

Analisis Efektivitas Biaya Seftriakson sebagai Antibiotik Profilaksis Pada Seksio Sesarea: Dosis Tunggal Versus Dosis Berulang

(Cost-Effective Analysis of Ceftriaxone as Prophylactic Antibiotic in Caesarean Section: Single Dose Versus Multiple Dose)

BAYU PERTIWI^{1,2}, HESTY UTAMI RAMADANIATI^{2*}, PRIH SARNIANTO², DWIRANI AMELIA³

¹Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta Selatan, Jakarta, 12640, Indonesia

²Instalasi Farmasi, Rumah Sakit Budi Kemuliaan, Jakarta Pusat, Jakarta, 10110, Indonesia

³Departemen Obstetri dan Ginekologi, Rumah Sakit Budi Kemuliaan, Jakarta Pusat, Jakarta, 10110 Indonesia

Diterima 6 Mei 2021, Disetujui 22 Maret 2022

Abstrak: Panduan klinik merekomendasikan antibiotik profilaksis dosis tunggal 30-60 menit sebelum bedah sesar, tetapi praktek di rumah sakit menunjukkan deviasi dalam implementasinya. Penelitian ini bertujuan menganalisis efektivitas biaya penggunaan antibiotik profilaksis dosis tunggal versus dosis berulang pada bedah sesar. Penelitian retrospektif observasional dengan desain potong lintang melibatkan subyek penelitian wanita hamil yang menjalani bedah sesar yang menerima seftriakson dosis tunggal sebelum pembedahan (kelompok 1) ataupun yang mendapatkan seftriakson sebelum pembedahan dan diperpanjang selama perawatan (kelompok 2). Biaya yang digunakan adalah biaya medis langsung perspektif rumah sakit dan parameter efektivitas kejadian infeksi daerah operasi (IDO). Uji *Chi-Square* digunakan untuk membandingkan IDO antara kedua kelompok. Sejumlah 806 pasien (kelompok 1) dan 250 pasien (kelompok 2) memenuhi kriteria inklusi. Analisis biaya total tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan (sekitar Rp 13.000.000/pasien) antara kedua kelompok, tetapi analisis komponen biaya menunjukkan biaya antibiotik pasien dengan dosis berulang signifikan lebih mahal ($p=0,000$). Pada kelompok 1 terjadi IDO 1,2% dan 0,8% pada kelompok 2 ($p=0,742$). Perhitungan rasio inkremental efektivitas biaya menunjukkan dibutuhkan tambahan biaya Rp 3.278.000 untuk setiap IDO yang dapat dihindari menggunakan seftriakson profilaksis dosis berulang. Penelitian ini menyimpulkan pemberian antibiotik profilaksis dosis tunggal sebelum bedah sesar menunjukkan efektivitas biaya yang sebanding dibandingkan antibiotik profilaksis dosis berulang.

Kata kunci: Antibiotik profilaksis, biaya medis, infeksi daerah operasi, seftriakson, seksio sesarea

Abstract: The provision of single-dose prophylactic antibiotics within 30 to 60 minutes before caesarean has been highly recommended, yet its implementation in hospitals varies considerably. This research aimed to analyze the cost-effectiveness of prophylactic antibiotics given a single dose versus multiple doses during caesarean section surgery. A retrospective observational study with a cross-sectional design involved pregnant women undergoing caesarean section and receiving a ceftriaxone single dose before surgery (Group 1) versus those receiving multiple ceftriaxone doses (Group 2). The study calculated direct medical costs (hospital perspective), with surgical site infection (SSI) as the effectiveness parameter. The chi-square test was used to compare SSI between the two groups. There were 806 patients (group 1) and A total of 250 patients (Group 2) met the inclusion criteria. Analysis of total cost revealed no significant difference between both groups (approximately IDR 13,000,000/patient), yet patients receiving prolonged Ceftriaxone were associated with significantly higher antibiotic costs ($p=0.000$). The study documented 1.2% SSI in Group 1 and 0.8% in Group 2 ($p=0.742$). Calculation of the incremental cost-effectiveness ratio found that an extra IDR 3,278,000 was needed to provide additional success to prevent SSI by administering multiple doses of ceftriaxone. In conclusion, a single dose prophylactic antibiotic provides comparable efficacy to a multiple-dose regimen, but at a lower cost.

Keywords: Caesarean section, ceftriaxone, prophylactic antibiotic, surgical site infection

*Penulis korespondensi

e-mail: hesty.utami@univpancasila.ac.id

PENDAHULUAN

BEDAH sesar termasuk pembedahan yang paling sering dilakukan dibandingkan prosedur operasi lainnya. Prevalensi sesar menunjukkan tren peningkatan baik di negara maju maupun negara berkembang. Data dari *Organisation for Economic Cooperation and Development* menunjukkan adanya peningkatan prevalensi bedah sesar. Pada tahun 2000 tercatat sekitar 20% wanita hamil di negara maju menjalani bedah sesar dan persentase ini meningkat menjadi 28% di tahun 2017^(1,2). Peningkatan presentase bedah sesar tidak hanya terjadi di negara maju, tetapi juga di negara berkembang. Sebuah studi prevalensi bedah sesar yang melibatkan sembilan negara berkembang di Asia Selatan dan Asia Tenggara melaporkan prevalensi bedah sesar di sebagian besar negara berada di atas ambang persentase bedah sesar yang direkomendasikan *World Health Organization* (WHO) pada rentang 10-15% dimana persentase tertinggi dijumpai di Malawi (39,07%) diikuti oleh India (23,64%), Bangladesh (21,82%), Vietnam (21,72%), Pakistan (17,75%) dan Indonesia (17,25%)^(2,3).

