

Uji Perbandingan Antibiotik Profilaksis *Ceftriaxone* versus *Cefazolin* pada Bedah Obstetri dan Ginekologi

Comparative Study of Cefazolin versus Ceftriaxone for Antibiotic Prophylaxis in Obstetrics and Gynecology Surgeries

Asri Rahayu¹, Fita Rahmawati^{2*}, Tri Murti Andayani², Ammar Siradjuddin³

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi & Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³ Kepala SMF Obstetri & Ginekologi RSUD dr. Dradjat Prawiranegara Serang

Submitted: 16-09-2020

Revised: 17-12-2020

Accepted: 24-12-2020

Korespondensi : Fita Rahmawati : Email : malihahanun@yahoo.com

ABSTRAK

Infeksi luka operasi (ILO) adalah komplikasi yang paling umum pada pasien bedah paska operasi yang dikaitkan dengan tingginya morbiditas, kematian dan beban biaya. Komplikasi ini dapat dicegah dengan pemberian antibiotik profilaksis yang tepat. *Cefazolin* merupakan antibiotik profilaksis yang direkomendasikan, namun di lapangan masih banyak ditemui penggunaan *ceftriaxone*. Tujuan dari penelitian ini adalah membandingkan luaran klinis dan keamanan *cefazolin* dan *ceftriaxone* sebagai antibiotik profilaksis dalam mencegah ILO pada pasien bedah obstetri dan ginekologi. Rancangan penelitian adalah *randomized controlled trial double blind*. Penelitian dilakukan di RSUD dr. Dradjat Prawiranegara, Serang pada bulan Januari - Juni 2020. Sebanyak 82 subyek yang memenuhi kriteria inklusi dibagi menjadi dua kelompok secara randomisasi blok, 41 subyek diberikan *cefazolin* dan 41 subyek diberikan *ceftriaxone*. Luaran klinis diukur melalui efektivitas antibiotik profilaksis dalam mencegah ILO dan luaran keamanan berupa efek samping pada kedua kelompok terapi. Perbandingan efektivitas dan efek samping ditentukan menggunakan uji bivariat (*chi-square* atau *fisher's exact test*) serta *relative risk* (RR). Hasil penelitian menunjukkan efektivitas *cefazolin* sama dengan *ceftriaxone* dalam mencegah ILO selama 30 hari (RR= 0.89; $p=0,724$; 95%CI: 0,193-3,133) dengan jumlah ILO 12,2% vs 9,8%. Efek samping berupa mual, muntah dan flebitis terjadi pada pemberian antibiotik *intravenous push* (IVP) pre operasi. *Cefazolin* mempunyai tingkat keamanan lebih baik dibandingkan *ceftriaxone* dengan insidensi 9,8% versus 29,3% (RR = 0,33; $p=0,003$; 95%CI: 0.076-0.895). *Cefazolin* sebagai antibiotik profilaksis telah direkomendasikan oleh Kementerian Kesehatan dan Persatuan Obstetri dan Ginekologi. Hasil penelitian mendukung rekomendasi penggunaan *cefazolin* guna mencegah resistensi antibiotik akibat penggunaan *ceftriaxone* yang berlebihan.

Kata kunci: Antibiotik profilaksis; Infeksi Luka Operasi; *ceftriaxone*; *cefazolin*

ABSTRACT

Surgical site infection (SSI) is the most common complication in postoperative surgical patients which is associated with high morbidity, mortality, and cost burden. These complications can be prevented by giving proper prophylactic antibiotics. *Cefazolin* is a recommended prophylactic antibiotic, but in the practice in Indonesia hospital, there are still many uses of *ceftriaxone*. This study aimed to compare the clinical outcome and safety of *cefazolin* and *ceftriaxone* as prophylactic antibiotics in preventing SSI in obstetric and gynecological surgical patients. The study design was *double-blind randomized controlled trial*. The data collection was conducted from January to June 2020 at dr. Dradjat Prawiranegara Regional Hospital Serang. A total of 82 subjects who met the inclusion criteria were divided into two groups by block randomization, 41 subjects were given *cefazolin* and 41 subjects were given *ceftriaxone*. The clinical outcome was measured by preventing SSI for the effectiveness and side effects for safety outcomes in both groups. The comparison of effectiveness and side effects were analyzed using the bivariate test (*chi-square* or *fisher's exact test*) and *relative risk* (RR). The study showed that the effectiveness of *cefazolin* was the same as *ceftriaxone* in preventing SSI for 30 days (RR= 0.89; $p=0.724$; 95%CI: 0,193-3,133) with the number of SSI 12.2% vs 9.8%. Side effects included nausea, vomiting, and phlebitis was observed in the administration of *antibiotic by intravenous push* (IVP) pre-operating. *Cefazolin* have safer than *ceftriaxone* with the incidence of side effects were 9.8% vs 29.3% ((RR = 0,33; $p=0.003$; 95% CI: 0.076-0.895). *Cefazolin* is an antibiotic recommended by Indonesian Ministry of Health

and the Association of Obstetrics and Gynecology. This study encourages the use of *cefazolin* to prevent resistance due to *ceftriaxone* to overuse.

Keywords: prophylactic antibiotics; surgical site infection; *ceftriaxone*; *cefazolin*

PENDAHULUAN

Bedah obstetri dan ginekologi merupakan prosedur pembedahan yang sering dilakukan di Indonesia. Prosedur bedah memiliki resiko terjadinya infeksi luka operasi (ILO) yang dikategorikan sebagai *hospital-acquired infections* (HAIs)¹. prevalensi kejadian ILO pada bedah obstetri dan ginekologi di Indonesia bervariasi yaitu antara 3-19,4%^{2,3}. Terdapat beberapa faktor risiko yang secara signifikan mempengaruhi kejadian ILO diantaranya *body mass index* ($p=0,016$), *blood loss intraoperative* ($p=0,032$) dan lama rawat *post operasi* ($p=0,02$)^{2,3,4}.

Berdasarkan *Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection 2017*¹, kejadian ILO dapat dicegah hingga 50% dengan cara pemilihan antibiotik profilaksis yang tepat dan sesuai dengan strategi *evidence based*¹. Pemilihan antibiotik profilaksis yang tepat dapat menurunkan angka kejadian ILO dengan mengurangi keberadaan bakteri pada daerah luka saat operasi. Akan tetapi selain memberi manfaat, antibiotik profilaksis dapat meningkatkan resiko terjadinya infeksi jamur dan resistensi antibiotik, jika cara penggunaannya tidak tepat⁵.

