH 4), seperti hasil penelitian (Roszell dan Jones, 2010) yang menunjukkan pemberian vankomisin dibandingkan dengan antibiotik lain yang memiliki pH lebih



**Gambar 1. Penyaringan artikel**

besar menyebabkan banyak komplikasi vena perifer seperti infiltrasi, plebitis dll. Sehingga pemberian kedua agen melalui kateter vena perifer tidak dianjurkan (Mowry dan Hartman, 2011). Pedoman perancis merekomendasikan infus vankomisin konsentrasi tinggi diberikan melalui vena sentral. Akan tetapi, dalam kondisi darurat penggunaan vena sentral sulit untuk dilakukan. Penggunaan vena sentral juga dapat menyebabkan beberapa komplikasi seperti pneumotoraks, aritmia, hematoma dan infeksi infeksi (Hadaway dan Chamallas, 2003; Oragano dkk, 2019). Pedoman klinik dan modifikasi pemberian infus diharapkan dapat membantu menurunkan angka kejadian plebitis.

Penelitian Caparas dan Hu (2014) membandingkan antara pemberian infus vankomisin melalui vena perifer menggunakan kateter *midline* dengan pemberian melalui vena sentral menggunakan PICC menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada total komplikasi yang ditimbulkan yaitu sebesar 19,9% (kateter *midline*) dan 17,9% (PICC). Pada kelompok kateter *midline* komplikasi yang ditimbulkan meliputi “*infiltrasi tingkat satu*” 10% (3), “*dislodgment*” 6,6% (2), “*leak*” 3,3% (1) dengan rata-rata *dwel-time* 5,8 hari, sedangkan pada kelompok PICC terdapat satu kasus (3,6%) “*suspected bloodstream infection*” adanya demam tanpa sumber infeksi yang jelas, ditangani dengan pencabutan *line* dan empat kasus (14,2%) mengalami “*dislodgments*” dengan rata-rata *dwel-time* 6,3 hari. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada rata-rata *dwel-time* ( $p=0.94$ ). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian vankomisin melalui vena perifer menggunakan kateter *midline* memiliki keamanan yang sama dengan pemberian melalui vena sentral menggunakan PICC dalam jangka waktu pendek. Menurut Drouet dkk (2015) pemberian vankomisin jangka panjang meningkatkan resiko komplikasi terkait kateter vena perifer disebabkan infus vankomisin. Hasil penelitian tersebut juga didukung oleh penelitian sebelumnya yang membandingkan pemberian dari bermacam-macam antibiotik seperti cefuroxime, ampicillin, eritromisin, vankomisin dll menunjukkan bahwa pemberian vankomisin melalui vena perifer menimbulkan iritasi vena lebih kecil yaitu 33 kejadian dengan cefuroxime menjadi antibiotik terbanyak menimbulkan iritasi vena yaitu 360 kejadian, hal tersebut menunjukkan bahwa vankomisin memiliki sifat *phlebotogenik* yang rendah (Lanbeck dkk., 2002). Sedangkan pada penelitian lain menunjukkan sifat protektor yang dimiliki oleh vankomisin saat diberikan bersamaan dengan amiodaron menurunkan angka komplikasi vena perifer (Mowry dan Hartman, 2011). Tork-Torabi dkk (2019) dalam penelitiannya membandingkan pemberian infus vankomisin selama 60-90 menit dengan konsentrasi 5 mg/ml pada kelompok perlakuan menimbulkan kejadian plebitis sebesar 45,9% dibandingkan kelompok kontrol yang diberikan selama 30 menit dengan konsentrasi

