

# **Penggunaan Antibiotik Irasional pada Pasien Anak dengan Sakit Kritis di Unit Perawatan Intensif Anak**

**Regina Suriadi,\* Jessica Sofian,\*\* Rosalia Theodosia Daten Beyeng\***

*\*Rumah Sakit Umum Daerah Lewoleba, Lembata, Nusa Tenggara Timur, Indonesia*

*\*\*Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Atma Jaya, Jakarta, Indonesia*

## **Abstrak**

Pasien di Unit Perawatan Intensif Anak (PICU), selain menghadapi penyakit dasar, juga berisiko tinggi mengalami infeksi sekunder. Kondisi ini disebabkan oleh banyaknya prosedur medis, penggunaan alat-alat invasif, dan lamanya durasi perawatan. Memberikan antibiotik kepada hampir semua pasien PICU, meskipun tanpa tanda-tanda infeksi, telah menjadi praktik umum. Tujuan dari studi ini adalah mengetahui gambaran dan dampak dari penggunaan antibiotik irasional (baik sebagai terapi empiris, profilaksis maupun sebagai terapi definitif), serta mengetahui peran biomarker sebagai acuan pertimbangan pemberian antibiotik pada pasien anak di PICU. Penggunaan antibiotik yang irasional pada anak yang dirawat di PICU masih terjadi di berbagai belahan dunia, baik sebagai terapi empiris, profilaksis maupun sebagai terapi definitif. Hal ini dapat berdampak pada meningkatnya kejadian resistensi antibiotik, memperpanjang durasi perawatan, meningkatkan beban ekonomi masyarakat, dan paling parah dapat meningkatkan angka kematian akibat infeksi. Pemeriksaan PCT dan CRP telah terbukti memiliki kaitan dengan tingkat keparahan penyakit, kedua marker tersebut berperan membedakan etiologi (infeksi vs non-infeksi) pada pasien sehingga dapat memandu inisiasi, deeskalasi, atau penghentian antibiotik. Untuk mengurangi resistensi antibiotik, penting dilakukan edukasi berkala kepada tenaga medis tentang protokol pemberian antibiotik mencakup indikasi, jenis, dosis dan lama pemberian. Dapat pula disediakan form tertulis untuk menilai keperluan terapi dengan menggunakan alur Gyssens. Dibutuhkan kerja sama dari berbagai pihak agar strategi penanganan dapat berjalan secara komprehensif dan berkesinambungan.

**Kata kunci:** Antibiotik irasional, Resistensi antibiotik, Unit perawatan intensif anak

## ***Irrational Use of Antibiotics in Critically Ill Pediatric Patients in the Pediatric Intensive Care Unit***

*Regina Suriadi,\* Jessica Sofian,\*\*  
Rosalia Theodosia Dateng Beyeng\**

*\* Lewoleba Regional General Hospital, Lembata, Nusa Tenggara Timur,  
Indonesia*

*\*\* Faculty of Health and Medicine, Atmajaya Catholic University, Jakarta,  
Indonesia*

### ***Abstract***

*Besides their underlying diseases, patients in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU), also have a high risk of developing secondary infections due to various procedures and the long length of stay. It has become a culture to give antibiotics to almost all patients who come to the PICU. The aim of this study is to assess the pattern and impact of the irrational use of antibiotics (both as empiric therapy, prophylaxis and definitive therapy), as well as to determine the role of biomarkers as a consideration for administering antibiotics to pediatric patients in the PICU. Irrational use of antibiotics in PICU still occurs all over the world, both as empiric therapy, prophylaxis and definitive therapy. This can have an impact on increasing the incidence of antibiotic resistance, extending the length of stay, increasing the economic burden on society, and worst of all, increasing the death rate due to infection. PCT and CRP, can help to differentiate the etiology, so they are useful guides for the initiation, de-escalation, or discontinuation of antibiotics. It is important to provide regular education to medical personnel regarding the protocol for administering antibiotics, including indications, types, doses and duration of administration. A written form can also be provided to assess the need for therapy using the Gyssens flowchart. In addition, cooperation from various parties is needed to carry out a comprehensive, sustainable management strategy to resolve this problem.*