Dokter bedah cenderung menyukai penggunaan antibiotik profilaksis dengan cakupan spektrum yang lebih luas, seperti *cefoperazone*, *ceftriaxone* dan *cefotaxime* dibandingkan dengan cefalosporin generasi pertama dan kedua⁵. Penggunaan *ceftriaxone* sebagai antibiotik profilaksis pada beberapa prosedur pembedahan tidak sesuai dengan hasil kultur dan sensitivitas eksudat luka⁶. Penggunaan antibiotik yang tidak sesuai salah satunya adalah memicu resistensi bakteri terhadap antibiotik⁶. Penelitian Baron dkk⁷ menyatakan penggunaan *ceftriaxone* secara berlebihan signifikan berhubungan erat dengan terjadinya peningkatan ESBL ($p<0,005$)⁷.

Berdasarkan pola kuman di RSUD dr. Dradjat Prawiranegara Serang Banten periode Desember 2017 - Juni 2018 di Bangsal Obstetri dan Ginekologi Wijaya Kusuma⁸, jenis kuman didominasi oleh bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus*, *Diplococcus Gram positif*, dan *Staphylococcus albus* dan terjadi peningkatan angka kuman *Extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) sebesar 13,2 % dibandingkan periode sebelumnya⁸.

Cefazolin menjadi pilihan antibiotik profilaksis bedah di banyak prosedur karena profilnya yang menguntungkan, biaya yang rendah dan aktivitas target terhadap mikroorganisme yang biasa ditemui selama prosedur pembedahan⁹. Studi-studi penelitian terbaru yang membandingkan *cefazolin* dengan antibiotik lain pada bedah obgin secara simultan jumlahnya sangat terbatas¹⁰. Studi penelitian yang membandingkan *cefazolin* dengan antibiotik lain sebagai profilaksis bedah obgin dalam mencegah ILO telah dilakukan oleh Phoolcharoen dkk¹¹ dan Jyothi dkk¹² menyimpulkan *cefazolin* memiliki aktivitas yang sama dengan *ceftriaxone* dan *amoxicillin clavulanate* ($p=0,32$ dan $p=0,51$)^{11,12}. Data – data tersebut diperlukan untuk mendukung rekomendasi penggunaan *cefazolin* guna mencegah resistensi antibiotik akibat penggunaan *ceftriaxone* yang berlebihan. Oleh karena itu tujuan penelitian ini yaitu untuk membandingkan luaran klinis serta keamanan *cefazolin* dan *ceftriaxone* sebagai antibiotik profilaksis pada pasien yang menjalani bedah obstetri dan ginekologi di RSUD dr. Dradjat Prawiranegara Serang.

METODE

Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian adalah *randomized controlled trial* (RCT) *double blind*. Penelitian melibatkan pasien bedah obstetri

dan ginekologi yang menerima antibiotik profilaksis *cefazolin* atau *ceftriaxone* sebelum prosedur pembedahan di RSUD dr. Dradjat Prawiranegara Serang. Periode penelitian Januari – Juni 2020. Penelitian telah mendapatkan persetujuan Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dengan nomor Ethical Clearance 547/EC/KEPK/FK UNDIP/ XII/2019.

Pengamatan luaran klinis berupa efektivitas *cefazolin* dan *ceftriaxone* dalam mencegah kejadian ILO selama 30 hari pengamatan dan pengamatan luaran keamanan berupa kejadian efek samping yang diamati pada subyek penelitian setelah diberikan antibiotik secara intravena sebelum prosedur pembedahan.

Subyek Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah pasien yang menjalani prosedur pembedahan obstetri dan ginekologi di RSUD dr. Dradjat Prawiranegara Serang. Sebanyak total 82 subyek dilibatkan dalam penelitian ini. Kriteria inklusi adalah pasien dengan semua tindakan bedah obstetri dan ginekologi yang tidak beresiko tinggi, pembedahan bersifat elektif ataupun emergensi, angka leukosit pre operasi $\leq 16.900/\text{mm}^3$ ¹³, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Pasien yang telah mendapatkan antibiotik > 24 jam sebelum operasi, alergi terhadap obat yang diteliti, pasien yang masuk ruang ICU paska prosedur pembedahan, mempunyai riwayat penyakit infeksi seperti HIV/AIDS atau *immunocompromised* di eksklusi dari penelitian ini. Subyek dibagi menjadi dua kelompok secara randomisasi, 41 subyek diberikan *cefazolin* dan 41 subyek diberikan *ceftriaxone*.

Metode Sampling

Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *nonprobability consecutive sampling*. Penentuan subyek uji pada dua kelompok penelitian menggunakan teknik acak blok (*block randomization*) dengan rumus¹⁴.

$$n = n! / (m/2! \times m/2!).$$

Untuk menentukan besar blok, jumlah subyek harus terbagi dua sama besar, dalam penelitian ini sekuene (kode seri) pada kedua kelompok terapi adalah 6, dengan jumlah kombinasi sesuai rumus besar blok adalah $6!/3! \times 2! = 20$. Untuk memastikan kelompok perlakuan seimbang pada akhir setiap blok, pada penelitian ini digunakan alat bantu dadu dengan cara menjatuhkan pada tabel sekuene yang telah dibuat.

Jumlah sampel minimal 37 pasien per kelompok yang ditentukan berdasarkan rumus besar sampel uji dua proporsi¹⁵.

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{(P_1 - P_2)} \right)^2$$

$n_1 = n_2 =$ Besar sampel tiap kelompok; $P_1 =$ Proporsi angka kejadian infeksi pada kelompok *cefazolin*; $P_2 =$ Proporsi angka kejadian infeksi pada kelompok *ceftriaxone*; $P = \frac{1}{2} (P_1 + P_2)$; $\alpha =$ kesalahan tipe I = 0,05; $z_{\alpha} = 1.96$; $\beta =$ kesalahan tipe II = 0,01; $z_{\beta} = 2.32$ $Q = (1 - P)$.

Alokasi subyek penelitian yang diberikan *cefazolin* dan *ceftriaxone* (Gambar 1).

