

PEMBERIAN ANTIBIOTIK PROFILAKSIS PADA PASIEN DEWASA

Ade Andriany, Endang

Divisi Penyakit Tropik & Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

RSUP H. Adam Malik Medan

ABSTRAK

Pengobatan profilaksis merupakan istilah yang mengacu pada pencegahan terhadap komplikasi infeksi dengan menggunakan terapi antimikroba, umumnya antibiotik, sehingga sering disebut sebagai terapi profilaksis antibiotik. Profilaksis antibiotik umum digunakan oleh klinisi untuk pencegahan berbagai penyakit menular (infeksi), baik untuk penyakit non bedah maupun bedah. Pemberian profilaksis dapat dianggap primer atau sekunder, namun penggunaannya harus dibatasi dan diterima dengan baik oleh pasien. Adanya risiko terjadinya resistensi antimikroba menekankan diperlukannya penentuan regimen antibiotik yang rasional.

PENDAHULUAN

Pengobatan profilaksis merupakan istilah yang mengacu pada pencegahan terhadap komplikasi infeksi dengan menggunakan terapi antimikroba, umumnya antibiotik, sehingga sering disebut sebagai terapi profilaksis antibiotik. Profilaksis antibiotik umum digunakan oleh klinisi untuk pencegahan berbagai penyakit menular (infeksi), baik untuk penyakit non bedah maupun bedah. Pada prinsipnya, profilaksis antibiotik dapat digunakan secara efektif untuk mencegah infeksi dengan cara menghilangkan organisme kolonisasi. Pemberian profilaksis dapat dianggap primer (pencegahan infeksi awal) atau sekunder (pencegahan kekambuhan atau reaktivasi infeksi), namun penggunaannya harus dibatasi (bergantung pada indikasi pemberian obat) dan diterima dengan baik oleh pasien. Agen antimikroba yang optimal untuk profilaksis harus bersifat bakterisidal, tidak beracun (non toksik), tidak mahal, dan aktif melawan patogen khas yang dapat menyebabkan infeksi, terutama di tempat operasi pasca operasi.

Profilaksis penyakit infeksi non bedah diantaranya adalah infeksi herpes simpleks, demam rematik, selulitis, infeksi meningokokus, infeksi saluran kemih, *spontaneous bacterial peritonitis* pada pasien dengan sirosis, influenza, endokarditis infeksi, Pertusis, dan *acute necrotizing pancreatitis*. serta infeksi yang berhubungan dengan fraktur terbuka, operasi pemasangan sendi prostetik, dan bekas luka gigitan.¹

Profilaksis pada tindakan bedah dikenal juga dengan istilah profilaksis antimikroba perioperatif dan direkomendasikan untuk berbagai prosedur pembedahan untuk mencegah infeksi di tempat operasi. Untuk memaksimalkan efektivitas obat, pemberian profilaksis perioperatif secara intravena harus diberikan dalam 30 sampai 60 menit sebelum dilakukan tindakan pembedahan. Profilaksis antimikroba harus berdurasi pendek untuk menurunkan toksisitas dan resistensi antimikroba dan untuk mengurangi biaya.^{1,2}

Berdasarkan hal tersebut, referat ini akan berusaha membahas terapi profilaksis antibiotik pada pasien dewasa.

PEMILIHAN REGIMEN ANTIBIOTIK

Pada prinsipnya, regimen profilaksis antibiotik yang tepat harus diberikan sesuai dengan data farmakologi Rumah Sakit (RS), hasil kultur mikrobiologi RS selama ini, pengalaman klinis dokter dan kondisi ekonomi pasien. Obat harus dipilih dengan spektrum aktivitas yang wajar terhadap patogen yang mungkin dihadapi, dan antibiotik harus dipilih dengan sifat farmakokinetik untuk memastikan kadar di serum dan jaringan yang adekuat selama periode risiko.

Pada kasus profilaksis perioperatif, antibiotik yang digunakan harus memiliki tolerabilitas yang baik. Antibiotik sistemik parenteral lebih tepat daripada antibiotik oral atau topikal karena dapat mencapai konsentrasi tinggi di semua lokasi yang berisiko tinggi. Pemberian antibiotik dengan spektrum luas lebih cenderung mencegah sepsis akibat kuman gram negatif. Berdasarkan hal tersebut, sefalosporin menjadi obat pilihan untuk profilaksis perioperatif karena toksisitasnya yang rendah dan sefalosporin generasi ketiga lebih efektif daripada sefalosporin generasi pertama dan kedua dalam menurunkan risiko komplikasi infeksi paska operasi.^{1,2}

PROFILAKSIS ANTIBIOTIK NON BEDAH

a. DEMAM REMATIK

Demam reumatik (RF) yang terkait dengan tonsilofaringitis yang disebabkan oleh streptokokus β -hemolitik grup A, dapat menyebabkan karditis dengan atau tanpa valvulopati. Profilaksis primer RF menggunakan antibiotik yang cepat dan tepat terhadap faringitis akibat infeksi streptokokus β -hemolitik grup A, yaitu golongan beta laktam atau antibiotik alternatif. Pemberian profilaksis antibiotik sekunder secara terus menerus mencegah episode RF berulang. Episode RF yang berulang dapat mengakibatkan semakin memburuknya tingkat keparahan penyakit jantung rematik setelah serangan awal atau menyebabkan semakin

berkembangnya karditis rematik pada pasien yang tidak menderita karditis pada episode RF awal. Penisilin adalah antibiotik pilihan sebagai antibiotik profilaksis, dan sediaan suntik intramuskular dinilai lebih superior dibandingkan dengan sediaan oral.^{1,3,4}