***Keywords:*** *Irrational antibiotics, Antibiotic resistance, Pediatric intensive care unit*

## **Pendahuluan**

Pasien anak yang dirawat di Unit Perawatan Intensif Anak (PICU) biasanya berada dalam kondisi kritis. Selain infeksi awal yang mungkin diderita, pasien PICU juga memiliki risiko tinggi terkena infeksi sekunder. Hal ini diakibatkan oleh banyaknya prosedur yang didapatkan, durasi perawatan yang lama, dan pemberian beberapa antibiotik dalam periode yang lama. Penelitian yang dilakukan oleh Abbas et al,<sup>1</sup> menunjukkan 76% pasien di PICU di rumah sakit tersier mendapatkan lebih dari satu jenis antibiotik, baik diberikan sebagai kombinasi obat maupun terapi lanjutan.

Antibiotik merupakan salah satu obat yang paling sering digunakan di fasilitas kesehatan dan pelayanan medis, baik sebagai terapi profilaksis, empiris, maupun definitif. Karena pemakaian yang berlebihan, resistensi anti-

otik tumbuh menjadi masalah yang mendunia, beberapa antibiotik menjadi tidak lagi efektif bahkan untuk menangani infeksi yang umum ada di masyarakat.<sup>2</sup> Hal ini juga selanjutnya dapat menimbulkan kondisi yang lebih parah yaitu timbulnya organisme *multi-drug resistant* (MDROs) terutama pada anak yang dirawat di PICU yang menerima berbagai antibiotik, situasi ini berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas individu.<sup>3</sup> *World Health Organization* (WHO) melaporkan pada tahun 2019, 25 negara menunjukkan data infeksi aliran darah (bakteremia) yang disebabkan oleh bakteri *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), 49 negara yang menunjukkan data bakteremia akibat *E.coli*, dengan tingkat resistensi *E. coli* terhadap sefalosporin generasi 3 sebesar 36.0% (IQR 15.2–63.0). Sebagian besar pasien yang dirawat di ruang perawatan intensif di berbagai belahan dunia, dilaporkan

sudah mengalami resisten terhadap terapi lini terakhir karbapenem.<sup>4</sup>

Pada hal ini, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Martino et al,<sup>5</sup> ditemukan 50% antibiotik yang diresepkan kepada anak di fasilitas kesehatan ternyata tidak sepenuhnya diperlukan. Penyebab utama resistensi antibiotik adalah penggunaan antibiotik yang irasional tanpa indikasi yang sesuai atau pemberian antibiotik dengan dosis berlebihan. Penggunaan antibiotik yang tidak seharusnya diberikan dalam jangka panjang telah menyebabkan meningkatnya angka resistensi antibiotik yang memberikan dampak yang kurang baik secara klinis, ekonomi, dan kesehatan publik.<sup>1</sup>

Tujuan dari studi ini adalah mengetahui gambaran dan dampak dari penggunaan irasional antibiotik (baik sebagai terapi empiris, profilaksis maupun definitif), serta mengetahui peran biomarker sebagai pertimbangan pemberian antibiotik pada pasien anak di PICU. Studi ini membahas penggunaan antibiotik pada semua pasien anak yang dirawat di PICU, baik yang dirawat dengan dasar penyakit infeksi atau kondisi kritis lainnya, seperti post operasi dan sebagainya. Studi ini juga akan membahas peran pemeriksaan biomarker untuk mengevaluasi keperluan pemberian antibiotik pada pasien anak yang dirawat inap di PICU.