Selama periode bulan Januari - Juni 2020 terdapat 94 kasus bedah obsgin. Sejumlah 12 pasien dikeluarkan dalam penelitian dikarenakan beberapa sebab seperti: pasien masuk ICU, pasien demam tinggi dengan suhu 40°C *post* operasi, pasien mendapat antibiotik oral ketika pulang, pasien mendapatkan antibiotik empiris *post* operasi karena terpasang drain yang berisi cairan *post* operasi dan pasien tidak datang kembali untuk kontrol di poli rawat jalan sejumlah 6 pasien.

Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah *case report form* (CRF). CRF berisi *check list* kriteria yang diadopsi dari *Center for Disease Control* (CDC)¹, *Cinical Guideline for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery* disusun bersama oleh *American Society of Health-System Pharmacy Infectious Disease Society of America*¹⁶, *Surgical Infection Society dan Society for Healthcare epidemiology of America* tahun 2013¹⁶.

Observasi *outcome clinic*

Pada penelitian ini luaran klinis yang diamati adalah efektivitas *cefazolin* dan *ceftriaxone* yang diberikan *single dose* secara *intravenous* (IV) pre operasi dalam mencegah terjadinya ILO. Kriteria diagnosis ILO pada penelitian ini adalah ILO insisional superfisial, yaitu infeksi yang hanya mengenai kulit atau jaringan subkutan pada daerah bekas insisi atau infeksi yang terjadi dalam 30 hari setelah pembedahan¹. Pengamatan tanda-tanda ILO dimulai dari *post* operasi selama pasien di ruang perawatan sampai pasien keluar rumah sakit dan kembali untuk melakukan kontrol luka operasi di poliklinik rawat jalan. Monitoring tanda dan gejala ILO dilakukan melalui telepon secara periodik sampai dengan hari ke-30 setelah prosedur pembedahan. Penegakan diagnosis ILO *superficial incisional* dilakukan oleh dokter obsgin di poli kandungan rawat jalan pada hari ke 7 *post* rawat inap.

Dalam penelitian ini bentuk ILO yang ditemukan bervariasi mulai dari nyeri dan sakit pada luka pembedahan, luka pembedahan basah, luka kemerahan disertai darah di area pembedahan. Tidak ditemukan adanya pus dari insisi superfisial. Kejadian ILO pada penelitian ini dituangkan dalam catatan perkembangan pasien terintegrasi (CPPT) oleh dokter obsgin.

Terjadinya ILO selain dipengaruhi oleh penggunaan antibiotik profilaksis juga dipengaruhi oleh variabel lain seperti karakteristik pasien meliputi jenis operasi, usia, dan komorbid serta karakteristik pembedahan seperti *blood loss intraoperatif*, lama rawat inap, anemia, nilai albumin, waktu insisi, dan lama ketuban pecah dini (KPD). Variabel-variabel ini selanjutnya diidentifikasi, untuk mengetahui sebaran pada kedua kelompok subyek uji.

Evaluasi terhadap keamanan penggunaan obat dilakukan melalui monitoring efek samping yang diamati setelah pemberian injeksi *cefazolin* dan *ceftriaxone*. Kedua jenis antibiotik ini diberikan 30-60 menit sebelum pembedahan. Efek samping obat diamati setelah pemberian obat hingga

waktu operasi. Jenis efek samping obat berupa mual, muntah dan flebitis. Efek samping yang terjadi dilaporkan kepada dokter anestesi untuk dilakukan penanganan lebih lanjut.

Analisis Data

Data subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis menggunakan *statistical package for social science* (SPSS) versi 23. Analisis data yang digunakan adalah analisis bivariat. Data karakteristik pasien dan pembedahan dianalisis menggunakan analisis *Chi-square* atau *Fisher's exact test* untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan karakteristik variabel pada kedua kelompok antibiotik. Untuk mengetahui hubungan antara jenis antibiotik profilaksis sebagai variabel bebas dan insidensi ILO serta efek samping sebagai variabel tergantung digunakan uji *Fisher's-exact test*. Selanjutnya kekuatan hubungan yang membandingkan antara variabel bebas dan variabel tergantung diketahui dari nilai *relative risk* (RR) dan *p-value*. Kebermaknaan secara statistik dinilai bermakna jika nilai $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subyek penelitian disajikan pada Tabel I meliputi prosedur operasi, umur dan komorbid. Pada Tabel II disajikan karakteristik pembedahan yang meliputi *blood loss intraoperatif*, Hb pre operatif, nilai albumin, lama rawat, transfusi darah, waktu insisi, durasi ketuban pecah dini (KPD) pada kasus obstetri. Secara keseluruhan karakteristik subyek dan karakteristik pembedahan diantara kedua kelompok terapi tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan karakteristik yang homogen mendukung validitas penelitian.

Umur pasien pada penelitian ini dibagi menjadi 3 kategori yaitu ≤ 25 tahun, 26-40 tahun dan > 40 tahun. Rerata usia pada kelompok *cefazolin* dan *ceftriaxone* masing-masing 43 dan 40 tahun dengan rentang usia 17 hingga 76 tahun. Rerata usia pada sebuah studi yang membandingkan efektivitas *cefazolin* vs *amoxicillin clavulanate* pada

Tabel I. Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik	Kelompok Uji		p
	<i>Cefazolin</i> n=41	<i>Ceftriaxone</i> n=41	
Prosedur Operasi			
Obstetri	33 (45,8%)	39 (54,2%)	0,044*1
Ginekologi	8 (80%)	2 (20%)	
Umur (tahun)			
≤ 25	11 (26,8%)	12 (29,3%)	0,523*2
26-40	22 (53,7%)	24 (58,5%)	
>40	8 (19,5%)	5 (12,2%)	
Komorbid			
Tidak Ada	33 (51,6%)	31 (48,4%)	0,790*1
Ada	8 (44,4%)	10 (55,6%)	