Pilihan rejimen untuk pencegahan demam rematik diantaranya Injeksi benzatin penisilin G intramuscular 1,2 juta unit setiap 4 minggu. Pada pasien dengan risiko rekurensi demam rematik lebih rendah, bisa dipertimbangkan mengganti obat menjadi oral saat pasien mencapai remaja akhir atau dewasa muda dan tetap bebas dari demam rematik minimal 5 tahun. Obat yang dianjurkan adalah penicillin V 2 x 250mg /hari. Pada populasi dengan insiden demam rematik yang sangat tinggi atau bila individu tetap mengalami demam rematik akut rekuren walau sudah patuh pada rejimen 4 mingguan, bisa diberikan setiap 3 minggu.⁵ Golongan makrolida (eritromisin, klaritromisin, dan azitromisin) jangan diberikan sebagai profilaksis tetapi diindikasikan bila pasien memiliki riwayat alergi terhadap antibiotik golongan penisilin dan sulfa. Cara pemberian dan dosis profilaksis dapat dilihat pada tabel 4. Meski begitu, lama pemberian antibiotik profilaksis sekunder bergantung pada individu dengan mempertimbangkan faktor risiko pasien terhadap kemungkinan kambuh RF seperti paparan pada anak kecil dan adanya karditis dengan atau tanpa penyakit katup jantung. Pemberian profilaksis antibiotik harus dipertimbangkan paling sedikit 10 tahun atau sampai usia 40 tahun untuk pasien dengan karditis dengan penyakit katup persisten. Profilaksis harus dilanjutkan pada pasien bahkan setelah operasi penggantian katup prostetik.^{1,3,4}

b. SELULITIS REKUREN

Pada pasien-pasien dengan lymphedema atau insufisiensi vena berat (thrombosis vena dalam) pada ekstremitas bawah berisiko tinggi untuk mengalami selulitis berulang akibat infeksi β -streptokokus. Pada kasus-kasus selulitis rekuren ekstremitas bawah, umumnya pasien memiliki riwayat insufisiensi vena setelah pengambilan vena saphena untuk *graft* atau operasi limfadenektomi pelvis. Sementara pada kasus selulitis rekuren pada ekstremitas atas, infeksi umumnya timbul setelah tindakan limfadenektomi pada saat mastektomi kanker payudara. Pemberian profilaksis antibiotik berguna untuk mencegah timbulnya infeksi pada kasus lymphedema yang dirawat secara lokal. Setidaknya, terdapat 2 atau 3 episode per tahun selulitis rekuren sebelum dimulainya profilaksis antibiotik.¹

Antibiotik profilaksis yang dianjurkan untuk selulitis rekuren dirangkum dalam Tabel 4. Pemberian penisilin V secara oral (phenoxymethylpenicillin) adalah pilihan pertama *drug of choice*, namun dosis optimal obat ini belum dapat dipastikan. Pemberian penisilin benzathine intramuskular dengan dosis 1,2 juta Unit dianjurkan sebagai alternatif terhadap

penisilin V oral tetapi rejimen tersebut terbukti efektifnya pada pasien yang memiliki risiko terjadinya selulitis rekuren yang rendah.⁶

Pada kasus selulitis rekuren yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*, termasuk *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), dapat ditangani dengan mendorong pasien untuk memaksimalkan *personal hygiene*, menghindari penggunaan barang milik pribadi untuk dipakai bersama orang lain (seperti sikat gigi, handuk, baju, dan sebagainya), dan pembersihan air (minum atau mandi) dengan suhu tinggi. Jika pasien diketahui telah infeksi oleh *S. aureus*, dapat dilakukan dekolonisasi nasal dengan mupirocin selama 5 sampai 10 hari dengan atau tanpa dekolonisasi topikal untuk tubuh menggunakan larutan antiseptik kulit seperti *Clorhexidine* 4% selama 5 sampai 14 hari. Pilihan antibiotik sebagai profilaksis selulitis rekuren akibat *S. aureus* ataupun MRSA tercantum dalam Tabel 4.^{7,8}

c. INFEKSI MENINGOKOKUS

Pemberian profilaksis antibiotik infeksi meningokokus harus diberikan pada pasien yang memiliki riwayat kontak dengan kuman atau pada kasus penyebaran sporadis dari *Neisseria meningitides*. Jenis antibiotik yang digunakan sebagai profilaksis diantaranya adalah Rifampisin 600 mg / 12 jam selama 2 hari, atau Ciprofloxacin 500mg dosis tunggal, atau pun Ceftriaxone i.m 250mg dosis tunggal, dapat dilihat pada Tabel 4. Pemberian profilaksis tidak hanya meliputi pasien tetapi pada keluarga pasien, anggota rumah tangga, staf pusat penitipan anak, rekan kerja, dan setiap orang yang telah terpapar dengan sumber infeksi yaitu sekresi oral seseorang yang terinfeksi (misalnya melalui melalui ciuman ke mulut, resusitasi *mouth to mouth*, intubasi endotrakeal, atau manajemen tabung endotrakeal). Dapat diberikan vaksin meningokokus pada orang-orang yang memiliki riwayat kontak dengan sumber infeksi bila *strain* kuman yang menginfeksi merupakan salah satu *strain* yang terkandung dalam vaksin meningokokus tetravalen yang tersedia saat ini.^{5,9}

d. PASIEN ASPLENIK

Pemberian profilaksis penisilin sangat dianjurkan pada pasien yang dalam setahun terakhir menjalani tindakan splenektomi guna mencegah sepsis akibat infeksi *Streptococcus pneumoniae*, terutama pada pasien anak-anak. Beberapa ahli menganjurkan pemberian profilaksis (misalnya, 250 mg penisilin V oral atau amoksisilin 2x500 mg per hari) pada orang dewasa selama 1 sampai 2 tahun setelah splenektomi. Meski begitu, data yang menjelaskan tentang keefektifan profilaksis ini masih sangat kurang. Pemberian vaksinasi

pada pasien dewasa dengan kondisi asplenik terhadap kuman *Haemophilus influenzae* tipe B, meningokokus, dan pneumokokus sebaiknya dilakukan.¹⁰⁻¹²

e. INFEKSI SALURAN KEMIH (ISK)

Perlu dipertimbangkan untuk pemberian profilaksis ISK pada pasien yang sedang hamil, adanya riwayat kelainan struktur anatomis ginjal, pasien dengan infeksi pada ginjal sebelumnya, pasien dengan cedera tulang belakang (korda spinalis), pasien dengan *neurogenic bladder*, penerima transplantasi ginjal, dan pria dengan prostatitis kronis. Terdapat beberapa pilihan antibiotik profilaksis (yang tersusun pada tabel 4) bagi wanita yang tidak hamil dengan riwayat ISK berulang ≥ 3 per tahun). Pemberian profilaksis antibiotik dengan dosis rendah secara terus menerus dan perawatan higienitas pasien setelah timbul gejala dinilai efektif dalam menurunkan risiko ISK berulang. Selama mengonsumsi antibiotik profilaksis, pasien harus melakukan kultur urine per bulan untuk memantau ada atau tidaknya bakteriuria dan resistensi antibiotik. Pemberian *Methenamine hippurate* (dengan dosis 1 g, dua kali sehari) telah disetujui sebagai profilaksis ISK dan terbukti efektif sebagai profilaksis jangka pendek (<1 minggu) pada pasien tanpa kelainan struktur ginjal. Untuk lama pemberian profilaksis antibiotik yang kontinuis adalah 6 bulan.¹³⁻¹⁵