## **Diskusi**

### **Penggunaan Antibiotik pada Anak dengan Sakit Kritis di PICU**

Penggunaan antibiotik di PICU termasuk tinggi dibandingkan dengan jenis perawatan lainnya, hal ini dipengaruhi oleh pertimbangan kompleks dari keparahan penyakit dan komorbiditas pasien yang dirawat di ruang perawatan intensif. Umumnya, penggunaan antibiotik irasional pada seluruh pasien anak di PICU diindikasikan akibat adanya infeksi maupun tidak terhadap penyakit yang diderita pasien. Pasien anak dengan penyakit kritis yang dirawat di PICU biasanya menerima terapi medis invasif, memiliki ketidakstabilan hemodinamik dan respirasi, memiliki imunitas yang terganggu baik akut maupun kronis, dan memiliki risiko tinggi terpapar infeksi. Hal itu disebabkan oleh mikroorganisme patologis yang telah mengalami resistensi sehingga seringkali dinilai membutuhkan pemberian antibiotik dini.<sup>6</sup> Sudah menjadi sebuah budaya untuk memberikan antibiotik pada hampir semua pasien yang datang ke PICU walaupun belum tentu terdapat tanda infeksi. Antibiotik juga sering diganti ke jenis antibiotik yang

tingkatannya lebih tinggi tanpa pertimbangan rasional sebelumnya, contohnya penggunaan meropenem jika pasien menggunakan ventilasi mekanik, demam berkepanjangan yang belum tentu disebabkan infeksi, atau kondisi syok yang bukan disebabkan oleh infeksi bakteri, misalnya pada pasien dengue.<sup>7</sup>

Secara global penggunaan antibiotik meningkat  $\geq 30\%$  sepanjang tahun 2000 sampai 2010. Di Amerika 56-100% pasien PICU menerima terapi antibiotik, dan 30-60% diantaranya merupakan penggunaan yang irasional. Di Pakistan, keirasionalan penggunaan antibiotik juga masih menjadi masalah. Sekitar 40-60% pasien anak yang datang ke PICU menerima antibiotik dengan indikasi yang tidak tepat. Lebih detail lagi data yang dikumpulkan dari PICU dan NICU di Pakistan menunjukkan penggunaan antibiotik irasional didapatkan pada neonatus sebesar 57,3 – 64,7%, pada bayi sebesar 62 - 64,4%, sedangkan pada anak 55,6 - 60,2%.<sup>8</sup> Indikasi pemberian antibiotik dapat dikelompokkan kepada 3 indikasi besar, yaitu sebagai terapi profilaksis, terapi empiris dan terapi definitif. Penelitian yang dilakukan oleh Abbas et al,<sup>1</sup> di PICU di India, 43% pemberian antibiotik di PICU adalah sebagai terapi profilaksis, 42% sebagai terapi empiris dan 15% sebagai terapi definitif. Nilai tengah jumlah antibiotik yang diberikan perpasien di PICU adalah 3, dengan rentang pemberian 1-7 jenis antibiotik pada satu pasien. Sekitar 25% menerima 1 jenis antibiotik, 23% menerima 2 antibiotik, 29% menerima 3 antibiotik, dan sisanya menggunakan 4 atau lebih kombinasi antibiotik. Antibiotik yang paling sering diresepkan adalah cefazolin, meropenem, vancomycin dan seftriakson, sedangkan untuk terapi kombinasi sering digunakan meropenem dan vankomisin.

Karena ingin memberikan terapi yang cepat dan efektif, petugas kesehatan seringkali memberikan antibiotik yang kuat tanpa indikasi yang jelas. Suatu penelitian di China menunjukkan tingginya penggunaan antibiotik pada neonatus dan anak. Sebanyak 59,6% pasien menerima antibiotik empiris secara irasional.<sup>9</sup> Di Indonesia sendiri penggunaan antibiotik yang irasional masih banyak terjadi. Sebuah penelitian yang dilakukan di rumah sakit pendidikan di Indonesia, 84% pasien menerima terapi antibiotik dan 60% diantaranya menerima terapi antibiotik yang irasional atau tanpa indikasi yang jelas.<sup>10</sup> Penggunaan antibiotik dapat diklasifikasikan penggunaannya sebagai terapi empiris (diberikan jika terdapat kecurigaan klinis terhadap infeksi namun kuman penyebab belum diketahui) terapi definitif (diberikan jika kuman penyebab sudah teriden-

tifikasi dengan jelas), terapi profilaksis diberikan untuk mencegah kemungkinan terjadinya infeksi pada pasien berisiko, misalnya untuk pasien perioperatif.<sup>11</sup>

