

Studi Efektivitas Profilaksis Cefazolin terhadap Pertumbuhan Koloni Bakteri Pascaoperasi: Studi pada Pasien Patah Tulang Panjang Terbuka Grade I dan Grade II di RSUD dr. Saiful Anwar Malang

Thomas E. C. J. Huwae¹, Rasyidin Rumlus², Wijaya Kartanegara²,
Dewi Santosaningsih³, Anita Purnamayanti², Agustinus Santoso⁴, Rika Yulia²

¹Departemen Ortopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia/Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia, ²Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, ³Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia/Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia, ⁴Departemen Farmakologi Klinik, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

Abstrak

Penggunaan antibiotik profilaksis sebelum tindakan bedah telah terbukti dapat mengurangi angka kejadian infeksi setelah operasi. Antibiotik profilaksis dianjurkan hanya untuk tindakan dengan kejadian infeksi yang tinggi dan tindakan dengan konsekuensi infeksi yang sangat serius. Kasus patah tulang terbuka merupakan kejadian infeksi yang sangat serius. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas profilaksis cefazolin terhadap pertumbuhan koloni bakteri 24, 48, dan 72 jam pascaoperasi. Metode pada penelitian ini merupakan metode observasional secara kohort prospektif yang dilakukan di RSUD dr. Saiful Anwar Malang selama Januari–Juni 2018 dan pengambilan sampel menggunakan *total sampling*. Penilaian efektivitas cefazolin berdasarkan pertumbuhan jumlah koloni bakteri dan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik. Hasil pemeriksaan kultur luka operasi pada 30 subjek *grade I* dan *grade II*, terdapat 43 koloni bakteri positif yaitu *coagulase-negative Staphylococcus* dari total 43 koloni bakteri yang tumbuh sehingga mencapai sensitivitas (100%) pada 24 jam pascaoperasi, sedangkan pemeriksaan kultur 48 jam dan 72 jam pascaoperasi tidak terdapat pertumbuhan bakteri. Penggunaan profilaksis cefazolin efektif dalam menurunkan pertumbuhan koloni bakteri 24, 48, dan 72 jam pascaoperasi.

Kata kunci: Antibiotik profilaksis, cefazolin, patah tulang terbuka

Effectiveness of Cefazolin Prophylaxis on the Growth of Postoperative Bacterial Colony: Study on Grade I and Grade II Open Fracture Patients at Saiful Anwar General Hospital

Abstract

The use of prophylactic antibiotics before surgery has been shown to reduce the incidence of postoperative infection. Prophylactic antibiotics are recommended only for procedures with high infection incidence and procedures with very serious infection consequences. The case of open fractures has a very serious infection risk. The purpose of this study was to find out the effectiveness of cefazolin prophylaxis against bacterial colony growth of 24 hours, 48 hours, and 72 hours postoperatively. This was a prospective cohort study conducted in RSUD dr. Saiful Anwar Malang from January to June 2018 using total sampling. Assessment of cefazolin effectiveness was based on the amount of bacterial colony growth and bacterial sensitivity growth to antibiotics. On the examination result of wound culture on 30 grade I and II subjects after 24 hours, 48 hours, and 72 hours postoperatively, there were 7 positive isolated specimens of coagulase-negative *Staphylococcus* with bacterial colony of 7 (100%) for 24 hours postoperatively while culture examination for 48 hours and 72 hours postoperatively did not have bacterial growth (100% sensitivity). It was concluded that the use of cefazolin prophylaxis was effective in reducing the growth of bacterial colony for 24 hours, 48 hours, and 72 hours postoperatively.

Keywords: Cefazolin, open fractures, prophylaxis antibiotic

Korespondensi: dr. Thomas E. C. J. Huwae, Sp.OT(K), Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur 65111, Indonesia, dan Staf Medis Fungsional (SMF) Bedah Orthopedi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur 65145, Indonesia, email: thomashuwae90@gmail.com

Naskah diterima: 3 Agustus 2018, Diterima untuk diterbitkan: 19 Agustus 2019, Diterbitkan: 31 Maret 2020