Dari data yang berasal dari RSUP Cipto Mangunkusumo Jakarta, tiga bakteri terbanyak antara lain adalah *Escherichia coli*, *Enterococcus sp* dan *Klebsiella pneumoniae*.¹⁶

Tabel 1. Uji Sensitivitas antibiotik RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo¹⁶

Nama Bakteri	Sensitivitas Antibiotik (%)																
	L N Z	V A N	F O S	I M P	T C P	D R M	M E M	C O L	B C T - Z	C E X	L V X	D O X	O X C	A M K	N I T	C F D	G E N
Semua bakteri sensitve antibiotik	100	78	77	76	76	74	73	68	68	61	59	54	52	51	50	50	50

Keterangan: LNZ= Linezolid; VAN = Vancomycin; FOS= Fosfomycin; IMP= Imipenem; TCP= Teicoplanin; DRM = Doripenem; MEM= Meropenem; COL= Colistin; BCT-Z= Bacitracin-Zinc; CEX= Cefoxitin; LVX= Levofloxacin; DOX = Doxycycline; OXC = Oxacillin; AMK = Amikacin; NIT = Nitrofurantoin; CFD = Cefdinir; GEN = Gentamycin.

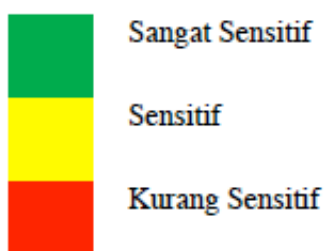
Pada tabel 1, dapat dilihat bahwa seluruh bakteri yang sensitif terhadap antibiotik telah dirangkum menjadi satu dan dapat disimpulkan bahwa Linezolid memiliki sensitivitas paling tinggi terhadap seluruh bakteri yang ada yaitu sebesar 100% diikuti oleh Vancomycin

(78%), Fosfomycin (77%), Imipenem (76%), Teicoplanin (76%), Doripenem (74%), Meropenem (73%), Colistin (68%), Bacitracin-Zinc (68%), Cefoxitin (61%), Levofloxacin (59%), Doxycycline (54%), Oxacillin (52%), Amikacin (51%), Nitrofurantoin (50%), Cefdinir (50%) dan Gentamycin (50%).

Tabel 2. Uji Sensitivitas antibiotik RSUD Dr. Soetomo

Nama Bakteri	Jumlah (N)	Sensitivitas antibiotik (%)								
		Ampi-sulb	Ceftriaxon	Cefotaxime	Cotrimox	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Gentamycin	Cefosulb	Meropenem
Semua bakteri	165	13.5	14.3	16	26.2	25.9	31.6	41.3	52.4	81.2
<i>Escherichia coli</i>	53	11.3	13.2	13.2	18.8	13.2	15	50.9	62.2	100
<i>Pseudomonas spp</i>	28	0	7.1	10.7	14.3	35.8	39.3	53.6	42.8	71.4
<i>Klebsiella spp</i>	24	4.1	16.7	16.7	29.2	20.8	33.3	29.2	37.5	75

Keterangan:



Sebagai alternatif, mengonsumsi buah *Cranberries* dapat membantu dalam mencegah ISK karena buah tersebut mengandung 2 zat yang dapat mencegah menempelnya fimbria *Escherichia coli* terhadap uroepitel saluran kemih. Suatu studi klinis telah menunjukkan bahwa konsumsi rutin jus *cranberry* dan produk *cranberry* dapat menurunkan risiko kambuhnya ISK pada wanita.¹⁷

Pemberian profilaksis pasca koitus dapat diberikan pada wanita yang aktif secara seksual untuk mengurangi risiko terjadinya ISK terkait dengan hubungan seksual. Pasien yang menggunakan rejimen pasca koitus tersebut harus diberitahu bahwa konsumsi obat hanya 1 dosis per hari, terlepas dari frekuensi hubungan seksual. Profilaksis antibiotik pasca koitus pada kehamilan menggunakan dosis tunggal sefalekssin (250 mg) atau nitrofurantoin (50 mg). *Tetracyclines dan fluoroquinolones* harus dihindari selama kehamilan, dan sulfonamida harus dihindari selama minggu-minggu terakhir kehamilan untuk meminimalkan risiko kernikterus pada bayi baru lahir.¹⁷

f. SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS (SBP)

SBP pada pasien dengan sirosis hepatis berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien. Infeksi umumnya disebabkan oleh kuman gram negatif dan streptokokus aerobik. Pemberian antibiotik oral secara empiris atau pemberian antibiotik secara parenteral pada pasien-pasien dengan sirosis hepatis (SH), pasien dengan asites, dan pasien dengan perdarahan saluran makan bagian atas (PSMBA) menurunkan insidensi infeksi bakteri, menurunkan angka lama rawatan inap pasien, menurunkan mortalitas, dan menurunkan kemungkinan terjadinya perdarahan ulang. Pemberian antibiotik yang dianjurkan adalah selama 7 hari. Pemberian profilaksis primer dianjurkan pada pasien berisiko tinggi SBP dan pemberian profilaksis sekunder sangat menurunkan risiko SBP. Pilihannya pada Asites dan Perdarahan sal.cerna bagian atas adalah Ceftriaxone 2gr i.v sebagai dosis inisial, selanjutnya 1gr / hari selama 7 hari pemberian. Sedangkan pada yang tidak dengan perdarahan sal. Makan bagian atas adalah TRimethoprin-sulfamethoxazole 1 tablet p.o setiap hari. Pasien berisiko tinggi tersebut (sesuai dengan *The American Association for the Study of Liver Diseases*) adalah pasien-pasien dengan kadar bilirubin total >2,5-3 mg/dl, kadar albumin pada asites <1,5 g/dl, kadar kreatinin serum >1,2 mg/dl, kadar BUN >25 mg/dl, kadar natrium serum <130 mEq/l, ataupun nilai *Child-pugh* ≥ 9 .¹⁸

g. ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS (ANP)