Tabel I. Rangkuman artikel yang ditemukan

Referensi	Design	Intervensi	Instrument	Hasil
(Brørs dkk., 2023)	Prospektif, observasional dekriptif	Amiodaron infus melalui <i>peripheral intravena catheter</i> (PIVC)	Kuisisioner Mini kateter intravena perifer (PIVC-miniQ) dengan skor 0-8	Sebesar 44% kejadian plebitis akibat pemberian infus amiodaron dengan kepatuhan dalam pelaksanaan pedoman praktik yang dinilai cukup tinggi pada beberapa aspek.
(Cheewata nakornkul dkk., 2022)	<i>Cohort</i> retrospektif	Regimen konsentrasi rendah (1.5 mg/ml) tanpa <i>in-line filter</i> vs Regimen konsentrasi tinggi (2 mg/ml) dengan <i>in-line filter</i> .	<i>Visual infus phlebitis scale by INS</i> (2011). Skor 0 menunjukkan tidak ada plebitis hingga skor 4 menunjukkan plebitis berat.	Terdapat hubungan antara kejadian plebitis dengan pemberian amiodarone konsentrasi tinggi disertai penggunaan <i>in-line filter</i>
(Tork-Torabi dkk., 2019)	Quasi experimental	Infus vankomisin selama 60 menit atau 90 menit dengan konsentrasi 5 mg/ml (perlakuan) vs Infus vancomisin selama 30 mrnit dengan konsentrasi 50 mg/ml (kontrol)	Daftar periksa plebitis (nyeri, nyeri tekan, eritema, bengkak dan urat vena teraba) yang dibuat berdasarkan artikel, buku dan masukan pada ahli.	Hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan signifikan prevalensi kejadian plebitis antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ( $p < 0.001$ ). Frekuensi phlebitis pada kelompok intervensi signifikan lebih rendah dibanding kelompok kontrol.
(Caparas dan Hu, 2014)	<i>Randomized control trial</i>	Pemberian infus vankomisin melalui <i>midline catheter</i> vs pemberian infus vankomisin melalui <i>peripherally inserted central catheter</i> (PICC)	<i>Infusion Nurses infiltration scale</i> dan pencatatan pada segala jenis komplikasi terkait penggunaan kateter.	Pemberian infus vankomisin melalui vena perifer menggunakan <i>midline catheter</i> dianggap lebih aman dari komplikasi infeksi sistemik dan membutuhkan biaya yang lebih sedikit dibandingkan melalui vena sentral menggunakan PICC.

50 mg/ml menimbulkan kejadian plebitis sebesar 89,1% pada pasien anak. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian infus vankomisin dengan konsentrasi yang lebih rendah dan waktu infus yang lebih panjang mampu menurunkan angka kejadian plebitis hampir 50%. Hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol lebih cepat mengalami plebitis dibandingkan kelompok perlakuan ( $p=0.004$ ) dengan sebagian besar plebitis terjadi dalam 24 hingga 48 jam setelah pemasangan kateter. Hasil penelitian tersebut, didukung oleh penelitian secara *in vitro*

yang dilakukan oleh Yoeruek dkk (2008) menemukan bahwa pemberian infus vankomisin pada konsentrasi lebih dari 5 mg/ml menginduksi 50% kematian sel endotel selama 24 jam. Plebitis akibat pemberian vankomisin disebabkan toksisitas lokal vankomisin terhadap endotel. Menurut Drouet dkk (2015) toksisitas vankomisin terhadap endotel bergantung pada konsentrasi obat dan durasi infus tetapi tidak pada pH. Hal tersebut dapat disebabkan karena konsentrasi bahan toksik yang berkontak dengan pembuluh darah dan durasi terpapar yang berkontribusi terhadap kejadian phlebitis (Caparas dan Hu, 2014; LaRue dan Martin, 2011). Pemberian vankomisin secara kontinyu dan intermittent secara klinis dan mikrobiologis memberikan hasil yang serupa (Wysocki dkk., 2001).