Pendahuluan

Antibiotik profilaksis bedah adalah penggunaan antibiotik sebelum, selama, dan paling lama 24 jam pascaoperasi pada kasus yang secara klinis tidak memperlihatkan tanda infeksi dengan tujuan mencegah terjadinya infeksi luka daerah operasi.¹ Pemberian antibiotik profilaksis sebelum tindakan operasi harus dilakukan (sesuai indikasi, contohnya pada operasi patah tulang terbuka *grade I* dan *II*) karena terbukti dapat mengurangi angka kejadian infeksi setelah operasi. Tetreault *et al.* (2014) melaporkan bahwa penggunaan profilaksis pada operasi terkontaminasi dapat menurunkan infeksi luka operasi dini sekitar 60% dibandingkan dengan tidak diberikan antibiotik profilaksis atau plasebo.² Apabila antibiotik profilaksis tidak segera diberikan, maka hal tersebut dapat meningkatkan risiko infeksi sehingga berdampak pada munculnya sepsis, peningkatan mortalitas, morbiditas, biaya pengobatan dan lama perawatan pasien di rumah sakit. Sepsis merupakan salah satu komplikasi infeksi sistemik dari patah tulang terbuka jika tidak diberikan antibiotika segera mungkin. Abdel dan Peter (2018) melaporkan bahwa lama pemberian antibiotik profilaksis >72 jam dibandingkan <72 jam tidak berbeda signifikan terhadap risiko komplikasi sepsis.³ Selanjutnya, berdasarkan laporan Amerika Serikat, kerugian biaya mencapai 400–2600 dolar per luka operasi sekitar 130–480 juta dolar per tahun saat tidak diberikan antibiotik profilaksis. Infeksi pascaoperasi di Indonesia akibat tidak diberikan antibiotik profilaksis akan memperpanjang waktu perawatan di rumah sakit antara 15–19 hari.⁴ Oleh karena itu, antibiotik profilaksis harus diberikan untuk mengurangi risiko infeksi dan dampak yang akan terjadi.⁵

Patah tulang terbuka merupakan keputahan fragmen tulang yang berhubungan dengan lingkungan luar melalui kulit, sehingga terjadi pencemaran kuman yang dapat menimbulkan

komplikasi berupa infeksi.⁴ Matos *et al.* (2014) melaporkan klasifikasi resiko infeksi patah tulang terbuka berdasarkan kerusakan jaringan kulit, dari 66 pasien akibat kecelakaan lalu lintas, terdapat *grade I* risiko infeksi sebesar 3,12%, *grade II* 26,56% dan *grade III* 35,94%.⁶

Sefalosporin generasi pertama yaitu cefazolin direkomendasikan sebagai antibiotik pilihan pada patah tulang terbuka baik *grade I* sampai *III*. Hal ini karena antibiotik tersebut memiliki aktivitas pada bakteri gram positif *Staphylococcus aureus*, meskipun cefazolin juga efektif terhadap beberapa bakteri gram negatif.⁷ O'Brien *et al.* (2014) menjelaskan bahwa lama pemberian antibiotik profilaksis selama 5 sampai 10 hari tidak terbukti dapat memberikan efikasi pada antibiotik tersebut. Oleh sebab itu, disarankan bahwa pemberian antibiotik profilaksis dilakukan selama 72 jam dan dapat dilakukan pemberian ulang dalam jangka waktu pendek selama 24 jam pada patah tulang terbuka, namun pemberian antibiotik profilaksis dalam jangka waktu ≤ 24 yang bertujuan untuk mencegah risiko infeksi pascaoperasi pada patah tulang terbuka tidak berbeda signifikan terhadap efektivitas antibiotik profilaksis dibandingkan selama 72 jam dan 5–10 hari.^{8,9} Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST) (2011) merekomendasikan pemberian antibiotik profilaksis pada patah tulang terbuka *grade I* dan *II* selama 24 jam. Patah tulang terbuka *grade III* diberikan selama 72 jam atau tidak lebih dari 24 jam untuk cedera jaringan lunak.¹⁰ Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui efektivitas profilaksis cefazolin terhadap pertumbuhan koloni bakteri 24, 48, dan 72 jam pascaoperasi pada pasien patah tulang panjang terbuka *grade I* dan *II* di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

Metode

Studi ini menggunakan metode observasional

analitik, bersifat kohort. Sampel penelitian adalah pasien patah tulang panjang terbuka *grade I* dan *II* yang menjalani tindakan operasi ortopedik di RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien menjalani tindakan operasi ortopedik patah tulang panjang terbuka *grade I* dan *II* dan mendapatkan terapi profilaksis cefazolin. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang pada saat menjalani pembedahan sedang menderita infeksi akut lain, pasien merupakan rujukan dari rumah sakit lain dan sudah mendapatkan antibiotik, pasien alergi dengan cefazolin, pasien dengan *multiple* trauma seperti cedera kepala, pasien menolak untuk dimasukkan sebagai sampel penelitian setelah diberikan *informed consent*.