Pankreatitis berat dengan nekrosis memiliki nilai mortalitas 17% dan bila diikuti dengan infeksi akibat nekrosis, mortalitas mencapai 25-30%. Pemberian antibiotik profilaksis pada pasien ANP dinilai tidak menurunkan angka infeksi pada pasien sehingga panduan dari *American College of Gastroenterology* tidak menganjurkan profilaksis. Pada beberapa kasus, pemberian antibiotik golongan beta lactam spektrum luas seperti golongan imipenem-cilastin selama 14 hari.¹⁹

h. INFEKSI LUKA BEKAS GIGITAN

Sebanyak 5% kasus gigitan anjing dan 30% kasus gigitan kucing menimbulkan infeksi sekunder pada luka bekas gigitan tersebut akibat kontaminasi dari patogen yang terdapat pada air liur binatang terkait. Infeksi tersebut dapat menyebabkan artritis septik, tenosynovitis, infeksi kulit dan jaringan lunak berat (*Severe skin & soft tissue infection*) hingga sepsis. Kuman patogen tersebut umumnya adalah polimikrobia, diantaranya adalah golongan *Pasteurella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, dan kuman-kuman anaerob. Meski kontroversial, tapi pemberian profilaksis antibiotik secara signifikan menurunkan risiko terjadinya infeksi pada daerah luka dan sangat dianjurkan pada pasien dengan risiko tinggi infeksi (luka pada daerah tendon, tulang, tangan, dekat dengan persendian, *crush injury*, luka tusuk, luka pada pasien imunokompromais, luka yang tidak tertangani selama 8-10 jam, luka pada pasien asplenik, luka pada pasien dengan prostetik, dan luka akibat gigitan kucing). Bahkan sangat dianjurkan untuk pemberian antibiotik intravena dan hospitalisasi pada pasien-pasien dengan risiko tinggi infeksi. Pada saat *debridement*, pembersihan luka secara terbuka menurunkan risiko tinggi infeksi kuman anaerob.²⁰

Luka akibat gigitan manusia, dan luka tinju yang terkepal, dianggap memiliki risiko tinggi untuk terinfeksi mikroorganisme seperti *Streptococcus anginosus*, *Staphylococcus aureus*, *Eikenella corrodens*, dan kuman anaerob. Pemberian obat profilaksis antibiotik tercantum pada tabel 2. Pasien yang mengalami luka akibat gigitan manusia harus dinilai untuk risiko infeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) dan hepatitis B, sehingga pemberian profilaksis harus dilakukan sesuai indikasi pedoman (*guideline*) yang ada. Pemberian *tetanus immune globulin* (TIG) dan tetanus toxoid (TT) harus diberikan kepada pasien yang belum diimunisasi atau pemberian TT saja kepada pasien yang belum menerima *booster* tetanus dalam 5 tahun terakhir.²¹

i. PERTUSSIS

Pertussis merupakan infeksi saluran pernafasan atas (ISPA) akibat infeksi kuman *Bordetella pertussis* dan menyebabkan terjadinya batuk-batuk yang lama hingga 1 sampai 6 minggu. Profilaksis berupa pemberian vaksinasi pertussis sangat dianjurkan pada anak-anak (vaksin Tdap). Pertussis menyebar melalui droplet sehingga orang-orang dengan riwayat kontak dengan pasien penderita pertussis harus mendapatkan profilaksis antibiotik, berapapun umur pasien tersebut. Panduan dari *Vaccine Working Group of the Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) sangat menganjurkan pemberian vaksin Tdap tidak hanya pada anak umur 2 tahun ke bawah, tetapi juga pada pasien dewasa usia 65 tahun

ke atas dengan riwayat kontak pada pasien pertussis usia <12 bulan atau anak-anak usia 7-10 tahun tanpa riwayat vaksinasi pertussis. Pada para perawat yang melakukan pemberian vaksinasi Tdap, terdapat risiko untuk terkena pertusis dan harus dipertimbangkan untuk pemberian kemoprofilaksis setelah terpapar terhadap kasus pertusis, terutama jika mereka cenderung terpapar pada pasien yang berisiko untuk menderita pertusis berat, seperti neonatus yang dirawat di rumah sakit dan wanita hamil.²²

j. TRAVELLERS' DIARRHEA

Pemberian profilaksis antibiotik pada wisatawan diketahui menurunkan risiko terjadinya *travellers' diarrhea* sebanyak 84%. Para wisatawan sebaiknya dianjurkan untuk membawa antibiotik (fluorokuinolon untuk regimen 1-3 hari pada wisata ke daerah Amerika bagian tengah, Amerika bagian selatan, dan Afrika atau azitromisin pada wisata ke daerah Asia atau India) yang dapat dikonsumsi bila diperlukan. Pada kasus wisatawan dengan risiko tinggi infeksi (atlit, wisatawan yang melancong ke daerah risiko tinggi, wisatawan yang rutin menggunakan antasida, penderita diabetes, dan penderita *inflammatory bowel disease*) dapat mengonsumsi antibiotik sebanyak 1 kali per hari selama 2-3 minggu untuk mencegah *travellers' diarrhea*. Pada beberapa daerah, golongan fluorokuinolon bisa tidak efektif terutama pada kasus infeksi kuman *Campylobacter* (daerah India, Asia Tenggara) sehingga dianjurkan untuk mengonsumsi azitromisin 250 mg sekali sehari. Pada wisatawan yang melancong ke Meksiko, pemberian rifaximin (200 mg sebanyak 1-3 kali per hari) menurunkan risiko terjadinya *travellers' diarrhea* sebesar 72%. Pemberian probiotik yang mengandung *Lactobacillus GG* atau *Saccharomyces boulardii* memiliki efikasi yang terbatas (efektivitas <60%) dalam mencegah *travellers' diarrhea* dan umumnya tidak dianjurkan untuk dikonsumsi oleh pasien. Penggunaan Bismuth subsalisilat sebagai profilaksis (dengan dosis 2x262 mg dikunyah selama 4 kali sehari bersamaan dengan makanan dan sekali pada malam hari sebelum tidur) dianggap tidak efektif dalam mencegah *travellers' diarrhea* dibandingkan antibiotik (<62%), tidak nyaman untuk dikonsumsi, mengandung salisilat (harus dihindari pada pasien yang mengonsumsi antikoagulan), menyebabkan warna lidah menghitam dan mengganggu absorpsi antibiotik golongan doksisisiklin sehingga tidak dianjurkan lagi.²³