Bedah sesar merupakan prosedur pembedahan dimana persalinan terjadi melalui insisi pada bagian abdomen dan uterus. Prosedur ini diindikasikan pada kondisi tertentu dimana persalinan per vaginam tidak memungkinkan dilakukan misalnya adanya kelainan seperti plasenta previa, presentasi atau letak abnormal pada janin, serta indikasi-indikasi yang lain. Persalinan dengan bedah sesar juga dilakukan ketika terdapat risiko yang dapat membahayakan nyawa ibu ataupun janin. Selain indikasi medis, berbagai faktor demografi dan perubahan karakteristik sosioekonomi juga menjadi determinan meningkatnya pemilihan bedah sesar sebagai metode persalinan⁽³⁾. Meskipun bedah sesar termasuk prosedur pembedahan yang relatif aman, prosedur persalinan sesar dapat menimbulkan berbagai komplikasi paska operasi jika dibandingkan dengan persalinan per vaginam. Risiko morbiditas paska operasi yang dapat terjadi antara lain kejadian infeksi daerah operasi (IDO), endometritis dan infeksi saluran kemih. IDO adalah bagian dari HAI (*hospital acquired infection*), yaitu infeksi yang diperoleh pasien selama mendapat perawatan di rumah sakit⁽⁴⁾. IDO merupakan infeksi yang terjadi karena adanya prosedur pembedahan yang terjadi pada daerah insisi atau jaringan sekitarnya dalam kurun waktu 30 hari setelah pembedahan. Menurut *Center for Disease Control and Prevention* di Amerika Serikat terdapat 3 jenis IDO yaitu infeksi superfisial, infeksi insisi dalam dan infeksi yang melibatkan organ atau rongga tubuh⁽⁵⁾. IDO adalah kejadian terbanyak kedua dari HAI, yang menyebabkan peningkatan

biaya perawatan, kejadian re-admisi, lama perawatan dan kematian pasien, dan sebanyak 40-6% kejadian infeksi ini bisa dicegah. Selain resiko komplikasi paska operasi, isu utama lainnya terkait bedah sesar adalah meningkatnya resiko resistensi bakteri karena penggunaan antibiotik profilaksis yang tidak rasional, efek samping obat dan meningkatnya biaya perawatan yang disebabkan adanya tindakan operasi dan durasi hospitalisasi yang diperpanjang⁽⁶⁾.

Penggunaan antibiotik profilaksis pada bedah sesar merupakan salah satu prosedur yang sangat dianjurkan oleh berbagai panduan klinik baik level internasional maupun nasional. Tujuan penggunaan antibiotik profilaksis adalah mencegah infeksi dan bukan untuk menyembuhkan penyakit sehingga pemberiannya sebelum adanya potensi paparan bakteri dan biasanya diberikan dalam durasi yang singkat. Waktu pemberian menjadi krusial pada pemberian antibiotik profilaksis untuk memastikan konsentrasi terapeutik antibiotik dalam darah tercapai pada saat kontaminasi bakteri terjadi selama prosedur pembedahan^(7,8). Berbagai literatur menunjukkan efektivitas antibiotik profilaksis dosis tunggal sebelum pembedahan dalam menurunkan IDO dan komplikasi paska operasi pada pasien yang menjalani bedah sesar^(9,10). Akan tetapi, kenyataan di lapangan menunjukkan penggunaan antibiotik profilaksis yang tidak sesuai dengan panduan klinik khususnya terkait regimen antibiotik profilaksis. Pada seksio sesarea yang termasuk bedah bersih, antibiotik profilaksis dianjurkan diberikan dalam kurun waktu 30-60 menit sebelum pembedahan^(5,11,12). Akan tetapi, praktek di rumah sakit menunjukkan pemberian antibiotik profilaksis diberikan dengan regimen dosis berulang setelah pembedahan dan dilanjutkan selama perawatan di rumah sakit meskipun pasien tidak menunjukkan adanya indikasi infeksi. Penggunaan antibiotik profilaksis dengan dosis berulang pada pasien bedah sesar memerlukan asesmen untuk menilai aspek efektivitas dan efisiensi penggunaan antibiotik profilaksis tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas biaya penggunaan antibiotik profilaksis yang diberikan dengan dosis tunggal dibandingkan dosis berulang pada pasien yang menjalani bedah sesar.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien yang menjalani bedah sesar periode Januari – Desember 2018.