Prosedur pemberian antibiotik profilaksis dilakukan dengan berdasar pada Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 8 Tahun 2015 yaitu antibiotik profilaksis diberikan selama 30–60 menit sebelum insisi dimulai, dosis 2 g selama 24 jam lalu dilanjutkan 1 g setiap 8 jam selama 24 jam, rute pemberian intravena. Prosedur pemeriksaan mikrobiologi pada penelitian ini adalah pengambilan sampel, pewarnaan bakteri gram-positif atau gram-negatif, kultur bakteri, dan yang terakhir uji kepekaan terhadap cefazolin. Tahap pertama, sebelum pengambilan *swab* menggunakan kapas lidi steril pada *medium transport amies*, luka operasi mula-mula dibersihkan dengan menggunakan cairan normal salin steril lalu dilakukan *swab*, dimasukkan ke dalam tabung reaksi BHI steril, kemudian dilakukan pemeriksaan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Tahap kedua, dilakukan pewarnaan bakteri gram-positif atau gram-negatif. Apabila hasil identifikasi terdapat bakteri *coccus* gram positif, maka perlu diuji lebih lanjut apakah jenis *coccus* positif (*Staphylococcus aureus*) atau *streptococcus* dengan menggunakan reagen H_2O_2 , sementara reagen *test latex* digunakan untuk melihat *coccus* gram positif

(*Staphylococcus aureus*) atau *coccus* gram negatif (*coagulase-negative Staphylococcus*). Untuk mengidentifikasi bakteri *coccus* gram negatif, perlu dilakukan uji *microbact*. Untuk menentukan jenis dari bakteri *coccus* negatif, dilakukan uji oksidase dengan larutan NaCl yang terbentuk suspensi yang setara dengan kekeruhan 0,5 mc Farland. Selanjutnya, dihitung jumlah pertumbuhan koloni bakteri menggunakan *coloni counter* dan dilakukan uji kepekaan bakteri terhadap cefazolin.

Analisis data dalam penelitian ini yaitu menggunakan uji statistik *one-way* Anova. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan laik etik dengan nomor 400/167/K.3/302/2017 dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang.

Hasil

Selama periode pengambilan data, terdapat 56 pasien patah tulang panjang terbuka *grade I* dan *II*, namun sebanyak 26 pasien tidak masuk ke dalam kriteria inklusi sebab pasien merupakan rujukan dari rumah sakit lain dan sudah mendapatkan antibiotik sebelumnya. Dengan demikian, jumlah pasien yang terlibat dalam penelitian ini sebanyak 30 pasien.

Profil karakteristik pasien

Profil awal pasien patah tulang panjang terbuka *grade I* dan *II* di RSUD dr. Saiful Anwar Malang dan lokasi patah tulang panjang terbuka *grade I* dan *II* masing-masing dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Hasil kultur *swab* luka yang dilakukan pada saat 24 jam pascaoperasi menunjukkan bahwa dari 27 pasien patah tulang panjang terbuka *grade I*, 7 pasien (25,9%) ditemukan kolonisasi bakteri yang seluruhnya bakteri *coccus* (*coagulase-negative Staphylococcus*) gram-positif. Tidak ditemukan kolonisasi bakteri batang (*Acinetobacter lwoffii*, *Klebsiella spp.*) gram negatif pada pasien tersebut. Pun

Tabel 1 Karakteristik Pasien Patah Tulang Panjang Terbuka Grade I dan II yang Menjalani Tindakan Operasi di RSUD dr. Saiful Anwar Malang

Karakteristik	Nilai	
	Grade I (n=27)	Grade II (n=3)
Jenis Kelamin		
Pria (%)	74,1	66,7
Wanita (%)	25,9	33,3
Mekanisme Trauma		
Kecelakaan lalu lintas (%)	88,8	0
Kecelakaan kerja (%)	11,1	100
Usia (Rata-Rata)	39,9	40,3

Tabel 2 Lokasi Patah Tulang Panjang Terbuka Grade I dan II

Karakteristik	Nilai	
	Grade I (n=27)	Grade II (n=3)
Lengan Atas	0	1
Lengan Bawah	0	0
Tungkai Atas	10	0
Tungkai Bawah	17	2

demikian pada 3 pasien patah tulang panjang terbuka grade II, tidak ditemukan kolonisasi bakteri. Hasil identifikasi bakteri dari kultur *swab* luka pasien patah tulang panjang terbuka grade I dan grade II 24 jam pasca operasi dapat dilihat pada Tabel 3 dan Tabel 4.