Keterangan : *1 *Chi-square test* ; *2 *Uji Fisher's Exact Test*

Tabel II. Karakteristik Pembedahan

Karakteristik	<i>Cefazolin</i>	<i>Ceftriaxone</i>	p
	n = 41	n = 41	
Blood loss intraoperatif (ml)			
< 500	37 (53,6%)	32 (46,4%)	0,113*2
≥ 500	4 (30,8%)	9 (69,2%)	
Lama Rawat (hari)			
< 5	33 (50%)	33 (50%)	1,0*1
≥ 5	8 (50%)	8 (50%)	
Hb Pre (g/dl)			
≤ 10	14 (50%)	14 (50%)	0,592*2
> 10	27 (50%)	27 (50%)	
Nilai Albumin			
< 2,5	3 (50%)	3 (50%)	0,662*2
≥ 2,5	38 (50%)	38 (50%)	
Transfusi Darah			
Tidak Ada	26 (46,4%)	30 (53,6%)	0,476*1
Ada	15 (57,9%)	11 (42,3%)	
Waktu Insisi (menit)			
≥ 30	29 (50,9%)	28 (49,1%)	1,0*1
< 30	12 (48,0%)	13 (52,0%)	
Lama KPD (jam)			
≤ 8	3 (100%)	0 (0%)	0,238*2
> 8	3 (50%)	3 (50%)	

Keterangan : *1 *Chi-square* ; *2 *Uji Fisher's Exact Test* ; KPD ; Ketuban Pecah Dini.

prosedur obsgin 43,2 tahun vs 47,6 tahun¹². Studi yang dilakukan di Amerika Serikat, menunjukkan terjadi peningkatan kejadian

ILO 1,1% per tahun dengan usia kisaran 8-65 tahun dan 1,2% pada usia diatas 65 tahun¹⁷. Pasien dengan usia > 40 tahun memiliki factor

risiko terkena ILO 2,95 kali lebih besar dibandingkan dengan usia 25-40 tahun pada bedah obstetri dan ginekologi⁴ ILO dapat terjadi pada semua kategori usia dan insidensinya meningkat seiring bertambahnya usia. Kelompok pasien usia lanjut dipertimbangkan sebagai faktor risiko terhadap kejadian ILO dikarenakan adanya penyakit penyerta, gangguan aktivitas harian dasar, kerapuhan, adanya gangguan kognitif, penggunaan obat lebih dari satu, status nutrisi, penurunan fungsi imun dan tipe tempat tinggal (*nursing home*)¹⁷. Menurut Anderson dkk¹⁸ hubungan antara usia dengan peningkatan risiko ILO kemungkinan lebih disebabkan oleh komorbid atau *immunosenescence*¹⁸ Pada penelitian ini rentang umur yang mengalami ILO pada kelompok cefazolin adalah 31 hingga 76 tahun sedangkan pada kelompok ceftriaxone adalah 27 hingga 57 tahun.

Komorbid adalah riwayat penyakit pasien yang diderita sebelum masuk rumah sakit, komorbid yang paling dominan pada penelitian ini yaitu *cardiovascular disease* (*Coronary Artery disease* (CAD), *Chronic Heart Failure* (CHF), *Hypertensive Heart Disease* (HHD), anemia, asma dan *bronchopneumoni*. Sebanyak 4 pasien dalam penelitian ini mengalami ILO dengan komorbid diantaranya 2 pasien anemia dengan kadar Hb pre operasi < 10 g/dL dan sisanya masuk rumah sakit dengan riwayat HHD. Penelitian Pathak dkk⁴ dan Chairani dkk² menyebutkan insidensi ILO terjadi pada pasien dengan komorbid diantaranya obesitas, diabetes, anemia, gizi yang buruk, hipertensi, CAD dan pneumonia^{4,2}. Sebanyak 71 (69,6%) pasien dengan komorbid mengalami ILO sebesar 10 (100%) ($p=0,003$)². Sebanyak 239 pasien yang menjalani *C-section* di RS India, 22 (9%) diantaranya memiliki komorbid serta secara signifikan berpengaruh terhadap insidensi ILO sebesar 5,76 kali dibanding tanpa komorbid ($p=0,001$)⁴. Mamo dkk¹⁹ menyebutkan bahwa risiko ILO akan lebih tinggi pada pasien yang memiliki komorbid. Hal ini disebabkan pasien tersebut

memerlukan metabolisme ekstra sehingga dapat mengurangi kebutuhan oksigen dan nutrisi pada penyembuhan luka¹⁹.

Pada penelitian ini rerata *blood loss intraoperative* dengan volume ≥ 500 mL pada kelompok *cefazolin* dibandingkan *ceftriaxone* yaitu 30,8% vs 69,2% dan rerata volume darah kedua kelompok adalah 308,05 mL vs 269,02 mL. Sebuah studi yang dilakukan terhadap 320 pasien dengan prosedur ginekologi di RS Bangkok, rerata *blood loss intraoperative* pada kelompok *cefazolin* dibandingkan *ceftriaxone* ($300 \text{ mL} \pm 50-1100 \text{ mL}$ vs $300 \text{ mL} \pm 50-2300 \text{ mL}$)¹¹. *Blood loss intraoperative* merupakan variabel pembedahan yang harus di monitoring selama prosedur pembedahan guna memastikan serum dan konsentrasi antibiotik jaringan tetap adekuat¹⁶. Beberapa literatur menyebutkan volume *blood loss intraoperative* > 1500 mL berisiko terjadinya ILO^{16,20} oleh karenanya volume darah > 1500 mL direkomendasikan pemberian dosis ulangan *intraoperative* untuk mencegah ILO^{16,20}. Semua prosedur pembedahan dengan volume *blood loss* > 1500 mL disarankan untuk mengganti volume darah yang hilang dengan transfusi darah¹⁸. Namun, belum ada dasar ilmiah untuk menahan produk darah yang dibutuhkan oleh pasien dalam rangka menurunkan risiko ILO insisional atau organ/space.