Broos dkk (2023) dalam penelitiannya menemukan sebanyak 38 (44%) pasien mengalami plebitis dengan skor  $\geq 2$  tanda atau gejala plebitis seperti nyeri, bengkak dan kemerahan akibat pemberian infus amiodaron melalui PIV. Kepatuhan dalam pelaksanaan pedoman praktik dinilai cukup tinggi pada beberapa aspek seperti pemberian konsentrasi amiodarone 1.2 mg/ml melalui PIVC, penggunaan pelarut dextrose 5%, pemberian amiodarone menggunakan *syringe pump*, penggunaan *in-line filter*. Sedangkan pada tiga aspek seperti penggunaan kateter berukuran sedang (20) dan besar (18), lokasi pemasangan kateter dan pembilasan dengan dextrose 5% sebelum pemberian infus dinilai masih rendah. Hal tersebut dikaitkan dengan risiko plebitis dalam pedoman praktek klinik. Penelitian yang membandingkan pemberian infus amiodaron melalui vena perifer antara regimen konsentrasi rendah (1.5 mg/ml) tanpa *in-line filter* dengan regimen konsentrasi tinggi (2 mg/ml) disertai *in-line filter* menunjukkan bahwa sebanyak 8 kejadian plebitis (28,6%) terjadi pada kelompok regimen konsentrasi tinggi, sebanyak 3 kejadian (37,5%) diantaranya plebitis berkembang pada skor 3-4, sedangkan pada regimen konsentrasi rendah plebitis terjadi pada 2 kasus (3,6) yang berkembang pada skor 1-2 (*after matched analysis*). Terdapat perbedaan signifikan kejadian plebitis akibat pemberian infus amiodaron antara kelompok regimen konsentrasi rendah dengan kelompok regimen konsentrasi tinggi ( $P < 0,01$ ), dapat diartikan penggunaan *in-line filter* pada konsentrasi tinggi tidak mencegah kejadian plebitis akibat pemberian amiodaron. Hasil penelitian tersebut sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa pemberian amiodaron konsentrasi 1,2 mg/ml menimbulkan tingkat plebitis yang jauh lebih rendah dibandingkan konsentrasi 1,8 mg/ml (Mowry dan Hartman, 2011; Norton dkk., 2013). Cheewatanakornkul dkk (2022) tidak merekomendasikan pemberian amiodaron konsentrasi tinggi (2 mg/ml) meskipun disertai *in-line filter* melalui vena perifer. Penelitian lain mengatakan penggunaan *in-line filter* pada pemberian infus amiodaron dapat mencegah atau menurunkan tingkat phlebitis (Oragano dkk., 2019). Plebitis akibat pemberian amiodarone dapat disebabkan oleh dua faktor yaitu mekanik dan kimia. Stabilitas pada saat penyimpanan, kontrol kualitas atau proses peracikan merupakan faktor yang dapat mempengaruhi perubahan fisik amiodaron. Pembentukan kristal amiodaron dapat terjadi pada saat pemberian, disebabkan obat mendekati batas kelarutan selama proses pelarutan dan pencampuran dengan aliran darah (Norton dkk., 2013; Ward dan Yalkowsky, 1993). Pengendapan berhubungan langsung dengan kejadian phlebitis (Norton dkk., 2013). Penelitian Ward dkk (1991) menemukan fenitoin dan amiodarone yang diberikan secara intravena menyebabkan plebitis akut, disebabkan kelarutan didalam air yang rendah. Obat dengan kelarutan air yang rendah, kemudian diformulasikan dengan penambahan kosolvent, maka dapat terjadi pengendapan saat disuntikkan, sehingga menyebabkan plebitis akut. Sedangkan obat dengan kelarutan air yang lebih tinggi, cenderung menyebabkan plebitis jika diberikan dalam jangka waktu panjang. Stabilitas fisik formulasi setelah injeksi merupakan tahapan penting dalam pengembangan obat parenteral. Hal tersebut disebabkan karena formulasi yang menjadi tidak stabil secara fisik akan menyebabkan masalah fisiologis seperti nyeri dan plebitis. Kristal yang terbentuk dengan cepat seringkali berbentuk jarum menyebabkan trauma lokal pada endotel vaskular. Selain itu, kristal-kristal tersebut dapat menempel pada intima vena, diserap dalam jaringan pembuluh darah menyebabkan dosis yang terkonsentrasi pada area sekitar.

Rata-rata waktu yang dibutuhkan untuk menimbulkan kejadian plebitis yaitu 17,4 jam setelah dimulainya pemberian infus amiodaron regimen konsentrasi tinggi, yang terjadi lebih lambat dibandingkan kelompok konsentrasi rendah yaitu 4,5 jam dengan signifikansi  $p=0,03$  (Cheewatanakornkul dkk., 2022). Pada penelitian Broos dkk (2023) menemukan bahwa terdapat kecenderungan peningkatan kejadian plebitis dengan durasi infus amiodaron yang lebih lama. Pada