METODE. Desain Penelitian dan Kriteria Inklusi Pasien. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang

untuk membandingkan efektivitas dan biaya penggunaan antibiotik profilaksis seftriakson dosis tunggal *versus* penggunaan antibiotik profilaksis seftriakson dosis berulang. Penelitian dilakukan di sebuah rumah sakit swasta dengan kapasitas 147 tempat tidur yang berlokasi di Jakarta Pusat. Rumah sakit tersebut mempunyai layanan unggulan di bidang kesehatan reproduksi. Panduan Praktik Klinik (PPK) di rumah sakit menetapkan pemberian antibiotik profilaksis seftriakson dengan dosis tunggal 2 gr intravena (IV) 30-60 menit sebelum bedah sesar. PPK juga tidak menyebutkan adanya pemberian antibiotik profilaksis setelah bedah sesar. Akan tetapi, beberapa klinisi tidak mengikuti ketentuan antibiotik profilaksis yang tertera pada PPK rumah sakit. Menurut PPK rumah sakit, antibiotik profilaksis seftriakson IV tidak hanya diberikan sebelum pembedahan tapi juga diberikan dosis berulang seftriakson 2 g IV dengan pemberian pertamasatu kali dalam kurun waktu 24 jam paska bedah dan dilanjutkan dengan amoksisilin per oral 500 mg setiap 8 jam selama tiga hari meskipun tidak ada indikasi infeksi.

Kriteria inklusi: pasien bedah sesar yang di rawat inap di rumah sakit studi periode Januari - Desember 2018 yang menerima seftriakson sebagai antibiotik profilaksis bedah sesar baik diberikan dengan dosis tunggal maupun dosis berulang dan pasien dengan skema pembayaran melalui asuransi BPJS (Badan Penyelenggara Jaminan Sosial). Pasien rujukan dari rumah sakit lain yang sudah menerima antibiotik sebelum dirujuk, pasien yang telah menggunakan antibiotik dengan indikasi infeksi sebelum pembedahan dan pasien dengan data (rekam medis dan transaksi keuangan) yang tidak lengkap dieksklusi sebagai sampel penelitian. Teknik sampling yang digunakan adalah total sampling semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

Instrumen Penelitian dan Pengumpulan

Data. Parameter efektivitas yang digunakan adalah persentase kejadian infeksi daerah operasi/IDO. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dengan melakukan penelusuran rekam medis pasien, catatan penggunaan obat dan bukti transaksi keuangan sebagai data sekunder. Data yang dikumpulkan antara lain data demografi dan klinis pasien (usia, tingkat pendidikan, usia gestasi, gravida/jumlah kehamilan, lama rawat, kejadian IDO), data pengobatan pasien serta data transaksi keuangan. Biaya yang dianalisis adalah biaya medis langsung dengan perspektif rumah sakit. Komponen biaya medis langsung meliputi biaya obat, alat kesehatan, bahan medis habis pakai, jasa dokter dan operator, kamar, akomodasi dan administrasi. Kejadian IDO didefinisikan sebagai adanya infeksi di daerah operasi sesar yang

diobservasi pada hari ke-3, ke-7 (kontrol pertama kali setelah keluar rumah sakit) dan ke-30 (monitoring terakhir jika ada keluhan pada kontrol pertama) paska bedah sesar, dan adanya kejadian infeksi tersebut didokumentasikan di rekam medis oleh dokter ahli kebidanan yang merawat pasien.

Analisis Data. Uji *Chi-Square* digunakan untuk membandingkan data demografi dan klinis, dan kejadian IDO antara kelompok pasien yang menerima antibiotik profilaksis dosis tunggal versus dosis berulang. Uji *Mann-Whitney* digunakan untuk membandingkan rata-rata komponen biaya medis langsung antara kedua kelompok studi. Analisis statistik dilakukan menggunakan SPSS IBM versi 23 dan nilai $p < 0,05$ ditetapkan sebagai batas signifikansi. Analisis farmakoeкономи dilakukan dengan perhitungan rasio efektivitas biaya dan rasio inkremental efektivitas biaya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama periode penelitian terdapat 860 pasien yang mendapatkan seftriakson IV dosis tunggal sebagai antibiotik profilaksis sebelum pembedahan (kelompok 1) dan 250 pasien dikategorikan kelompok 2 yang diberikan seftriakson IV dosis berulang setelah pembedahan (seftriakson IV satu kali pemberian dalam kurun waktu 24 jam setelah bedah dan dilanjutkan dengan amoksisilin melalui rute oral). Karakteristik demografi dan klinis pasien antara kedua kelompok ditunjukkan pada Tabel 1. Pada Tabel 1 terlihat lebih dari 70% pasien pada kedua kelompok berusia antara 20-35 tahun yang merupakan periode reproduktif terbaik. Jika dilihat dari aspek pendidikan, lebih dari seperempat pasien merupakan tamatan sekolah menengah atas sebagai jenjang pendidikan tertinggi. Akan tetapi, sekitar 45% data pendidikan tidak diketahui disebabkan proses pencatatan data yang kurang komprehensif. Pada Tabel 1 juga dapat dilihat bahwa lebih dari 50% pasien berada pada kehamilan pertama maupun kedua. Usia gestasi pasien bedah sesar pada penelitian ini paling banyak pada kelompok usia kehamilan 37-41 minggu baik pada kelompok yang diberikan seftriakson profilaksis (70%) maupun pada kelompok dengan profilaksis dosis berulang (54,4%), dimana pada usia gestasi > 37 minggu bayi sudah cukup umur (aterm) untuk dilahirkan. Hampir semua pasien pada kedua kelompok tidak mempunyai penyakit penyerta kronik hipertensi maupun diabetes. Dilihat dari lama perawatan di rumah sakit, persentase pasien yang dirawat lebih dari tiga hari tercatat lebih tinggi pada kelompok pasien yang menerima seftriakson dosis berulang (38,0%) dibandingkan pasien yang hanya menerima seftriakson sebelum

Tabel 1. Data demografi dan klinis pasien.