k. INFLUENZA

Pemberian kemoprofilaksis terhadap influenza tipe A dan B dengan obat golongan *neuraminidase inhibitor* (Zanamivir inhaler atau oseltamivir oral) memiliki efektivitas sebesar 70-90% terutama pada pasien berisiko tinggi (tidak memiliki riwayat vaksinasi influenza, imunokompromais, tinggal di lokasi wabah influenza, anak-anak, dan usia tua). Pemberian kemoprofilaksis juga dianjurkan pada pasien yang menderita penyakit berat yang progresif, dan pasien yang dirawat inap dalam waktu lama di RS. Secara detil mengenai pasien-pasien yang berisiko tinggi untuk mengalami influenza dibahas di tabel 4. Baik zanamivir inhaler ataupun oseltamivir oral termasuk dalam kategori C untuk ibu hamil. Pada pasien-pasien yang memiliki riwayat vaksinasi influenza, pemberian kemoprofilaksis tersebut dapat dianggap sebagai terapi tambahan. Pemberian kemoprofilaksis kontraindikasi pada 48 jam sebelum dan 2 minggu setelah pemberian vaksinasi influenza secara intranasal (*live-attenuated FluMist influenza vaccine*). Kemoprofilaksis dapat dihentikan setelah 10 hari pada kasus pasien yang terpapar dari lingkungan rumah atau setelah 7 hari pada pasien yang terpapar dari sumber lain.²⁴

Pada kasus untuk mengontrol penyebaran wabah influenza di lingkungan perawatan kesehatan atau rawat inap, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) merekomendasikan pemberian kemoprofilaksis selama 2 minggu meskipun orang tersebut telah divaksinasi sebelumnya. Pada pasien-pasien yang tidak pernah melakukan vaksinasi influenza dan memiliki risiko tinggi untuk menderita influenza, sangat dianjurkan untuk menjalani kemoprofilaksis selama musim influenza berlangsung. Terdapat kasus resistensi virus influenza tipe A terhadap oseltamivir dan zanamivir dan pada golongan adamantan (amantadine dan rimantadin) yang hanya aktif terhadap influenza tipe A sudah tidak dianjurkan lagi karena telah resistensi terhadap influenza tipe A akibat kasus pandemi pada tahun 2009-2010 (H1N1 atau *avian flu*).²⁴

Tabel 3. Pasien-Pasien dengan Risiko Tinggi Untuk Menderita Komplikasi Influenza

Children aged <5 y (especially <2 y)

Adults aged >65 y^c

Persons with chronic disorders, including the following:

- Pulmonary (including asthma)
- Cardiovascular (except hypertension alone)
- Renal
- Hepatic
- Hematologic (including sickle cell disease)
- Metabolic (including diabetes mellitus)

Persons with neurologic and neurodevelopment conditions,^d including the following:

- Cerebral palsy
- Epilepsy
- Stroke
- Intellectual disability (mental retardation)
- Moderate to severe developmental delay
- Muscular dystrophy
- Spinal cord injury

Persons who are immunosuppressed as a result of medication or HIV infection

Women who are pregnant or postpartum (within 2 wk after delivery)

Persons aged ≤18 y who are receiving long-term aspirin therapy

American Indians and Alaska Natives

Persons who are morbidly obese (ie, BMI ≥40)

Residents of nursing homes and other long-term care facilities

Tabel 4. Regimen Profilaksis Antibiotik pada Pasien Dewasa non Bedah¹

Condition	Antimicrobial agent	Dose	
Rheumatic fever ⁴	Primary prophylaxis		
	Appropriate treatment of group A streptococcal pharyngitis		
	Secondary prophylaxis ^c		
	Preferred		
	Penicillin G benzathine	1.2 million U IM every 4 wk (every 3 wk for patients at high risk ^d)	
	Preferred oral agents		
	Penicillin V (preferred)	250 mg orally twice daily	
	or Sulfadiazine	1 g orally daily	
	or Sulfasoxazole	1 g orally daily	
	Alternative oral agents		
	Erythromycin	250 mg orally twice daily	
	or Clarithromycin ^e		
	or Azithromycin ^e		
	Recurrent cellulitis in conjunction with upper or lower extremity lymphedema or erysipelas ⁵⁻⁷	Penicillin V	250-1000 mg orally twice daily ^f
		or Penicillin G benzathine	1.2 million U IM every 2 to 4 wk
Penicillin allergy			
Erythromycin		250-500 mg orally twice daily	
Recurrent pyogenic or staphylococcal soft tissue infection ⁸⁻¹⁰	Etiology unknown or methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> suspected		
	Dicloxacillin	500 mg orally twice daily	
	or Clindamycin	150 mg orally once daily	
	MRSA	Oral antimicrobial prophylaxis has not been studied ⁸	
Meningococcal disease (close contacts of sporadic cases) ¹¹	Rifampin	600 mg orally every 12 h for 2 d	
	or Ciprofloxacin	500 mg orally for 1 dose (adults)	
	or Ceftriaxone	250 mg IM once	
Travelers' diarrhea ¹²		Daily oral dose ^g	
	Bismuth subsalicylate	2 tablets (262 mg/tablet) chewed 4 times daily	
	Norfloxacin ^h	400 mg	
	Ciprofloxacin ^h	500 mg	
	Rifaximin ⁱ	200 mg once or twice daily	
Recurrent uncomplicated urinary tract infections in nonpregnant women ¹³⁻¹⁵	Continuous prophylaxis	Daily oral dose (at bedtime)	
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	½ SS tablet (or 3 times/wk)	
	Trimethoprim	100 mg	
	Norfloxacin	200 mg	
	Ciprofloxacin	125 mg	
	Nitrofurantoin	50-100 mg	
	Cephalexin	125-250 mg	
	Postcoital regimens	Single oral dose	
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	½-1 SS tablet	
	Cephalexin	125-250 mg	
	Nitrofurantoin	50-100 mg	
	Ciprofloxacin	125 mg	
	Norfloxacin	200 mg	
	Intermittent self-treatment	Oral dose	
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1 DS tablet twice daily for 3 d	
Ciprofloxacin	250 mg twice daily for 3 d		
Ofloxacin	200 mg twice daily for 3 d		
Spontaneous bacterial peritonitis ¹⁶	Ascites and upper GI bleeding		
	Preferred (if taking a quinolone for long-term SBP prophylaxis)		
	Ceftriaxone	2 g IV initially, then 1 g daily for 7 d	
	Alternative		
	Norfloxacin	400 mg orally twice daily for 7 d	
Primary or secondary prophylaxis, non-upper GI bleeding ^j	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1 DS tablet orally every day	
	or Norfloxacin	400 mg orally every day	
	or Ciprofloxacin	500 mg orally every day	