Transfusi darah perioperatif pada kedua kelompok dalam penelitian ini adalah 57,9% vs 42,3 %. Studi Pathak dkk⁴ dan Chairani dkk² transfusi darah perioperatif pada prosedur obsgin sebesar 21,48% dan 38,2%^{4,2}. Menurut pedoman dari SHEA/IDSA dalam *Strategies to Prevent Surgical Site Infection in Acute Care Hospitals*¹⁸, transfusi darah dapat meningkatkan risiko terjadinya ILO dengan cara menurunkan fungsi makrofag¹⁸. *Blood loss* >1500 mL dan setelah menerima transfusi darah kemungkinan menggambarkan adanya kondisi anemia yang parah sehingga kapasitas sel darah merah dalam membawa oksigen yang mengantarkan ke jaringan menurun, adanya potensi kontaminasi, serta transfusi yang berhubungan dengan immunomodulasi

pada kondisi *critical ill*.⁴

Waktu insisi pada penelitian ini adalah selisih waktu mulai sayatan pembedahan dengan waktu diberikan antibiotik profilaksis sebelum operasi secara intravena. Waktu insisi <30 menit pada kedua kelompok antibiotik pada penelitian ini adalah 48,0% vs 52,0% dan ≥30 menit adalah 28,0 % vs 13,0 %, beberapa penelitian pada perosedur bedah obsgin memberikan informasi yang bervariasi yaitu waktu insisi 30-60 menit sebesar 78%-90% dan < 30 menit atau > 60menit sebesar 12,0-29,3%^{2,3}. Berdasarkan rekomendasi IDSA (*Infection Disease Society of America*)¹⁸, pemberian antibiotik profilaksis sebaiknya diberikan pada rentang 30-60 menit sebelum insisi dan diberikan dengan interval yang sesuai dengan waktu paruhnya¹⁸. Pemberian antibiotik profilaksis yang terlalu dini (<30 menit) akan menurunkan konsentrasi efektif antibiotik dalam jaringan dan meningkatkan risiko ILO¹⁶.

Pada penelitian ini sejumlah 9 kasus bedah obstetri dengan KPD durasi ≤ 8 jam dibandingkan > 8 jam pada kelompok *cefazolin* vs *ceftriaxone* yaitu 100% vs 0 % dan 50% vs 50 % serta probabilitas insidensi ILO dengan KPD > 8 jam dibandingkan < 8 jam adalah 0,09 kali ($p=0,03$). Sebuah studi yang di lakukan terhadap 447 di RS Qatar, kasus prosedur *C-Section* dengan KPD ≤ 8 jam dibandingkan > 8 jam dengan proporsi kejadian sebesar 47,7 % vs 45,9 % dan 9,3 % vs 5,6% serta probabilitas insidensi ILO > 8 jam sebesar 0,3 kali dibandingkan ≤ 8 jam²¹. Faktor yang paling sering dikaitkan dengan morbiditas infeksius pada persalinan dengan bedah *C-section* adalah persalinan yang lama dengan ketuban pecah dini (KPD). Persalinan dengan KPD > 8 jam adalah persalinan dengan risiko tinggi^{16,21}. KPD adalah pecahnya membran korioamniotik utuh yang berfungsi sebagai pelindung melawan infeksi bakteri saat kontraksi selama persalinan. Pecahnya membran membuat permukaan rahim terkontaminasi bakteri¹⁶. Kejadian KPD pada prosedur obstetri dengan durasi lebih dari 8 jam meningkatkan risiko endometriosis yang akan mengakibatkan terjadinya ILO¹⁶.

Pada penelitian, sebesar 16 pasien (19,51%) menjalani perawatan *post operasi* > 5 hari dan sisanya menjalani perawatan *post operasi* < 5 hari. Probabilitas Insidensi ILO pada pasien yang menjalani perawatan > 5 hari pada penelitian ini sebesar 12,6 kali dibandingkan < 5 hari. sebuah studi di RS India sebanyak 1173 pasien bedah obsgin dengan durasi rawat inap 7-14 hari yaitu 36,10% dengan insidensi ILO sebesar 9,6 % (RR: 2,34; $p=0,001$; 95%CI:1.43-3,82) dan durasi rawat > 14 hari yaitu 7,3 % dengan insidensi ILO sebesar 25,5% (RR:7,51; $p=0,003$; 95%CI:4,07-13,84)⁴. Durasi rawat inap yang lama akan meningkatkan risiko kontaminasi bakteri dan menurunkan daya tahan tubuh sehingga pasien lebih mudah terkena ILO⁴.

Luaran klinis *cefazolin* dibandingkan *ceftriaxone*

Kriteria infeksi yang digunakan pada penelitian ini berupa kejadian ILO. *Center for Disease Control* (CDC)¹ menyatakan bahwa infeksi luka operasi ditandai dengan panas, kemerahan, nyeri dan pembengkakan, drainase purulen dari insisi superfisial, tanda-tanda sistemik demam atau peningkatan jumlah leukosit, serta didapatkan organisme yang terisolasi dari kultur yang diperoleh dari jaringan atau cairan insisi superfisial. Infeksi luka operasi ditegakkan bila didapatkan minimal satu dari gejala tersebut¹.

Pengamatan terhadap ILO yang ditemukan pada saat kontrol di poli kandungan ditemukan adanya darah di sekitar kulit area pembedahan namun darah tidak ditemukan di area *hecting* (jahitan). Insidensi ILO pada pasien bedah obstetri dan ginekologi di RSUD dr. Dradjat Prawiranegara Serang periode bulan Januari - Juni 2020 disajikan pada Tabel III. Dalam penelitian ini, tidak terdapat perbedaan secara signifikan antara *cefazolin* dan *ceftriaxone* terhadap kejadian ILO (12,2% vs 9,8%) (RR= 0,89; $p=0,724$; 95%CI: 0,193-3,133). Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya dimana *cefazolin single dose* pre operasi mempunyai efektivitas yang sama dalam mencegah ILO

Tabel III. Insidensi ILO pada Pasien Bedah Obstetri dan Ginekologi di RSUD dr.Dradjat Prawiranegara Serang periode bulan Januari-Juni 2020

Kelompok	ILO		P *	RR
	Tidak ILO n (%)	ILO n (%)		95% CI
<i>Cefazolin</i>	36(87,8%)	5(12,2%)	0,724	0,89 (0,193-3,133)
<i>Ceftriaxone</i>	37(90,2%)	4(9,8%)		

dibandingkan dengan antibiotik golongan beta laktam seperti *ceftriaxone* dan *amoxicillin clavulanate* pada pasien bedah obsgin^{11,12}. Pada bedah ginekologi Insidensi ILO pada kelompok *cefazolin* dibandingkan *amoxicillin clavulanate* yaitu 0 % vs 5,5 % ($p=1,0$) sedangkan kelompok *cefazolin* dibandingkan *ceftriaxone* yaitu 3,8 % vs 1,9 % ($p=0,32$)^{12,11} insidensi ILO pada prosedur bedah C-section kelompok *cefazolin* vs *amoxicillin clavulanate* sebesar 2,9 % vs 2 % ($p=0,82$)¹².