penelitian tersebut juga menyatakan bahwa sekitar 50% pasien mengalami plebitis paska infus. Hasil tersebut sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Cheewatanakornkul dkk (2022) yang menyebutkan bahwa berdasarkan waktu timbulnya plebitis sebanyak 47% paska infus, 40% selama infus (0-24 jam) dan 13% selama infus (24-48 jam). Akan tetapi, tidak disebutkan kecepatan infus yang digunakan pada kedua penelitian. Beberapa faktor risiko *Amiodarone Induced Phlebitis* (AIP) menurut Oragano dkk (2019) meliputi konsentrasi obat yang tinggi, waktu infus yang lebih lama, kecepatan infus yang lebih rendah, dan total dosis kumulatif yang lebih tinggi. Rekomendasi saat ini dari beberapa guideline menyarankan penggunaan konsentrasi amiodaron yang lebih rendah, penggunaan *in-line filter*, dan pemberian infus melalui vena sentral (Murphy dkk., 2020). Pembuluh darah kecil memiliki laju aliran darah yang rendah sehingga suntikkan pada pembuluh darah kecil dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi obat yang mengakibatkan presipitasi dan pirulensi. Sedangkan suntikan yang sangat lambat (terutama pada pembuluh darah besar seperti vena femoralis) dapat menghilangkan presipitasi disebabkan obat telah larut sebelum nukleasi terjadi (Norton dkk., 2013). Broos dkk (2023) dan Cheewatanakornkul dkk (2022) setuju bahwa karakteristik sosiodemografi pasien tidak berhubungan dengan perkembangan plebitis akibat infus amiodarone.

## KESIMPULAN

Dari hasil penelusuran ini dapat disimpulkan Pemberian infus vankomisin dalam jangka waktu pendek aman diberikan melalui vena perifer dengan menggunakan kateter *midline* dan pemberian dengan konsentrasi rendah dapat menurunkan angka kejadian plebitis. Sedangkan infus amiodaron konsentrasi tinggi (2mg/ml) disarankan diberikan melalui vena sentral dengan penggunaan *in-line filter*. Konsentrasi maksimal amiodaron yang dapat diberikan melalui vena perifer yaitu 1,2 mg/ml dan mematuhi beberapa protokol meliputi penggunaan dextrose 5% sebagai pearut, dilakukan pembilasan sebelum pemberian infus dengan dextrose 5%, menggunakan *syringe pump* dan jarum ukuran kecil (22 gauge) yang dipasang pada lokasi tertentu seperti antecubital. Penggunaan *in line-filter* pada pemberian infus perifer masih belum dapat disimpulkan.

Plebitis yang ditimbulkan dari pemberian vankomisin disebabkan karena sifat toksisitas terhadap endotel yang dimiliki oleh vankomisin. Meskipun begitu, sifat tersebut masih lebih rendah jika dibandingkan dengan antibiotik lain, Sedangkan pada amiodaron plebitis yang timbul disebabkan karena karakteristik obat yang tidak larut dalam air menyebabkan pengendapan berupa kristal cepat terjadi saat amiodaron disuntikkan. Oleh karena itu, penggunaan *in-line filter* pada saat pemberian menjadi hal penting untuk diperhatikan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Brørs, G., Gjeilo, K.H., Lund, T., Skevik, K., Aa, E., Høvik, L.H., dkk., 2023. Amiodarone-induced phlebitis: incidence and adherence to a clinical practice guideline. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, **22**: 824–831.
- Caparas, J.V. dan Hu, J.-P., 2014. Safe administration of vancomycin through a novel midline catheter: a randomized, prospective clinical trial. *The Journal of Vascular Access*, **15**: 251–256.
- Cheewatanakornkul, S., Vattanaprasan, P., Uppanisakorn, S., dan Bhurayanontachai, R., 2022. The incidence of phlebitis development of high concentration of continuous amiodarone infusion with in-line filter compared to the low concentration without in-line filter: a retrospective propensity score-matched analysis. *Acute and Critical Care*, **37**: 391–397.
- Drouet, M., Chai, F., Barthélémy, C., Lebuffe, G., Debaene, B., Décaudin, B., dkk., 2015. Influence of Vancomycin Infusion Methods on Endothelial Cell Toxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **59**: 930–934.
- Enes, S.M.S., Opitz, S.P., Faro, A.R.M. da C. de, dan Pedreira, M. de L.G., 2016. Phlebitis associated with peripheral intravenous catheters in adults admitted to hospital in the Western Brazilian Amazon. *Revista Da Escola De Enfermagem Da U S P*, **50**: 263–271.
- Hadaway, L. dan Chamallas, S.N., 2003. Vancomycin: new perspectives on an old drug. *Journal of Infusion Nursing: The Official Publication of the Infusion Nurses Society*, **26**: 278–284.