High-risk dog, cat, or human bite ^{17,19}	Initial IV antibiotics ^k	
	Ampicillin-sulbactam	3 g IV every 6 h
	or Piperacillin-tazobactam	3.375 g IV every 6 h
	or Ertapenem	1 g IV once daily
	or Metronidazole	500 mg orally or IV every 8 h
	plus ceftriaxone,	1 g IV every 24 h
	levofloxacin,	500 or 750 mg IV once daily
	or ciprofloxacin	400 mg IV every 12 h
	Oral antibiotic for 3-5 d ^l	
	Preferred	
Amoxicillin-clavulanate ^m	875 mg orally twice daily for 3-5 d	
Penicillin allergy		
Moxifloxacin monotherapy	400 mg orally once daily	
or Clindamycin	300-450 mg orally 4 times daily	
plus ciprofloxacin or	500 mg orally daily	
levofloxacin	750 mg orally daily	
Pertussis ²⁰	Primary agents ⁿ	
	Azithromycin	500 mg orally day 1, then 250 mg per day on days 2-5
	or Clarithromycin	500 mg orally twice daily for 7 d
	or Erythromycin	2000 mg orally in 4 divided doses for 14 d
Alternative agent		
Trimethoprim-sulfamethoxazole, DS	1 tablet orally twice daily for 14 d	
Influenza ^{21,22}	Influenza A or B	
	Oseltamivir ^{o,p}	75 mg orally daily
	or Zanamivir ^{o,q}	5 mg/blister for inhalation: 2 inhalations (10 mg) daily
	Influenza A only	
Rimanadines (amantadine and rimantadine) are no longer recommended ^f		

PROFILAKSIS ANTIBIOTIK PADA PASIEN BEDAH

Sebesar 14% sampai 18% dari total kasus infeksi nosokomial yang terjadi di rumah sakit disebabkan oleh *Surgical Site Infection*(SSI) atau Infeksi pada lokasi insisi / pembedahan. Beberapa faktor yang berkontribusi dalam meningkatkan risiko SSI pada pasien adalah usia, status gizi, diabetes mellitus, perokok, obesitas, ko-infeksi di lokasi lain pada tubuh, kolonisasi dengan mikroorganisme yang patogen, respons imun yang berubah atau imunokompromais, lamanya rawatan praoperasi, dan prosedur operasi (durasi *scrub* bedah, antisepsis kulit, pencukuranbulu pra operasi, persiapan kulit pra operasi, lama operasi, pemberian profilaksis antibiotik, ventilasi ruang operasi, sterilisasi instrumen yang tidak memadai, bahan asing di tempat bedah, drainase, dan teknik bedah). Penilaian dan pemantauan terhadap risiko-risiko tersebut sangatlah penting untuk menurunkan risiko terjadinya SSI.^{1,2,25}

Pemberian profilaksis antibiotik perioperatif sangat dianjurkan untuk prosedur operasi yang memiliki risiko tinggi untuk timbulnya SSI pasca operasi dan pada operasi dengan implantasi bendaasing. Pemilihan jenis antibiotik sebagai profilaksis sebaiknya dipilih antibiotik yang bersifat bakterisidal, non toksik, murah (*cost efficient*) dan memiliki aktivitas in vitro dalam melawan mikroorganisme yang menyebabkan SSI pasca operasi. Konsensus

dari *American Society of Health-System Pharmacists* merekomendasikan cefazolin dan sefalosporin lainnya karena memenuhi kriteria yang disebutkan di atas. Antibiotik spektrum luas (misalnya, ertapenem) harus dihindari untuk profilaksis bedah.

Penggunaan vankomisin untuk profilaksis diindikasikan bila terjadi reaksi alergi hipersensitivitas tipe I atau reaksi serius lainnya terhadap antibiotik golongan penisilin atau bila kejadian infeksi di tempat kerja (lokasi RS) berisiko tinggi infeksi MRSA. Kehati-hatian dalam menggunakan vankomisin sangat penting menghindari timbulnya resistensi terhadap vankomisin. Profilaksis sebaiknya diberikan dalam waktu 30 sampai 60 menit sebelum operasi, termasuk operasi Caesar. Pada kasus profilaksis antibiotik dengan golongan vankomisin dan fluoroquinolone, infus harus dimulai dalam waktu 90 sampai 120 menit sebelum insisi bedah dimulai karena kedua golongan obat tersebut memerlukan setidaknya 1 jam untuk mencapai kadar konsentrasi terapetiknya. Dosis antibiotik tambahan mungkin perlu diberikan secara intraoperatif untuk prosedur yang berkepanjangan atau bila golongan antibiotik yang digunakan memiliki waktu paruh yang pendek.²⁵

Pemberian terapi antibiotik intravena sebelum periode perioperatif tidaklah bermanfaat. Selain itu, profilaksis antibiotik pasca operasi yang berkepanjangan harus sangat tidak dianjurkan karena meningkatkan risiko terjadi toksisitas antibiotik, resistensi antibiotik, dan tidak *cost effective*. Durasi profilaksis antibiotik untuk sebagian besar prosedur tidak boleh melebihi 24 jam, kecuali operasi jantung, di mana antibiotik dapat dilanjutkan hingga 48 jam.^{1,2}

Regimen profilaksis antimikroba perioperatif untuk berbagai prosedur operasi yang disesuaikan dirangkum dalam Tabel 5.¹