Karakteristik Pasien	Kelompok 1 (N=806)		Kelompok 2 (N=250)		P-value	
	N	%	N	%		
Umur Pasien	<20 tahun	16	2,0%	8	3,2%	0,261
	20-35 tahun	611	75,8%	186	74,4%	
	>35 tahun	179	22,2%	56	22,4%	
Pendidikan Pasien	SD	31	3,8%	15	6,0%	0,019
	SMP	105	13,0%	20	8,0%	
	SMA	224	27,8%	70	28,0%	
	Perguruan Tinggi	87	10,8%	30	12,0%	
	Tidak Diketahui	359	44,5%	115	46,0%	
Gravida (Jumlah Kehamilan)	1-2	441	54,7%	137	54,8%	0,218
	3-4	222	27,5%	59	23,6%	
	>4	41	5,1%	13	5,2%	
	Tidak diketahui	102	12,7%	41	16,4%	
Usia Gestasi	<37 minggu	74	9,2%	51	20,4%	0,000
	37-41 minggu	564	70,0%	136	54,4%	
	>41 minggu	13	1,6%	3	1,2%	
	Tidak diketahui	155	19,2%	60	24,0%	
Penyakit Penyerta	Diabetes	6	0,7%	1	0,4%	1,000
	Hipertensi	0	0,0%	0	0,0%	
	Tidak Ada	800	99,3%	249	99,6%	
Lama rawat	>3 hari	201	24,9%	95	38,0%	0,756
	< 3 hari	605	75,1%	155	62,0%	

Keterangan:

Kelompok 1 = pasien yang menerima profilaksis seftriakson intravena (IV) dosis tunggal

Kelompok 2 = pasien yang menerima profilaksis seftriakson IV dosis berulang dan dilanjutkan amoksisilin secara oral

*Analisis statistik dilakukan dengan *Uji Chi-Square*

pembedahan (24,9%). Pemberian antibiotik berulang paska bedah sesar diasumsikan menjadi salah satu faktor yang menyebabkan perpanjangan lama rawat di rumah sakit⁽¹³⁾.

Dari Tabel 2 dapat terlihat persentase kejadian IDO yang ditemukan pada penelitian ini cukup rendah baik pada kelompok yang menerima antibiotik profilaksis dosis tunggal (1,2%) dan dosis berulang (0,8%). Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan bahwa dari pasien bedah sesar yang diberikan antibiotik profilaksis dosis tunggal sebanyak 98,8 persen di antaranya tidak mengalami IDO, sedangkan pada pemberian antibiotik profilaksis dosis berulang diperoleh hasil 99,2 persen. Perhitungan *odds ratio* (OR) menunjukkan OR dari antibiotik profilaksis dosis berulang sebesar 1,560 yang artinya pasien bedah sesar yang diberikan antibiotik profilaksis dosis berulang cenderung 1,5

kali untuk tidak mengalami IDO dibandingkan pasien yang diberikan antibiotik profilaksis dosis tunggal saja meskipun secara statistik kecenderungan ini tidak signifikan ($p=0,742$). Pemberian antibiotik profilaksis dosis berulang dalam hal ini tidak memberikan manfaat secara signifikan untuk mencegah kejadian IDO dibandingkan profilaksis yang diberikan sesuai PPK rumah sakit.

Jika dilakukan komparasi persentase IDO antara studi ini dan studi lain didapatkan hasil yang beragam. Tidak jauh berbeda dengan persentase IDO yang didokumentasikan pada studi ini, studi yang dilakukan oleh Shaheen *et al* menemukan persentase IDO yang juga cukup rendah yaitu 1% pada kelompok dosis tunggal dan persentase yang lebih tinggi (2%) pada kelompok pasien yang menerima profilaksis dengan dosis berulang⁽¹⁴⁾. Demikian juga dengan studi yang

Tabel 2. Kejadian Infeksi daerah operasi (IDO).

Kejadian IDO	Kelompok 1 (N=806)	Kelompok 2 (N=250)	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P-value
Terjadi (N, %)	10 (1,2)	2 (0,8)	1.558 (0,339-7,157)	0,742
Tidak Terjadi (N,%)	796 (98,8)	248 (99,2)		

Keterangan:

Kelompok 1 = pasien yang menerima profilaksis seftriakson intravena (IV) dosis tunggal

Kelompok 2 = pasien yang menerima profilaksis seftriakson IV dosis berulang dan dilanjutkan amoksisilin secara oral