Ceftriaxone sebagai antibiotik profilaksis pada bedah obsgin tidak tepat karena kurang aktif terhadap *Staphylococci* dibandingkan dengan *cefazolin* yang memiliki aktivitas lebih baik terhadap mikroorganisme yang sering diisolasi pada luka operasi dan penggunaan *ceftriaxone* untuk profilaksis mendorong munculnya organisme resisten⁶. *Cefazolin* menjadi pilihan antibiotik profilaksis bedah di banyak prosedur karena profilnya yang menguntungkan, biaya yang rendah dan aktivitas target terhadap mikroorganisme yang biasa ditemui selama prosedur pembedahan⁹. *Cefazolin* lebih efektif dibanding dengan *teicoplanin* karena efektif terhadap *Staphylococcus aureus* yang paling sering diisolasi pada luka yang terinfeksi²².

Penggunaan *cephalosporin* generasi pertama (*cefazolin*) sebagai profilaksis bedah obsgin telah di rekomendasikan oleh Kementerian Kesehatan RI²⁰ dan Persatuan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI)²³ berdasarkan kemanjurannya, spektrum aktivitasnya terhadap bakteri penyebab ILO^{20,23}. Pilihan antibiotik selain *cefazolin* apabila pasien mengalami alergi terhadap golongan *cephalosporin* adalah golongan *penicillin* spektrum luas seperti amoksisilin-sulbaktam dan apabila

dicurigai pada kasus tertentu adanya bakteri anaerob bisa dikombinasikan dengan metronidazol^{20,23}

Luaran keamanan *cefazolin* dibandingkan *ceftriaxone*

Parameter luaran keamanan pada penelitian ini adalah kejadian efek samping setelah pemberian antibiotik sebelum operasi. Pada penelitian ini kedua antibiotik dilarutkan dalam *aqua* pro injeksi 5-10 mL dan diinjeksikan pada pasien dengan kecepatan < 5 menit secara IV *push* (IVP) dan IV *piggyback* (IVPB). Rute pemberian pada kedua kelompok uji disajikan pada tabel IV. Sebanyak 4 subyek (9,8%) dari kelompok *cefazolin* dengan rute pemberian IVP dan 12 subyek (29,3%) pada kelompok *ceftriaxone* mengalami efek samping. Total insidensi efek samping pada rute pemberian antibiotik secara IVP sebesar 16 subyek dan tidak terdapat efek samping pada rute pemberian secara IVPB. Insidensi efek samping pada kedua kelompok terapi disajikan pada tabel IV.

Manifestasi klinis insidensi efek samping pada penelitian ini sebanyak 4 subyek dari kelompok *cefazolin* dengan dosis 1-2 gram mengalami efek samping mual, muntah serta tidak ditemukan keluhan flebitis. Sebanyak 12 subyek pada kelompok *ceftriaxone* dengan dosis 1-2 gram ditemukan efek samping berupa kejadian mual, muntah serta keluhan flebitis. Dari 12 subyek pada kelompok *ceftriaxone* yang mengalami efek samping mual muntah terdapat 8 subyek (66,67%) diantaranya mengeluhkan flebitis. Manifestasi klinik insidensi efek samping pada dua kelompok uji disajikan pada tabel V.

Tabel IV. Insidensi Efek Samping *Cefazolin* Dan *Ceftriaxone* pada Pasien Bedah Obstetri Dan Ginekologi Periode Januari – Juni 2020 Di RSUD Dr. Dradjat Prawiranegara Serang

Variabel	Efek Samping		P	RR 95% CI
	Tidak Ada	Ada		
Antibiotik				
<i>Cefazolin</i>	37 (90.2%)	4 (9.8%)	0,033	0,33 (0,076 – 0,895)
<i>Ceftriaxone</i>	29 (70.7%)	12 (29.3%)		
Rute Pemberian				
i.v. Push < 5 menit	0 (0%)	16 (100%)	0,000	–
i.v. Piggyback > 5 menit	66 (100%)	0 (0%)		
Dosis				
1 gr	9 (75%)	3 (25%)	0,605	1,03 (0,347 – 6,160)
2 gr	57 (81,4%)	13 (18,6%)		

Tabel V. Manifestasi Klinis Insidensi Efek Samping *Cefazolin* dan *Ceftriaxone* pada Pasien Bedah Obstetri dan Ginekologi Periode Januari – Juni 2020 Di RSUD dr. Dradjat Prawiranegara Serang

Antibiotik	Manifestasi Klinis	n %
		n = 4
<i>Cefazolin</i> 1 -2 gr	Mual muntah	4 (100%)
		n = 12
<i>Ceftriaxone</i> 1-2 gr	Mual muntah	4 (33,3%)
<i>Ceftriaxone</i> 1 -2 gr	Mual muntah dan flebitis	8 (66,67%)

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa insidensi efek samping yang terjadi pada kedua kelompok terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,003$) dengan probabilitas insidensi efek samping *ceftriaxone* sebesar 0,33 kali dibandingkan *cefazolin*. *Cefazolin* memiliki tingkat keamanan yang lebih baik dibanding *ceftriaxone* dengan jumlah insidensi efek samping sebesar 9,8% vs 29,3%.

Sejalan dengan penelitian ini, penelitian yang dilakukan oleh Mars dkk²⁴ dengan tujuan membandingkan keamanan beta laktam secara IVP sebagai alternatif dikarenakan kekurangan persediaan pelarut volume kecil seperti kemasan *piggyback* (50-100 mL) di rumah sakit, sebanyak total 1000 pasien, 10 (1%) mengalami efek samping flebitis dan eosinofilia karena pemberian *ceftriaxone* secara IVP dengan durasi < 5 menit²⁴. Sebanyak 6 pasien mengalami efek

samping yang spesifik terkait pemberian *ceftriaxone* 2 gram secara IVP dengan kecepatan < 5 menit dikaitkan dengan palpitasi, takikardia dan flebitis grade 2²⁵. *Ceftriaxone* secara IVP dengan kecepatan 2 - 4 menit juga telah dilaporkan terjadinya peningkatan pseudolitiasis bilier pada anak dan pembentukan endapan kalsium pada pemberian bersama dengan larutan yang mengandung kalsium menyebabkan kardiopulmoner yang mengancam jiwa²⁶. Studi retrospektif yang menganalisis 113 kasus *adverse drug reaction* dengan melibatkan 17 jenis antibiotik beta laktam secara IVP diantaranya proporsi *ceftriaxone* 32 pasien (28,3 %) dan *cefazolin* 7 pasien (6,19%). Manifestasi klinis yang dilaporkan berupa kerusakan kulit (flebitis, edema, rash dan pruritis) 62,83 %, aritmia 13,27 % dan digestive system (*nausea, vomiting, diare*) 7,96 %²⁷.