Tabel 5. Regimen Profilaksis Antibiotik pada pasien bedah

Nature of operation	Common pathogens	Recommended antimicrobial agents	Adult dosage before surgery ^e
Cardiac ^d (prosthetic valve, coronary artery bypass, open heart surgery) ^{103,104}	<i>Staphylococcus aureus</i> , coagulase-negative staphylococci	Cefazolin or Cefuroxime ¹⁰² or Vancomycin ^{d,f}	1-2 g IV every 8 h ^c 1.5 g IV every 12 h 15 mg/kg IV every 12 h
Thoracic (noncardiac)	<i>S aureus</i> , coagulase-negative staphylococci, enteric gram-negative bacilli	Cefazolin or Cefuroxime or Vancomycin	1-2 g IV every 8 h 1.5 g IV every 12 h 15 mg/kg IV every 12 h
Pacemaker or defibrillator implant ^{10,105,106}	<i>S aureus</i> , coagulase-negative staphylococci	Cefazolin or Vancomycin	1-2 g IV every 8 h 15 mg/kg IV every 12 h

Gastrointestinal			
Esophageal, gastroduodenal	Enteric gram-negative bacilli, gram-positive cocci	High-risk patients only ⁸ Cefazolin ^h	1-2 g IV every 8 h
Biliary tract ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹	Enteric gram-negative bacilli, enterococci, clostridia	High-risk patients ⁱ only Cefazolin ^h	1-2 g IV every 8 h
Colorectal ^{110b}	Enteric gram-negative bacilli, enterococci, anaerobes	Oral Neomycin sulfate plus Erythromycin base ^j or plus Metronidazole ^j	NA
		Parenteral Cefoxitin ^h or cefotetan ^h or Cefazolin plus Metronidazole or Ampicillin-sulbactam ^h	1-2 g IV 1-2 g IV 0.5 g IV 3 g IV
Appendectomy, nonperforated ^k	Enteric gram-negative bacilli, enterococci, anaerobes	Cefoxitin ^h or cefotetan ^h or Cefazolin plus Metronidazole or Ampicillin-sulbactam ^h	1-2 g IV 1-2 g IV 0.5 g IV 3 g IV
Genitourinary ⁸¹			
Cystoscopy alone	Enteric gram-negative bacilli, enterococci	High-risk patients only ^l Ciprofloxacin or Trimethoprim-sulfamethoxazole	500 mg orally or 400 mg IV 1 DS tablet
Cystoscopy with manipulation		Ciprofloxacin	500 mg orally or 400 mg IV
Open or laparoscopic surgery ⁿ		Cefazolin ^h	1-2 g IV
Gynecologic and obstetric ¹¹¹			
Vaginal, abdominal, or laparoscopic hysterectomy	Gram-negative bacilli, enterococci, group B streptococci, anaerobes	Cefoxitin, ^h or cefotetan, ^h or cefazolin ^h or Ampicillin-sulbactam ^h	1-2 g IV 3 g IV
Cesarean section ¹¹²	Same as for hysterectomy	Cefazolin ^h	1-2 g IV
Abortion ¹¹¹	Same as for hysterectomy	Doxycycline	300 mg orally ^o
Head and neck ^{113,114}			
Incision through oral or pharyngeal mucosa	<i>S aureus</i> , oropharyngeal anaerobes, enteric gram-negative bacilli	Clindamycin or Cefazolin plus Metronidazole	600-900 mg IV 1-2 g IV 0.5 g IV
Neurosurgical			
Craniotomy/spine ¹¹⁵⁻¹¹⁷	<i>S aureus</i> , coagulase-negative staphylococci	Cefazolin or Vancomycin ^f	1-2 g IV 15 mg/kg IV
Cerebrospinal fluid shunting ¹¹⁸⁻¹²¹			
Ophthalmic ^{122,123p}			
	<i>S aureus</i> , coagulase-negative staphylococci, streptococci, enteric gram-negative bacilli, <i>Pseudomonas</i> species	Gentamicin, tobramycin, ciprofloxacin, ofloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin or Neomycin-gramicidin-polymyxin B Cefazolin	Multiple drops topically over 2 to 24 h 100 mg subconjunctivally
Orthopedic ^{124,125}			
Total joint replacement ^f	<i>S aureus</i> , coagulase-negative staphylococci	Cefazolin ^q or cefuroxime ^q or Vancomycin ^{f,q}	1-2 g IV every 8 h for 24 h 1.5 g IV every 12 h
Implantation of internal fixation device			15 mg/kg IV every 12 h for 2 doses
Vascular ^{126,127}			
Arterial surgery involving a prosthesis, the abdominal aorta, or a groin incision	<i>S aureus</i> , coagulase-negative staphylococci, enteric gram-negative bacilli	Cefazolin or Vancomycin ^f	1-2 g IV every 8 h for 24 h 15 mg/kg IV every 12 h for 2 doses
Lower extremity amputation due to ischemia	<i>S aureus</i> , coagulase-negative staphylococci, enteric gram-negative bacilli, clostridia	Cefazolin or Vancomycin ^f	1-2 g IV 1 g IV (or 15 mg/kg)

KESIMPULAN

Penggunaan profilaksis antibiotik mencegah timbulnya sebagian besar infeksi dan menurunkan kemungkinan timbulnya SSI secara signifikan. Penggunaan profilaksis antibiotik sebaiknya dibatasi (bergantung pada indikasi pemberian obat) dan dapat diterima dengan baik oleh pasien (tidak menimbulkan alergi pada obat). Golongan antimikroba yang optimal untuk profilaksis harus bersifat bakterisidal, tidak beracun (non toksik), tidak mahal (*cost effective*), dan aktif melawan patogen khas yang dapat menyebabkan infeksi, terutama di tempat operasi pasca operasi (SSI). Pasien harus memahami potensi risiko dan manfaat dari rejimen profilaksis antibiotik yang diberikan oleh dokter. Meski sebagian besar metode profilaksis berdasarkan *evidence based medicine*, tetapi studi yang lebih mendalam terhadap pemberian profilaksis antibiotik masih harus dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Berbari, E., Enzler, M., dan Osmon, D. Antimicrobial Prophylaxis in Adults. dalam : Symposium On Antimicrobial Therapy, Mayo Clinic Proceeding Book. United States of America, 2011 : 686-701.
2. Bramis, J., Papadopoulos, J., Kalapothaki, V., Tourmousoglou, C., dan Yiannakopoulou, E. Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in general surgery: a critical appraisal. dalam : Journal of Antimicrobial Chemotherapy Vol. 61. United States of America, 2008 : 214–218.
3. Baltimore, R., Eaton, C., dan Gerber, MA. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Diseases in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. dalam : Journal of Circulation Vol. 119. United States of America, 2009:1541-1551. Didapat dari : [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959) [8 Agustus 2017]
4. Epstein, J.A., Feinstein, A.R., Wood, H.F., dan Taranta, A. A controlled study of three methods of prophylaxis against streptococcal infection in a population of rheumatic children: results of the first three years of the study, including methods for evaluating the