*Analisis statistik dilakukan dengan *Uji Chi-Square*

dilakukan di sebuah rumah sakit di Jawa Timur yang menerapkan pemberian antibiotik profilaksis dosis berulang pada 328 pasien bedah sesar melaporkan kejadian IDO rendah 0,6%⁽¹⁵⁾. Adapun Nagarashi *et al* melaporkan persentase kejadian IDO yang lebih tinggi di sebuah rumah sakit di India dimana 6,7% dan 7,2% pada pasien yang menerima antibiotik profilaksis dosis tunggal dan dosis berulang secara berurutan⁽⁹⁾. Persentase IDO yang lebih tinggi juga ditemukan pada penelitian di sebuah rumah sakit di Indonesia untuk menganalisis efektivitas penggunaan dosis berulang dua sefalosporin generasi ketiga yaitu sefotaksim (13,3%) *versus* seftriakson (16,7%)⁽¹⁶⁾. Fakta menarik diungkap dalam suatu uji klinis di Tanzania yang melibatkan 500 pasien bedah sesar menunjukkan penggunaan antibiotik profilaksis dosis tunggal pre-operatif (4,8%) justru dapat menurunkan kejadian IDO dibandingkan kelompok pasien yang menerima antibiotik profilaksis yang diperpanjang paska operasi dengan prevalensi IDO 6,4% (tiga kali pemberian dalam kurun waktu 24 jam setelah bedah)⁽¹⁷⁾.

Berkorelasi dengan hasil yang ditemukan pada penelitian ini, beberapa penelitian tidak menemukan adanya perbedaan efikasi yang signifikan antara pasien bedah sesar yang diberikan dosis tunggal antibiotik profilaksis dan kelompok yang menerima dosis berulang. Pada penelitian tersebut menggunakan beberapa parameter efikasi antara lain persentase IDO, endometritis, infeksi saluran kemih, kejadian febris dan lama rawat^(9, 18-20). Hasil Suatu kajian sistematis dan meta analisis dari 16 studi di berbagai negara yang melibatkan sekitar 2695 pasien wanita yang menerima antibiotik profilaksis pada bedah sesar juga mengungkap fakta bahwa tidak ada bukti kuat yang mendukung superioritas penggunaan dosis berulang antibiotik profilaksis dibandingkan dosis tunggal dalam mencegah morbiditas terkait infeksi termasuk IDO paska bedah⁽²¹⁾. Liu *et al* dalam kajian sistematis yang melibatkan 18 uji klinis randomisasi terkendali pada sekitar 3287 wanita hamil yang menjalani bedah sesar juga menemukan perbedaan efektivitas yang tidak signifikan dalam mencegah infeksi paska bedah sesar (meliputi IDO, endometritis, infeksi

saluran kemih dan sepsis) antara kelompok pasien yang menerima antibiotik profilaksis yang diberikan dengan dosis tunggal dan pasien yang menerima antibiotik profilaksis dosis multipel setelah prosedur pembedahan. Spesifik untuk luaran klinis IDO, Liu *et al* melaporkan regimen dosis berulang menurunkan *relative risk* IDO sebesar 0,81 (*confidence interval* 0,30-2,25; $P > 0,05$)⁽²²⁾. Efektivitas antibiotik profilaksis utamanya dipengaruhi konsentrasi efektif antibiotik tersebut selama prosedur pembedahan. Seftriakson mempunyai waktu paruh sekitar 5,8-8,7 jam sehingga pemberian dosis tunggal sekitar 30-60 menit sebelum pembedahan akan memberikan konsentrasi efektif untuk penghambatan pertumbuhan bakteri nosokomial selama durasi bedah sesar selama ± 45 menit^(7,8,20).

Pada penelitian ini juga menunjukkan penyusunan PPK khususnya terkait pemilihan antibiotik profilaksis bedah yang tidak sesuai dengan bukti ilmiah baik yang berlaku internasional maupun nasional. PPK rumah sakit pada studi ini dirumuskan dengan memasukkan seftriakson sebagai antibiotik profilaksis dengan pertimbangan ketersediaan obat yang dipesan melalui katalog elektronik dan harga yang lebih ekonomis dibandingkan sefalosporin generasi pertama maupun kedua. Harga seftriakson (Rp 4280/vial) lebih murah dibandingkan sefazolin Rp 6323/vial (sefalosporin generasi pertama) maupun sefuroksim Rp 10,383/vial (generasi kedua) Muzayannah *et al*⁽¹⁵⁾ dan Aisyah *et al*⁽¹⁶⁾ juga mendokumentasikan penggunaan seftriakson dan sefotaksim dosis berulang sebagai antibiotik profilaksis meskipun PPK rumah sakit menetapkan sefalosporin generasi pertama sebagai pilihan pertama antibiotik. Berbagai literatur merekomendasikan penggunaan sefalosporin generasi pertama (e.g., sefazolin) sebagai antibiotik profilaksis karena mempunyai kemampuan membunuh bakteri gram positif penyebab infeksi pada bedah sesar dan mempunyai daya penetrasi tinggi ke dalam jaringan^(12, 20, 23, 24). Sefalosporin generasi pertama juga mempunyai profil keamanan yang baik dan dari hasil analisis farmakoekonomi menunjukkan efektivitas dan efisiensi lebih tinggi dibandingkan antibiotik spektrum yang lebih luas^(7, 20, 24). Jika