#### a. Terapi Antibiotik Empiris

Karena hasil kultur darah baru didapatkan minimal setelah 24-72 jam, tenaga medis biasanya memberikan terapi antibiotik empiris pada pasien-pasien yang masuk ke PICU dengan dugaan infeksi bakteri. Penggunaan terapi empiris berkepanjangan, yang tidak sesuai hasil pemeriksaan bakteriologis dapat memicu timbulnya resistensi antibiotik. Pendekatan yang sering dilakukan adalah memberikan antibiotik spektrum luas atau kombinasi antibiotik. Berdasarkan beberapa penelitian yang dilakukan di Cina, Itali, Jepang, antibiotik yang paling sering diresepkan sebagai terapi empiris adalah sefalosporin golongan tiga.<sup>9</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Bharadwaj et al,<sup>12</sup> di India, mengatakan bahwa penggunaan terapi empiris sefalosporin golongan tiga yang berkepanjangan berhubungan dengan timbulnya kolonisasi *Ceftriaxone-resistant Enterobacteriaceae (CTRE)*. Sedangkan penggunaan terapi empiris aminoglikosid berkepanjangan dapat menyebabkan kolonisasi *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CPRE)* terutama pada pasien anak yang dirawat di ruang perawatan intensif.

Pasien yang datang ke PICU dengan gejala demam, 95% menerima terapi antibiotik parenteral, dan 30% diantaranya menggunakan kombinasi lebih dari satu jenis antibiotik.<sup>10</sup> Di Indonesia sendiri, penelitian yang dilakukan di RSUD Kojja berdasarkan pola kuman yang telah diteliti, terdapat beberapa bakteri yang sudah resisten terhadap antibiotik spektrum luas, sehingga dipilih terapi kombinasi cefotaxime dan gentamisin sebagai terapi empirik di PICU.<sup>13</sup>

#### b. Terapi Antibiotik Lini Akhir

Penggunaan antibiotik sebagai terapi definitif, terutama penggunaan antibiotik lini akhir di PICU juga menjadi suatu hal yang mengkhawatirkan. Seringkali pasien diberikan antibiotik lini akhir dengan indikasi yang irasional. Di beberapa negara berkembang

didapatkan peningkatan penggunaan antibiotik lini akhir, terutama kombinasi karbapenem dan vankomisin.<sup>7</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan di 41 negara di Eropa, Asia, Africa, Australia dan Amerika didapatkan bahwa sebagian besar rumah sakit, melakukan pemberian meropenem kepada pasien neonatus.<sup>14</sup> Penelitian di Italia juga menunjukkan hal serupa, terdapat penggunaan berlebihan terhadap antibiotik karbapenem untuk terapi demam dan infeksi saluran pernapasan bawah.<sup>15</sup>

Hal ini merupakan suatu hal yang mengkhawatirkan karena sebagai salah satu antibiotik lini terakhir, data bakteri yang resisten terhadap karbapenem terus meningkat. Hal ini terjadi akibat penggunaan karbapenem yang irasional ditambah lama perawatan pasien PICU yang biasanya cukup panjang, sehingga meningkatkan risiko infeksi bakteri gram negatif resisten karbapenem, yang selanjutnya dapat menyebabkan gagal terapi pada berbagai kondisi infeksi dan dapat meningkatkan morbiditas bahkan mortalitas pasien.<sup>16</sup>

#### c. Terapi Antibiotik Profilaksis

Penggunaan antibiotik sebagai profilaksis untuk tindakan bedah mencakup 68,1% penggunaan antibiotik pada anak.<sup>9</sup> Pasien anak yang dirawat di PICU pasca tindakan bedah kardiovaskular biasanya diberikan terapi antibiotik karena diduga berisiko tinggi mengalami infeksi. Seringkali sulit untuk membedakan respon inflamasi pasca operasi atau respon yang disebabkan oleh adanya infeksi bakteri.<sup>17</sup> Pasien yang menjalani operasi kardiovaskular biasanya menerima antibiotik profilaksis sebelum dan sesudah tindakan operasi. Terapi antibiotik ini biasanya diberikan ketika pasien mengalami gejala demam, hipotensi, atau perubahan *C-reactive protein (CRP)*, padahal hal ini mungkin pula terjadi akibat respon inflamasi sekunder dan bukan akibat infeksi.<sup>18</sup>