- maintenance of oral prophylaxis. dalam : New England Journal of Medicine Vol.260. United States of America, 1959 : 697-702. Didapat dari : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13644570> [8 Agustus 2017]
5. Depkes, Permenkes RI, No.permenkes 2406/Menkes/Per/XII/2011, Tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. Jakarta: Depkes RI 2011.
 6. Wang, Jh., dan Liu, Yc..Penicillin to Prevent Recurrent Leg Cellulitis. dalam :New England Journal of Medicine Vol. 369. United States of America, 2013 :1-9. Didapat dari :<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1206300> [8 Agustus 2017]
 7. Baddour, L.M. Recurrent cellulitis after saphenous venectomy for coronary artery bypass graft surgery. dalam : Baron E.L, (editor), UpToDate.com. United States of America, 2016. Didapat dari : http://www.uptodate.com/contents/recurrent-cellulitis-after-saphenous-venectomy-for-coronary-artery-bypass-graft-surgery?source=search_result&selectedTitle=3%7E10. [8 Agustus 2017]
 8. Buddy, C., Duha, N., dan Stephanie, A. Prevention of Recurrent Staphylococcal Skin Infections. dalam : Infection Disease and Clinical Journal of North America. United States of America, 2015 : 1-36. Didapat dari : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4552962/pdf/nihms691536.pdf> [8 Agustus 2017]
 9. Center for Disease Control and Prevention. Control and prevention of meningococcal disease, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). dalam : Morbidity and Mortality Weekly Report Vol. 62. United States of America, 2013 : 1-32. Didapat dari : <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6202.pdf> [8 Agustus 2017]
 10. Price, V.E., Blanchette, V.S., dan Ford-Jones, E.L. The prevention and management of infections in children with asplenia or hyposplenia. Infection Diseasesand Clinical Journal ofNorth America Vol. 21. United States of America,2007: 697-710.
 11. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases.Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections,including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Pneumovax),pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. Journal of Pediatrics Vol. 106. United States of America, 2000:362-366.
 12. Montalembert M, Lenoir G. Antibiotic prevention of pneumococcalinfections in asplenic hosts: admission of insufficiency. Annual of Hematology Vol. 83. United States of America, 2004:18-21.

13. Bruschi, J. Prevention of Urinary Tract Infections .dalam : Bronze, M. (editor), Medscape News & Perspective. United States of America, 2016. Didapat dari : <http://emedicine.medscape.com/article/2040239-overview> [8 Agustus 2017]
14. Sobel, J.D., dan Kaye, D. Urinary tract infections. dalam: Mandell, G.L., Bennett, J.E, dan Dolin, R. (editor), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases, Vol 1., 7th edition. Churchill Livingstone, Elsevier Ltd. Philadelphia, 2010 : 957-985.
15. Gupta, K., dan Trautner, B. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. dalam : British Medical Journal Vol 346. United States of America, 2013 : 1-6.Didapat dari : [10.1136/bmj.f3140](https://doi.org/10.1136/bmj.f3140) [8 Agustus 2017]
16. Seputra,K.,Tarmono, Noegroho, B., et al. Guideline Penatalaksanaan Infeksi Saluran Kemih dan Genitalia Pria 2015. Ikatan Ahli Urologi Indonesia. Surabaya, 2015: 7-10.
17. Raz, R., Chazan, B., dan Dan, M. Cranberry juice and urinary tract infection.Clinical Infectious Disease Vol. 38. Oxford Academic. United Kingdom, 2004 :1413-1419. Didapat dari :<https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/386328> [8 Agustus 2017]
18. Runyon, B. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. dalam : Practice Guideline of the American Association for the Study of Liver Diseases.United States of America, 2012 : 74-78. Didapat dari : https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/adultascitesenhanced.pdf[8 Agustus 2017]
19. Baillie, J., DeWitt, J., Tenner, S., dan Vege, S. American College of Gastroenterology Guideline : Management of Acute Pancreatitis. dalam : The American Journal of Gastroenterology. Nature Publishing Group, United States of America, 2013 : 10-12. Didapat dari : http://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/2013-ACG_Guideline_AcutePancreatitis_September_2013.pdf [8 Agustus 2017]
20. Ellis, C., dan Ellis, R. Dog and Cat Bites. dalam : American Academy of Family Physicians Vol. 90. United States of America, 2014 : 240-241. Didapat dari : <http://www.aafp.org/afp/2014/0815/p239.pdf> [8 Agustus 2017]
21. Galwankar, S., Panchabai, T., dan Patil, P. Managing human bites. dalam : Journal of Emergencies, Trauma, and Shock Vol. 1. Jets Publishing, United States of America, 2009 : 3. Didapat dari : <http://dx.doi.org.10.4103%2F0974-2700.55331> [8 Agustus 2017]

22. Department of health and human services of Centers For Disease Control And Prevention. Pertussis Vaccine. dalam : Summary Report of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). United States of America, 2012 : 78-84. Didapat dari : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-jun12.pdf> [8 Agustus 2017]
23. Diemert, D. Prevention and Self-Treatment of Traveler's Diarrhea. dalam : Clinical Microbiology Reviews Vol. 19. American Society for Microbiology, United States of America, 2006 : 4-9. Didapat dari : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1539099/pdf/0052-05.pdf> [8 Agustus 2017]
24. Center for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians.dalam : Summary for Clinicians Report.United States of America, 2012 : 2-17. Didapat dari : <https://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/antivirals/antiviral-summary-clinician.pdf> [8 Agustus 2017]
25. Anderson, D., dan Sexton, D. Antimicrobial prophylaxis for prevention of surgical site infection in adults. dalam : Harris, A. (editor), UpToDate.com. United States of America, 2017. Didapat dari : <https://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-prophylaxis-for-prevention-of-surgical-site-infection-in-adults> [8 Agustus 2017]