pasien menunjukkan reaksi hipersensitivitas dengan penggunaan sefalosporin generasi pertama, maka penggunaan dosis tunggal kombinasi klindamisin dan aminoglikosida dapat menjadi alternatif antibiotik profilaksis⁽⁷⁾. Studi meta analisis yang melibatkan 27 uji klinis membuktikan bahwa sefalosporin generasi pertama dan kedua mempunyai efikasi yang sebanding dengan sefalosporin generasi ketiga yang diindikasikan sebagai profilaksis dalam bedah sesar⁽¹⁰⁾. Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik yang diterbitkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia juga merekomendasikan penggunaan sefalosporin generasi pertama ataupun kedua dengan regimen dosis tunggal sebagai antibiotik profilaksis bedah. Panduan tersebut tidak merekomendasikan penggunaan sefalosporin generasi ketiga maupun keempat karena spektrum luas yang dimiliki antibiotik tersebut dapat meningkatkan resiko terjadinya resistensi bakteri⁽¹¹⁾. Dampak resistensi bakteri yang disebabkan penggunaan antibiotik spektrum luas secara berlebihan antara lain berkembangnya bakteri *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap metisilin dan strain bakteri dengan kemampuan virulensi tinggi e.g., *Clostridium difficile*⁽²⁵⁾. Pemilihan antibiotik profilaksis idealnya harus mempertimbangkan beberapa faktor antara lain kesesuaian dengan sensitivitas dan pola bakteri patogen, mempunyai spektrum pada kemungkinan bakteri patogen yang bisa mengkontaminasi, bersifat bakterisidal, insiden efek samping yang rendah, aksi panjang dan terjangkau dari aspek pembiayaan^(7, 11).

Kepatuhan terhadap panduan pengobatan yang disusun mengacu pada bukti ilmiah termasuk tata laksana penggunaan antibiotik profilaksis bedah terbukti menurunkan kejadian IDO yang menjadi salah satu parameter kinerja di rumah sakit⁽²⁰⁾. Kejadian IDO paska bedah sesar menunjukkan frekuensi yang relatif lebih tinggi dibandingkan tindakan operasi lain disebabkan karakteristik bedah sesar yang memungkinkan terjadi kontaminasi cairan tubuh yang lain dan prosedur ini terkadang dilakukan pada kondisi darurat⁽¹⁹⁾. Selain itu, beberapa faktor lain juga dapat mempengaruhi kejadian IDO pada pasien yang menjalani bedah sesar antara lain faktor resiko endogen terkait kondisi individual pasien (misalnya penyakit penyerta, kurangnya pengetahuan higienitas pasien dan anggota keluarga) dan faktor resiko eksternal terkait prosedur pembedahan termasuk kualitas lingkungan kamar operasi yang kurang memenuhi persyaratan^(15, 20). Selain pemastian penggunaan antibiotik profilaksis yang rasional, pencegahan IDO membutuhkan pendekatan yang multidisiplin dan komitmen dari semua pihak yang terlibat dalam perawatan pasien bedah sesar karena

penyebab IDO yang bersifat multifaktorial⁽²⁶⁾. Salah satu strategi yang dikampanyekan untuk meningkatkan rasionalitas penggunaan antibiotik adalah adanya program *antimicrobial stewardship* yang di Indonesia dirumuskan dalam pembentukan Komite Pengendalian Resistensi Antibiotik pada tingkat nasional maupun institusional (rumah sakit). WHO telah menjustifikasi *antimicrobial stewardship* sebagai solusi global dalam mengatasi resistensi bakteri⁽²⁷⁾.

Berdasarkan hasil analisis biaya dari Tabel 3 terlihat bahwa ada dua komponen biaya menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) untuk kedua terapi yaitu biaya administrasi dan biaya antibiotik. Biaya obat antibiotik yang lebih tinggi ditemukan pada pasien yang menggunakan antibiotik profilaksis dosis berulang. Hasil ini dapat diprediksi karena biaya yang lebih tinggi pada pasien yang menerima antibiotik dosis berulang disebabkan tambahan seftriakson dalam kurun waktu 24 jam yang selanjutnya dilanjutkan dengan antibiotik oral (e.g., amoksisilin) selama perawatan di rumah sakit. Adapun biaya total per pasien yang didapatkan tidak berbeda bermakna ($p = 0,876$) antara kelompok antibiotik profilaksis (Rp 13,092,570) dan kelompok antibiotik diperpanjang (Rp 13,105,682).

Dari Tabel 4 terlihat bahwa pasien yang menerima seftriakson IV dosis tunggal mempunyai persentase efektivitas dan biaya medis langsung yang lebih rendah dibandingkan alternatifnya yaitu pasien yang diberikan seftriakson IV dosis berulang dan dilanjutkan dengan antibiotik oral yang mengindikasikan diperlukan perhitungan rasio inkremental efektivitas biaya (RIEB). Dari hasil perhitungan didapatkan RIEB sebesar 3,278,000. Hasil RIEB menunjukkan bahwa untuk setiap keberhasilan mencegah kejadian IDO yang diperoleh melalui pemberian antibiotik profilaksis dosis berulang membutuhkan tambahan biaya sebesar Rp 3,278,000. Jika dibandingkan dengan studi farmakoekonomi penggunaan antibiotik profilaksis pada bedah sesar, mayoritas studi berfokus pada perbandingan efektivitas biaya antara bedah sesar yang menggunakan antibiotik profilaksis dan yang tidak mengindikasikan penggunaan antibiotik profilaksis maupun analisis efektivitas biaya antara berbagai pilihan antibiotik profilaksis^(16, 28). Penggunaan antibiotik profilaksis dapat menurunkan biaya perawatan sebesar € 31 per pasien karena dapat mencegah terjadinya IDO dibandingkan pasien yang tidak menerima antibiotik profilaksis bedah⁽²⁸⁾. Studi yang dilakukan Aisyah *et al* untuk mengevaluasi ekonomi dengan menghitung biaya langsung untuk aktivitas pelayanan pasien yang

Tabel 3. Data biaya medis langsung pasien yang menjalani bedah sesar.