- Kusumawati, A.S. dan Sukihananto, S., 2019. Efektivitas Biaya Program Berbasis Keperawatan: Pemasangan Akses Vena Sentral Melalui Perifer Yang Dipandu Ultrasonografi. *Jurnal Keperawatan Klinis dan Komunitas (Clinical and Community Nursing Journal)*, **1**: 106–119.
- Lanbeck, P., Odenholt, I., dan Paulsen, O., 2002. Antibiotics differ in their tendency to cause infusion phlebitis: a prospective observational study. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, **34**: 512–519.
- LaRue, G.D. dan Martin, P., 2011. The Impact of Dilution on Intravenous Therapy. *Journal of Infusion Nursing*, **34**: 117.
- Liu, C., Chen, L., Kong, D., Lyu, F., Luan, L., dan Yang, L., 2022. Incidence, risk factors and medical cost of peripheral intravenous catheter-related complications in hospitalised adult patients. *The Journal of Vascular Access*, **23**: 57–66.
- Lulie, M., Tadesse, A., Tsegaye, T., Yesuf, T., dan Silamsaw, M., 2021. Incidence of peripheral intravenous catheter phlebitis and its associated factors among patients admitted to University of Gondar hospital, Northwest Ethiopia: a prospective, observational study. *Thrombosis Journal*, **19**: 48.
- Mowry, J.L. dan Hartman, L.S., 2011. Intravascular thrombophlebitis related to the peripheral infusion of amiodarone and vancomycin. *Western Journal of Nursing Research*, **33**: 457–471.
- Murphy, K., Murphy, J., dan Fischer-Carlidge, E., 2020. Reducing the Incidence of Amiodarone-related Phlebitis Through Utilization of Evidence-based Practice. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, **17**: 385–392.
- Norton, L., Ottoboni, L.K., Varady, A., Yang-Lu, C.-Y., Becker, N., Cotter, T., dkk., 2013. Phlebitis in amiodarone administration: incidence, contributing factors, and clinical implications. *American Journal of Critical Care: An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses*, **22**: 498–505.
- Oragano, C.A., Patton, D., dan Moore, Z., 2019. Phlebitis in Intravenous Amiodarone Administration: Incidence and Contributing Factors. *Critical Care Nurse*, **39**: e1–e12.
- Roszell, S. dan Jones, C., 2010. Intravenous administration issues: a comparison of intravenous insertions and complications in vancomycin versus other antibiotics. *Journal of Infusion Nursing: The Official Publication of the Infusion Nurses Society*, **33**: 112–118.
- Tork-Torabi, M., Namnabati, M., Allameh, Z., dan Talakoub, S., 2019. Vancomycin Infusion Methods on Phlebitis Prevention in Children. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, **24**: 432–436.
- Ward, G.H., Nolan, P.E., Chawla, M., dan Yalkowsky, S.H., 1991. Studies in phlebitis: detection and quantitation using a thermographic camera. *Pharmaceutical Research*, **8**: 76–79.
- Ward, G.H. dan Yalkowsky, S.H., 1993. Studies in phlebitis. VI: Dilution-induced precipitation of amiodarone HCL. *Journal of Parenteral Science and Technology: A Publication of the Parenteral Drug Association*, **47**: 161–165.
- Wysocki, M., Delatour, F., Faurisson, F., Rauss, A., Pean, Y., Misset, B., dkk., 2001. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **45**: 2460–2467.
- Yoeruek, Efdal, Spitzer, M.S., Saygili, O., Tatar, O., Biedermann, T., Yoeruek, Erdal, dkk., 2008. Comparison of in vitro safety profiles of vancomycin and cefuroxime on human corneal endothelial cells for intracameral use. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, **34**: 2139–2145.