Kepekaan bakteri terhadap cefazolin

Kepekaan bakteri terhadap cefazolin yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 5. Data yang disajikan dalam tabel ini hanya kategori sensitif, tidak termasuk kategori intermediet ataupun resisten. Kepekaan bakteri terhadap cefazolin diperoleh dari jumlah isolat yang sensitif terhadap cefazolin dibagi dengan

jumlah seluruh isolat hasil uji sensitivitas bakteri terhadap cefazolin baik yang sensitif, intermediet dan resisten.

Data dalam Tabel 5 menunjukkan hasil uji kepekaan berdasarkan jumlah koloni yang tumbuh setelah pemberian profilaksis cefazolin pada 24 jam pascaoperasi sejumlah 7 isolat dengan identifikasi satu jenis bakteri (*conts*). Sementara itu, pada 48 dan 72 jam pascaoperasi tidak ditemukan pertumbuhan koloni bakteri gram positif atau negatif.

Pada Tabel 6, ditunjukkan perbandingan efektivitas setelah pemberian profilaksis cefazolin pada 24 jam vs 48 jam, 24 jam vs 72 jam, dan 48 jam vs 72 jam pascaoperasi

Tabel 3 Profil Jumlah Koloni Bakteri Berdasarkan Hasil Kultur Luka Pasien Patah Tulang Panjang Terbuka Grade I dan II Sebelum Operasi dan 24 Jam Pascaoperasi

Bakteri	Jenis Bakteri	Sebelum Operasi		Setelah Operasi	
		Jumlah Isolat	%	Jumlah Isolat	%
Gram +	<i>Coagulase-negative</i>	7	21,21	7	100
	<i>Staphylococcus</i>				
	<i>Staphylococcus aureus</i>	24	72,73	0	0
Gram -	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	3,03	0	0
	<i>Klebsiella spp.</i>	1	3,03	0	0
Total		33*	100	7	100

Keterangan: *Hasil identifikasi *swab* luka pasien ditemukan kolonisasi lebih dari satu jenis isolat

Tabel 4 Pertumbuhan Bakteri dari Hasil Pemeriksaan *Swab* Luka pada Pasien Patah Tulang Panjang Terbuka *Grade I* dan *II*

Jenis Bakteri	IGD Sebelum Operasi		24 Jam Pascaoperasi		48 Jam Pascaoperasi		72 Jam Pascaoperasi	
	Rata-Rata Jumlah Koloni Bakteri	%	Rata-Rata Jumlah Koloni Bakteri	%	Rata-Rata Jumlah Koloni Bakteri	%	Rata-Rata Jumlah Koloni Bakteri	%
<i>Coagulase-negative Staphylococcus</i>	26	22	43	100	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	90	77	-	-	-	-	-	-
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	10	0	-	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella spp.</i>	34	0	-	-	-	-	-	-
Total	116	100	43	0	-	-	-	-

Tabel 5 Kepekaan Bakteri Terhadap Cefazolin pada Pasien Patah Tulang Panjang Terbuka *Grade I* dan *II* pada 24, 48, dan 72 Jam Pascaoperasi

Antibiotika	Hasil		
	24 Jam Pascaoperasi		48 Jam Pascaoperasi
	72 Jam Pascaoperasi		
Cefazolin*	S	-	-

Keterangan: S=Sensitive, I=Intermediate, R=Resistant, *=Pasien hanya mendapatkan satu antibiotik

dibandingkan 48 dan 72 jam pascaoperasi terhadap pertumbuhan koloni bakteri.

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh pada bulan Januari sampai Juni pada pasien patah tulang panjang terbuka *grade I* dan *grade II* pada 24, 48, dan 72 jam pascaoperasi di RSUD dr. Saiful Anwar Malang, data

subjek patah tulang panjang terbuka sebanyak 56 subjek, di antaranya *grade I* sebanyak 38 subjek dan *grade II* sebanyak 18 subjek. Selanjutnya, 38 subjek dilakukan seleksi kembali dan diperoleh subjek yang termasuk kriteria inklusi sebanyak 30 orang, terdiri dari *grade I* berjumlah 27 subjek dan *grade II* berjumlah 3 subjek. Dari 38 subjek *grade I*, terdapat 11 subjek kriteria eksklusi dan 18 pasien *grade II*, 15 subjek di antaranya sesuai