Jenis Biaya	Kelompok Pasien				P value*
	Kelompok 1 (N=806)		Kelompok 2 (N=250)		
	Rata-Rata	Simpangan Baku	Rata-Rata	Simpangan Baku	
Biaya Kamar	1.809.784	981.812	1.744.072	876.211	0,629
Biaya Administrasi	375.681	358.981	430.000	133.899	0,000
Biaya Akomodasi	2.174.040	995.498	2.174.072	861.353	0,055
Biaya Obat Total	7.309.010	1.640.790	7.334.238	1.989.199	0,908
Biaya Obat Antibiotik	12.741	4.093	15.812	5.431	0,000
Biaya Alkes/Obat Lain	7.430.559	1.652.324	7.457.018	2.032.390	0,811
Biaya Jasa Operator	1.868.102	267.268	1.860.728	241.968	0,806
Biaya Jasa Asisten Operator	625.996	93.668	623.944	86.652	0,806
Biaya Jasa Dokter Anak	367.877	65.955	365.976	62.255	0,806
Biaya Jasa Dokter Anestesi	625.996	93.668	623.944	86.652	0,806
Biaya Jasa Dokter Bersalin	3.487.971	517.701	3.474.592	474.549	0,806
Total Biaya Langsung	13.092.570	2.306.865	13.105.682	2.463.239	0,876

Keterangan:

Kelompok 1 = pasien yang menerima profilaksis seftriakson intravena (IV) dosis tunggal

Kelompok 2 = pasien yang menerima profilaksis seftriakson IV dosis berulang dan dilanjutkan amoksisilin secara oral

*Analisis statistik dilakukan dengan *Uji Mann-Whitney***Tabel 4. Analisis efektivitas biaya seftriakson.**

Variabel	Kelompok 1 (N = 806)	Kelompok 2 (N = 250)
Total biaya medis langsung (rata-rata, dalam rupiah)	13.092.570	13.105.682
Parameter efektivitas		
- Terjadinya Infeksi Daerah Operasi/IDO (N, %)	10 (1,2)	2 (0,8)
- Tidak terjadi IDO = efektivitas terapi (N, %)	796 (98,8)	248 (99,2)
Rasio Efektivitas Biaya (biaya : persen efektivitas)	13.251.589,069	13.211.372,984
Rasio Inkremental Efektivitas Biaya/RIEB (selisih biaya : selisih persen efektivitas)	RIEB = $\frac{13.211.372,984 - 13.251.589,069}{0,992 - 0,988} = 3.278.000$	

Keterangan:

Kelompok 1 = pasien yang menerima profilaksis seftriakson intravena (IV) dosis tunggal

Kelompok 2 = pasien yang menerima profilaksis seftriakson IV dosis berulang dan dilanjutkan amoksisilin secara oral

mendapatkan seftriakson *versus* sefotaksim sebagai antibiotik profilaksis bedah sesar mengungkap potensi penghematan Rp 342,535 per pasien melalui pemilihan sefotaksim dibandingkan seftriakson⁽¹⁶⁾.

Penelitian ini berkontribusi dalam memperkuat bukti bahwa antibiotik profilaksis dosis tunggal mempunyai efikasi yang sebanding dengan dosis berulang. Penggunaan dosis berulang antibiotik profilaksis berdampak pada perpanjangan lama tinggal di rumah sakit dan meningkatnya biaya perawatan. Akan tetapi, penelitian ini mempunyai beberapa keterbatasan. Penelitian ini tidak dirancang dengan desain *randomized controlled trial* maupun kuasi eksperimental untuk memastikan kondisi *baseline*/awal yang sebanding antara kedua kelompok pasien. Akan tetapi, perbedaan data demografi dan klinis pasien yang signifikan hanya dijumpai pada parameter tingkat pendidikan dan usia gestasi pasien. Pengumpulan data bersifat retrospektif sehingga data yang diperoleh sangat tergantung dari akurasi dan kelengkapan data sekunder yang digunakan sebagai sumber data. Selain itu, penelitian ini hanya melibatkan satu rumah sakit sehingga dapat berpengaruh pada generalisasi hasil yang diperoleh.