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Xu et al,<sup>19</sup> 30% pasien anak menerima dua atau lebih antibiotik profilaksis. Sefalosporin generasi dua dikombinasikan dengan nitroimidazole merupakan kombinasi tersering yang dipakai

untuk profilaksis pada operasi leher, hepatobilier, dan kolorektal. Penggunaan antibiotik sebagai profilaksis tindakan bedah merupakan salah satu indikasi pemberian antibiotik yang paling sering di populasi anak.<sup>9</sup> Studi di Amerika menunjukkan 44% anak yang menjalani operasi elektif dengan prosedur bedah yang steril, menerima antibiotik profilaksis yang irasional.<sup>19</sup> Penelitian besar yang dilakukan di beberapa benua juga menemukan seringkali profilaksis untuk pasien pra atau paska tindakan bedah diberikan dalam rentang waktu yang terlalu panjang, hal ini paling banyak ditemukan di Amerika Latin sebesar 84% dan di Eropa sebesar 78%.<sup>14</sup> Penting untuk mencegah penggunaan antibiotik spektrum luas yang berlebihan pada pasien anak di PICU yang membutuhkan operasi. Pasien anak yang dirawat di PICU biasanya memiliki penyakit yang lebih berat dan perlu menjalani rangkaian operasi yang kompleks sehingga membutuhkan lebih dari sekali tindakan operasi, sehingga strategi penggunaan antibiotik yang tepat mutlak diperlukan untuk mencegah timbulnya resistensi antibiotik, dan juga mengurangi keparahan penyakit serta biaya perawatan.<sup>18</sup>

### Peran Biomarker dalam Terapi Antibiotik

Pada pemilihan terapi antibiotik, peran biomarker penting digunakan untuk deteksi dan *follow up* infeksi bakteri pada anak. Beberapa biomarker yang sering digunakan diantaranya protein C-reaktif (CRP), Prokalsitonin (PCT), persepsin (P-SEP), jumlah leukosit, dan terutama interleukin 6 dan 8 (IL-6, IL-8) pada neonatologi. PCT dan CRP telah terbukti memiliki kaitan dengan tingkat keparahan penyakit. PCT dan CRP dapat membantu membedakan etiologi (infeksi vs non-infeksi) pada pasien, sehingga cocok dijadikan panduan untuk melakukan inisiasi, deeskalasi, atau penghentian antibiotik.<sup>20</sup>

Sebuah studi acak oleh Stocker et al,<sup>21</sup> menunjukkan bahwa biomarker PCT yang normal dapat digunakan sebagai acuan penghentian terapi antibiotik empiris untuk neonatus dengan sakit kritis yang mungkin menerima pengobatan dengan jangka waktu yang lama. Hal ini dibuktikan dalam sebuah uji coba terkontrol secara acak pada 1408 neonatus dengan membandingkan penggunaan terapi antibiotik pada grup dengan penilaian biomarker PCT dan grup tanpa penilaian biomarker PCT. Studi ini mendapatkan bahwa pada kelompok yang menggunakan penilaian PCT untuk panduan pengobatan sepsis onset dini terhadap neonatus menunjukkan pengurangan durasi

terhadap penggunaan terapi antibiotik (64 jam vs 51 jam). Selain itu, studi oleh Memar MY et al,<sup>22</sup> menyatakan persepsin (P-SEP) tidak hanya mampu membantu dalam membedakan antara sepsis dan sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS) tetapi juga bertindak sebagai alat prognostik pada sepsis bakteri. Dalam sebuah tinjauan literatur oleh Chiara M et al<sup>23</sup> dideskripsikan bahwa kadar P-SEP dilaporkan memiliki kadar yang tinggi pada pasien dengan infeksi bakteri.