Ceftriaxone di laporkan dominan menyebabkan efek samping flebitis, kerusakan sistem saraf dan sistem gastrointestinal, namun proporsi *ceftriaxone* tidak disebutkan secara rinci²⁷. Keamanan penggunaan *cefazolin* secara IVP dan IVPB didukung dalam studi observasional prospektif yang terdiri dari 240 subyek dewasa dengan prosedur bedah ortopedi, tidak ada perbedaan dalam tingkat flebitis pada subyek yang menerima *cefazolin* IVPB lebih dari 30 menit dibandingkan dengan IVP selama 3 - 5 menit (3,4% vs 3,3%; $p>0,05$)²⁸. *Cefazolin* sebagai antibiotik profilaksis yang direkomendasikan di sebagian besar prosedur pembedahan memiliki keamanan lebih baik dengan jumlah kejadian flebitis dan *adverse event* lainnya lebih rendah dibandingkan *ceftriaxone*, *ceftazidim* dan *cefepime* ($p=0,007$)²⁴.

Pemberian antibiotik golongan *cephalosporin* secara IV *push* yang disetujui *food and drug administration* (FDA) diantaranya adalah *cefazolin*, *cefotaxime*, *cefotetan*, *ceftazidime* dan *cefuroxime*. Meskipun *ceftriaxone* dan *cefepime* tidak disetujui pada rute pemberian secara IV *push* namun dengan rute tersebut masih dapat diberikan^{25,29}. Untuk kebanyakan prosedur pembedahan, *cefazolin* adalah obat pilihan sebagai profilaksis bedah karena merupakan agen antimikroba yang paling banyak dipelajari dengan kemanjuran yang telah terbukti, keamanan yang memadai, dan biaya yang rendah¹⁶. Profil farmakokinetik *cefazolin* memungkinkan durasi tindakan bedah yang diinginkan dan memiliki spektrum aktivitas melawan organisme yang biasa ditemui dalam pembedahan¹⁶.

Dari banyak faktor yang menyebabkan flebitis, osmolaritas dan kecepatan rute pemberian berpengaruh terhadap *adverse event*. Pemberian obat dengan osmolaritas > 900 mOsm/L melalui vena perifer dianggap menempatkan pasien pada risiko lebih tinggi untuk terjadinya flebitis²⁴, namun penelitian Gandhi dan Elshaboury³⁰ yang melakukan pengujian osmolaritas dari berbagai beta laktam yang dilarutkan dalam 10 mL natrium klorida 0,9 % didapatkan konsentrasi

ceftriaxone 1 gram dalam 10 mL NaCl 0,9% adalah 658 mOsm/L dan *cefepime* 1 gram dalam 10 mL NaCl 0,9% adalah 1.040 mOsm/L, meskipun *cefepime* memiliki osmolaritas yang tinggi namun pada konsentrasi ini flebitis tidak terjadi dan menyimpulkan bahwasanya durasi < 5 menit yang menyebabkan terjadinya efek samping³⁰. Penggunaan *ceftriaxone* yang luas secara klinis, efek samping yang terjadi juga secara bertahap meningkat²⁷. *Ceftriaxone* adalah golongan sefalosporin yang tidak memiliki imunogenitas dan tidak menyebabkan alergi, tetapi pengotor polimernya yang tinggi merupakan alergen utama²⁷. Polimer yang tinggi terdegradasi didalam tubuh dan bereaksi secara permanen dengan protein, peptida dan pembawa makromolekul lainnya di dalam tubuh sehingga terjadi reaksi antigen-antibodi yang menyebabkan flebitis dibandingkan sefalosporin lainnya²⁷.

Data mengenai efektivitas dan keamanan *ceftriaxone* dibandingkan *cefazolin* dalam penelitian ini dapat membantu klinisi dalam memilih antibiotik profilaksis sesuai panduan. Data tersebut sangat diperlukan untuk meningkatkan kualitas dari suatu prosedur pembedahan, mencegah ILO dan mencegah resistensi antibiotik. Data ini juga membantu Apoteker dalam melakukan evaluasi penggunaan obat sesuai dengan Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit yang telah diatur dalam Permenkes RI Nomor 72 Tahun 2016³¹. Namun demikian penelitian ini memiliki kelemahan yaitu monitoring efek samping obat pada kedua kelompok antibiotik tidak menggunakan algoritma naranjo sehingga menimbulkan interpretasi yang berbeda antara apoteker klinis dan perawat bangsal bedah dalam penilaian kondisi klinis serta keluhan pasien terkait efek samping obat.

KESIMPULAN

Cefazolin memiliki efektivitas yang sama dengan *ceftriaxone* sebagai antibiotik profilaksis dalam mencegah kejadian ILO. *Cefazolin* juga memiliki keamanan yang lebih