Tabel 6 Efektivitas Profilaksis Cefazolin Terhadap Pertumbuhan Jumlah Koloni Bakteri 24 Jam Pascaoperasi Dibandingkan dengan 48 dan 72 Jam Pascaoperasi pada Pasien Patah Tulang Panjang Terbuka *Grade I* dan *II*

(I) Waktu Pengambilan <i>Swab</i>	one-way Anova	
	(J) Waktu Pengambilan <i>Swab</i>	p-value
24 jam pascaoperasi	48 jam pascaoperasi	,000
	72 jam pascaoperasi	,000
48 jam pascaoperasi	24 jam pascaoperasi	,000
	72 jam pascaoperasi	1,000
72 jam pascaoperasi	24 jam pascaoperasi	,000
	48 jam pascaoperasi	1,000

kriteria eksklusi karena pasien merupakan pasien rujukan dari rumah sakit lain atau puskesmas ke rumah sakit dr. Saiful Anwar Malang, namun sudah mendapatkan tindakan antibiotik. Pasien dirujuk ke RSUD dr. Saiful Anwar Malang karena puskesmas, klinik dan rumah sakit swasta tipe C masih memiliki fasilitas kesehatan yang belum memadai, atau kekurangan dokter spesialis yang ahli dalam bidangnya. Selain itu, RSUD dr. Saiful Anwar Malang merupakan rumah sakit tipe A paripurna yang memiliki fasilitas kesehatan yang kompleks dan canggih.¹¹ Antibiotik harus diberikan sesegera mungkin ketika berada di Unit Gawat Darurat (UGD). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pemberian antibiotik dalam 3 jam cedera dapat menurunkan tingkat infeksi. Penelitian retrospektif menunjukkan bahwa antibiotik yang diberikan dalam 66 menit setelah kejadian patah tulang memiliki tingkat infeksi 0%, namun meningkat 17% jika pemberian antibiotik melampaui jangka waktu ini.^{12,13}

Data 30 sampel dilakukan kultur luka 24 jam pascaoperasi dan diperoleh 43 jumlah koloni pada satu jenis bakteri gram positif yaitu *coagulase-negative Staphylococcus* dari total 43 jumlah koloni, sehingga mencapai sensitivitas 100%. Sementara itu, pada 48 dan 72 jam pascaoperasi tidak ditemukan pertumbuhan bakteri setelah dilakukan hasil kultur luka sehingga bakteri masih sensitif terhadap cefazolin. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian profilaksis cefazolin dapat menurunkan pertumbuhan bakteri hingga 72 jam pascaoperasi. Menurut Sitati *et al.* (2017), *coagulase-negative Staphylococcus* merupakan jenis bakteri gram positif kedua yang teridentifikasi pada patah tulang terbuka, yakni sebesar 19,5%, setelah *Staphylococcus aureus*, yakni sebesar 22,5%.¹⁴ Berdasarkan penelitian Sidhu *et al.* (2016), *coagulase-negative Staphylococcus* merupakan bakteri yang sering mengontaminasi kultur luka darah, sehingga memungkinkan kondisi luka

tersebut terinfeksi atau tidak. Namun untuk memastikan bahwa apakah kondisi luka pasien terinfeksi *coagulase-negative Staphylococcus*, perlu dilakukan penelitian atau evaluasi lebih lanjut dengan parameter tertentu, misalnya melihat kondisi klinis dan luka pasien.¹⁵

Hasil uji statistik dengan *one-way* Anova menunjukkan bahwa profilaksis cefazolin efektif dalam menurunkan pertumbuhan koloni bakteri pada 24 jam pascaoperasi. Nilai $sig.=0,000 < \alpha=0,05$, artinya terdapat perbedaan efektivitas cefazolin yang bermakna terhadap jumlah *coagulase-negative Staphylococcus* pada 24 jam dibandingkan 48 jam dan 72 jam pascaoperasi.

Berdasarkan hasil sensitivitas bakteri terhadap cefazolin, didapatkan bahwa cefazolin sensitif terhadap semua bakteri yang mengontaminasi luka pada pasien patah tulang panjang terbuka *grade I* dan *II*. Cefazolin merupakan antibiotik cefalosporin generasi pertama turunan dari asam 7-aminocephalosporanic dan telah digunakan di dunia sejak tahun 1970 untuk pengobatan infeksi bakteri di berbagai organ seperti saluran napas, kulit, saluran kelamin, saluran kemih, saluran empedu, dan infeksi tulang dan sendi. Cefazolin aktif terhadap berbagai macam bakteri seperti *coccus* gram positif (kecuali *Enterococcus*) dan beberapa basil gram negatif seperti *E. coli*, *Proteus*, dan *Klebsiella*. Cefazolin menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat satu atau lebih protein pengikat penisilin, sehingga menghambat proses akhir transpeptidasi dari sintesis peptidoglikan di dinding sel bakteri.¹⁶ Penelitian ini memiliki keterbatasan dalam menilai kesesuaian dosis antibiotik, yaitu tidak memperhatikan berat badan dan luas permukaan tubuh.