SIMPULAN

Penggunaan antibiotik profilaksis dosis tunggal mempunyai efektivitas biaya yang sebanding dengan regimen dosis berulang sehingga panduan praktik klinik bedah sesar di rumah sakit seharusnya menjadi pedoman klinisi dalam penggunaan antibiotik profilaksis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada direktur dan staf rumah sakit tempat dilakukan studi yang telah memfasilitasi pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Health at Glance 2019: OECD Indicators 2019 [cited 2021 20 April]. Available from: [https://www.oecd-ilibrary.org/sites/fa1f7281-en/index.html?itemId=/content/component/fa1f7281-en#:~:text=Caesarean%20rates%20have%20increased%20since,five%20years%20\(Figure%209.17\)](https://www.oecd-ilibrary.org/sites/fa1f7281-en/index.html?itemId=/content/component/fa1f7281-en#:~:text=Caesarean%20rates%20have%20increased%20since,five%20years%20(Figure%209.17).).
2. Verma V, Vishwakarma RK, Nath DC, Khan HTA, Prakash R, Abid O. Prevalence and determinants of caesarean section in South and South-East Asian women. *PLoS ONE*. 2020;15(3):e0229906.
3. Lauer JA, Betran AP, Merialdi M, Wojdyla D. Determinants of caesarean section rates in developed countries: supply, demand and opportunities for control. *World Health Report*. 2010;29:1-22.
4. Anderson DJ, Sexton DJ. Antimicrobial prophylaxis for prevention of surgical site infection in adults 2017 10 February 2021. Available from: www.uptodate.com.
5. Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017;152(8):784-91.
6. Michael R, Hartigan L, Murphy M. Methods of achieving and maintaining an appropriate caesarean section rate. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013;27(2):297-308.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *ACOG Pract Bull*. 2018; 132(3):[e103-19 pp.].
8. Smaill FM, Gyte GML. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2014(10):CD007482.
9. Nagarashi RD, Kshirsagar NS, Jadhav AJ, Patange RP. Comparative evaluation of single dose of prophylactic antibiotics against the post-operative antibiotic therapy in lower segment caesarean section. *Int J Contemp Med Res*. 2016;3(6):1609-11.
10. Different classes of antibiotics given to women routinely for preventing infection at cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014(11):CD008726.
11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia [Indonesian Ministry of Health]. Pedoman umum penggunaan antibiotik [General guideline of antibiotic use]. Jakarta: Ministry of Health; 2011.
12. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm*. 2013;70(3):195-283.
13. Herawati F, Yulia R, Hak E, Hartono AH, Michiels T, Woerdenberg HJ, et al. A retrospective surveillance of the antibiotic prophylactic use of surgical procedures in private hospitals in Indonesia. *Hosp Pharm*. 2019;54(5):323-9.
14. Shaheen S, Akhtar S. Comparison of single dose versus multiple antibiotic prophylaxis in elective caesarean section. *J Postgrad Med Inst*. 2014;28(1):83-6.
15. Muzayyanah B, Yulistiani Y, Hasmono D, Wisudani N. Analysis of prophylactic antibiotics usage in caesarean section delivery. *Fol Med Indones*. 2018;54(3):161-6.
16. Aisyah E, Nadjib M. Evaluasi ekonomi penggunaan antibiotik profilaksis cefotaxime dan ceftriaxone pada pasien operasi seksio sesarea di Rumah Sakit X. *Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia*. 2018;3(2):57-67.
17. Lyimo FM, Massinde AN, Kidenya BR, Konje ET, Mshana SE. Single dose of gentamicin in combination with metronidazole versus multiple doses for prevention of post-caesarean section at Bugando

- Medical Centre in Mwanza, Tanzania: a randomized, equivalence, controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:123.
18. Pore SM, Sardesai SP, Tapare VS, Kulkarni MV, Malhotra AP, Chavan CS. Single dose of cefazolin plus metronidazole versus existing multi-dose regimen for prophylaxis in caesarean section. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(2):279-80.
 19. Shah Z, Kshirsagar NS, Shah S. Comparison of single dose prophylactic antibiotics versus five days antibiotic in cesarean section. *J Evo Med Dent Sci*. 2014;3(12):3123-9.
 20. Lamont RF, Sobel JD, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Kim SK. Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol*. 2011;118(2):193-201.
 21. Pinto-Lopes R, Sousa-Pinto B, Avezedo LF. Single dose versus multiple dose of antibiotic prophylaxis in caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol*. 2016;124(4):595-605.
 22. Liu D, Zhang L, Zhang C, Chen M, Zhang L, Li J, et al. Different regimens of penicillin antibiotics given to women routinely for preventing infection after cesarean section: a systematic review and meta analysis. *Medicine*. 2018;97(46):e11889.
 23. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 120: use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Obstet Gynecol*. 2011;117(6):1472-83.
 24. Gholitabar M, Ullman R, James D, Griffiths M. Caesarean section: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2011;343:d7108.
 25. Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(7):686-70.
 26. Spagnolo AM, Ottria G, Arnicizia D, Perdelli F, Cristina ML. Operating theatre quality and prevention of surgical site infection. *J Prev Med Hyg*. 2013;54(3):131-7.
 27. Majumder MAA, Rahman S, Cohall C, Singh K, Haque M, Hilaire MG-S. Antimicrobial stewardship: fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4713-38.
 28. Jansson MH, Cao Y, Nillson K, Larsson PG, Hagberg L. Cost-effectiveness of antibiotic prophylaxis in elective cesarean section. *Cost Eff Resour Alloc*. 2018;16(66):1-8.