baik dibandingkan *ceftriaxone*. Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi klinisi bedah obsgin dalam menggunakan antibiotik profilaksis secara rasional untuk mencegah timbulnya resistensi dalam praktik rutin di rumah sakit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Torres B, I S, Umscheid craig. A. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152(8):784-791.
2. Chairani F, Puspitasari I, Asdie RH. Insidensi dan Faktor Risiko Infeksi Luka Operasi pada Bedah Obstetri dan Ginekologi di Rumah Sakit. *J Manaj dan Pelayanan Farm Univ Gajah Mada.* 2019;9(4):274-283
<https://jurnal.ugm.ac.id/jmpf/article/view/48024>.
3. Sumarningsih P, Yasin MN, Asdie HR. Effect of Risk Factors on the Occurrence of SSI in Patients with Obstetrics and Gynecology Surgery at Dr. RSUP Sardjito Yogyakarta. *Maj farmasetik.* 2020;16(1):43-49.
4. Pathak A, Mahadik K, Swami MB, et al. Incidence And Risk Factors For Surgical Site Infections In Obstetric And Gynecological Surgeries From A Teaching Hospital In Rural India. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6:1-8.
5. Oh AL, Goh LM, Abdullah N, et al. Original Article Antibiotic usage in surgical prophylaxis: a prospective surveillance of surgical wards at a tertiary hospital in Malaysia. *J infect Ctries.* 2014;8.
6. Alfouzan W, Fadhli M, Abdo N, Alali W, Dhar R. Surgical site infection following cesarean section in a general hospital in Kuwait: trends and risk factors. *Epidemiol Infect.* 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597580/>
7. Baron S, Jouy E, Larvor E, Eono F, Bougeard S. Impact of Third-Generation-Cephalosporin Administration in Hatcheries on Fecal *Escherichia coli* Antimicrobial Resistance in. 2014;58(9):5428-5434. <https://aac.asm.org/content/58/9/5428>
8. PPRA. Pedoman Penggunaan Antimikroba Profilaksis dan Terapi. In: *RSUD Dr. Dradjat Prawiranegara Serang.* ; 2018.
9. Hussain Z, Curtain C, Mirkazemi C, Gadd K, Peterson GM, Zaidi STR. Prophylactic Cefazolin Dosing and Surgical Site Infections: Does the Dose Matter in Obese Patients? *Obes Surg.* 2019;29 (1):159-165. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267229/>
10. Pop-vicas A, Mls SJ, Safdar N. Cefazolin as surgical antimicrobial prophylaxis in hysterectomy : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018:1-8.
11. Phoolcharoen N, Nilgate S, Rattanapuntamanee O. A randomized controlled trial comparing ceftriaxone with cefazolin for antibiotic prophylaxis in abdominal hysterectomy. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;119(1):11-13.
12. Jyothi S, M VN, Pratap K, Asha K. Antibiotic prophylaxis for hysterectomy and cesarean section: Amoxicillin-clavulanic acid versus cefazolin. *J Obs Gynecol India.* 2010;60(5):419-423. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3394618/>
13. James D, Steer P, Weiner C, Crowther C. Studies: A Reference Table for Clinicians To the Editor: In Reply: *ACOG Pract Bull Clin Manag Guidel Obstet.* 2010:868. https://journals.lww.com/greenjournal/Citation/2010/04000/Pregnancy_and_Laboratory_Studies__A_Reference.35.aspx

14. Sastroasmoro Sudigdo, Ismael Sofyan. Dalam : Sastroasmoro, Sudigdo dan. In: *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis.*; 2011:384-385. <https://opac.perpusnas.go.id/DetailOpa.c.aspx?id=1111569>
15. Dahlan S. . Besar Sampel dan Cara Pengambilan sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan seri 2 edisi 4. In: *Besar Sampel Dan Cara Pengambilan Sampel Dalam Penelitian Kedokteran Dan Kesehatan.*; 2016:105. <https://opac.perpusnas.go.id/DetailOpa.c.aspx?id=699349>
16. Bratzler DW, Delinger P., Olsen KM, Peri TM. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *ASHP Rep.* 2013;70:195-283.
17. Shenoy D, Nalluri K, Manasa C, Reddy P, Srinivasan R. Journal of Drug Delivery and Therapeutics A study on evaluation of risk factors and antimicrobial prophylaxis in the prevention of surgical site infection. *J Drug Deliv Ther.* 2019;9:159-166. <http://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/2477>
18. Anderson JD, Sexton JD. Antimicrobial prophylaxis for prevention of surgical site infection in adults. *Up to Date.* 2018;1-35:90. <https://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-prophylaxis-for-prevention-of-surgical-site-infection-in-adults>
19. Mamo T, Abebe TW, Chichiabellu TY, Anjulo AA. Risk factors for surgical site infections in obstetrics : a retrospective study in an Ethiopian referral hospital. *Patient Saf Surg.* 2017;11:24:1-9.
20. Kemenkes RI. Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 2406/Menkes/Per/XII/2011. <http://iai.id/library/pelayanan/permenkes-no-2406-thn-2016-ttg-pedoman-umum-penggunaan-antibiotik>
21. AL Jama EF. Risk factors for wound infection after lower segment cesarean section. *Qatar Med J.* 2012;2012(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25003037/>
22. Allen J, David M, Veerman JL. Systematic review of the cost-effectiveness of preoperative antibiotic prophylaxis in reducing surgical-site infection. *BJS Open.* 2018;(Cdc).
23. POGI. Perkumpulan Obstetri Dan Ginekologi Indonesia Indonesian Society Of Obstetrics And Gynecology. *Perkumpulan Obstet Ginekol Indones.* 2013. <https://pogi.or.id/publish/>
24. Marsh K, Ahmed N, Decano A, Pung S, Jie X. Safety of intravenous push administration of beta-lactams within a healthcare system. *Am J Heal Pharm.* 2020;77(9):8-11.
25. Spencer S, Ipema H, Hartke P, et al. Intravenous Push Administration of Antibiotics : Literature and Considerations. *SAGE.* 2018;53 (3)(Mc 886).
26. Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous Ceftriaxone and Calcium in the Neonate : Assessing the Risk for Cardiopulmonary. *J Pediatr.* 2020;123(4).
27. Lu J, Cai C, GU Y, Tang Y. Analysis On 113 Cases Of Adverse Reactions Caused By B-Lactam Antibiotics. *Tradit Complement Altern Med.* 2013;10:83-87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3794396/>
28. Biggar C, Nichols C. Comparison of Postinfusion Phlebitis in Intravenous Push Versus Intravenous Piggyback Cefazolin. *Art Sci Infus Nurs Art Sci Infus Nurs.* 2012:384-388.
29. Mclaughlin JM, Scott RA, Koenig SL, Mueller SW. Intravenous Push Cephalosporin Antibiotics in the Emergency Department. *Adv J.* 2017;39(4):295-299.
30. Gandhi R., Elshaboury SN. I.V. push administration of medications reconstituted with 0.9% sodium chloride injection. *Am J Heal Pharm.* 2018;75(12):851-852.

31. Kemenkes RI. Standar pelayanan kefarmasian di Rumah sakit Peraturan menteri kesehatan RI no 72 tahun 2016. *Standar pelayanan kefarmasian di Rumah sakit*. 2016; (72): 2016. <https://peraturan.bpk.go.id/Home/Details/114491/permenkes-no-72-tahun-2016>