Simpulan

Penggunaan profilaksis cefazolin efektif dalam menurunkan pertumbuhan kolonisasi bakteri 24 jam pascaoperasi dengan pertumbuhan

bakteri 7 isolat dari total 7 sehingga mencapai sensitivitas 100% dibandingkan 48 dan 72 jam pascaoperasi pada patah tulang panjang terbuka *grade I* dan *grade II* di RSUD dr. Saiful Anwar Malang pada 08 Januari 2018 hingga 20 Juni 2018 di bangsal.

Pendanaan

Penelitian ini memperoleh dana hibah dari Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*) dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015 Tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
2. Tetreault MW, Wetters NG, Aggarwal V, Mont M, Parvizi J, Della Valle CJ. The Chitraranjan Ranawat Award: Should prophylactic antibiotics be withheld before revision surgery to obtain appropriate cultures? Clin Orthop Relat Res. 2014; 472(1):52–6. doi: 10.1007/s11999-013-3016-5
3. Elniel AR, Giannoudis PV. Open fractures of the lower extremity: Current management and clinical outcomes. EFORT Open Rev. 2018;3(5):316–25. doi: 10.1302/20585241.3.170072
4. Isaac SM, Woods A, Danial IN, Mourkous H. Antibiotic prophylaxis in adults with open tibial fractures: What is the evidence for duration of administration? A systematic review. J Foot Ankle Surg. 2016;55(1):146–50. doi: 10.1053/j.jfas.2015.07.012
5. Mayhall CG. Surgical infection including burns. In: Wenzel RP. Prevention and control of nosocomial infections. Baltimore, Md: William and Wilkins Baltimore; 1987.
6. Matos MA, do Nascimento JM, da Silva BVP. Clinical and demographic study on open fractures caused by motorcycle traffic accidents. Acta Ortop Bras. 2014; 22(4):214-8. doi: 10.1590/1413-78522014220400860
7. Wilson WC, Grande CM, Hoyt DB. Trauma: Emergency resuscitation, perioperative anesthesia, surgical management, Volume I. New York: CRC Press; 2007.
8. O'Brien CL, Menon M, Jomha NM. Controversies in the management of open fractures. Open Orthop J. 2014;8:178–84. doi: 10.2174/1874325001408010178
9. Dunkel N, Pittet D, Tovmirzaeva L, et al. Short duration of antibiotic prophylaxis in open fractures does not enhance risk of subsequent infection. Bone Joint J. 2013;95-B(6):831–7. doi: 10.1302/0301-620X.95B6.30114
10. Hoff WS, Bonadies JA, Cacheo R, Dorlac WC. East practice management guidelines work group: Update to practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in open fractures. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 340 Tahun 2010 Tentang Klasifikasi Rumah Sakit. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
12. Cross WW 3rd, Swiontkowski MF. Treatment principles in the management of open fractures. Indian J Orthop. 2008; 42(4):377-86. doi: 10.4103/0019-5413.43373
13. Lack WD, Karunakar MA, Angerame

- MR, Seymour RB, Sims S, Kellam JF, et al. Type III open tibia fractures: Immediate antibiotic prophylaxis minimizes infection. *J Orthop Trauma.* 2015;29(1):1–6. doi: 10.1097/BOT.0000000000000262
14. Sitati FC, Mosi PO, Mwangi JC. Early bacterial cultures from open fractures - differences before and after debridement. *Ann Afr Surg.* 2017;14(2):66–70. doi: 10.4314/aas.v14i2.3
15. Sidhu SK, Maholtra S, Devi P, Tuli AK. Significance of coagulase negative *Staphylococcus* from blood cultures: Persisting problems and partial progress in resource constrained settings. *Iran J Microbiol.* 2016;8(6): 366–71.
16. Kusaba T. Safety and efficacy of cefazolin sodium in the management of bacterial infection and in surgical prophylaxis. *Clin Med Ther.* 2009;1:1607–15. doi: 10.4137/CMT.S2096