Berdasarkan studi kohort di Filadelfia,<sup>24</sup> kombinasi biomarker terbaik untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko rendah infeksi bakteri adalah CRP  $\leq 5,0$  mg/dL ditambah serum amiloid A (SAA)  $\leq 15$   $\mu$ g/mL, yang memiliki spesifisitas dan kombinasi NPV tertinggi. Selain itu, mereka juga meneliti kombinasi CRP dan PCT, yang merupakan biomarker yang rutin tersedia, cepat, dan cukup menggunakan peralatan standar saja. Penelitian tersebut mendukung penggunaan CRP dan PCT untuk menentukan apakah etiologi SIRS disebabkan oleh infeksi bakteri. Namun, pada penelitian ini penerapan algoritma ini salah mengklasifikasikan 3 anak sebagai risiko rendah. Oleh karena itu, hal ini mungkin hanya dapat dijadikan sebagai tambahan terhadap penilaian klinis standar. Pengukuran CRP dan PCT secara dini dapat membantu mengidentifikasi anak-anak dengan SIRS yang memiliki risiko rendah terhadap infeksi bakteri, sehingga mampu mendorong penghentian antibiotik dalam 48 jam.<sup>24,25</sup>

### Dampak Penggunaan Antibiotik Irasional pada Anak dengan Sakit Kritis

Penggunaan antibiotik yang irasional secara berkepanjangan dapat memicu timbulnya resistensi antibiotik. Penggunaan antibiotik spektrum luas lebih dari dua minggu meningkatkan risiko infeksi bakteri multiresisten sebesar 9,7 kali lipat. Bakteri resisten antibiotik terbukti lebih banyak ditemukan pada populasi pasien dengan angka penggunaan antibiotik yang tinggi. Sampai saat ini resistensi antibiotik menjadi masalah utama bagi pasien PICU. Resistensi antibiotik selanjutnya dapat menimbulkan berbagai kerugian lain diantaranya durasi perawatan yang lebih panjang, biaya perawatan yang meningkat, dan risiko kematian yang lebih tinggi.<sup>10</sup>

Di Pakistan lebih dari 58,7 juta penduduk hidup dibawah garis kemiskinan. Besarnya biaya kesehatan menjadi beban ekonomi bagi populasi masyarakat Pakistan. Secara global 9 juta anak kurang dari 5 tahun

meninggal setiap tahun akibat pneumonia, diare dan penyakit umum lainnya, yang seharusnya dapat ditangani dengan pemberian antibiotik yang efektif. Penggunaan antibiotik yang irasional menyebabkan timbulnya patogen yang sebenarnya umum ditemukan di masyarakat, namun menjadi resisten sehingga lebih sulit diterapi.<sup>8</sup>

Walaupun WHO telah mengeluarkan strategi penggunaan antibiotik rasional sejak 2001, namun angka resistensi antibiotik masih terus meningkat. Berdasarkan laporan WHO,

50% *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* diseluruh dunia sudah mengalami resisten terhadap sefalosporin generasi ketiga dan fluorokuinolon. Tabel 1, menunjukkan Tingkat resistensi tiga spesies bakteri yang paling sering mengalami resistensi terhadap antibiotik yaitu *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Non-Thyptoidal salmonella (NTS)* dan *Mycobacterium tuberculosis* pada enam wilayah yang termasuk dalam WHO.<sup>4</sup> Organisme resisten antibiotik bukan hanya sulit disembuhkan, tetapi terbukti meningkatkan angka kematian,

**Tabel 1. Tingkat Resistensi Bakteri yang Paling Sering Mengalami Resistensi Antibiotik.<sup>4</sup>**

Wilayah WHO		Resistensi <i>S. aureus</i> terhadap methicillin (MRSA)	Resistensi NTS terhadap Fluoroquinolon	Resistensi <i>K. Pneumoniae</i> Terhadap Sefalosporim Generasi Tiga	Resistensi <i>K. Pneumonia</i> terhadap Karbapenem
Wilayah Afrika (47 negara)	Negara dengan data nasional	9 (19.1%)	9 (19.1%)	13 (27.6%)	4 (8.5%)
	Jangkauan (%)	0-100	0-35	8-77	0-4
	Negara dengan proporsi terendah/ tertinggi	Lesotho/Guinea-Bissau	Afrika Tengah/ Mauritania	Namibia/Afrika Selatan	Afrika Tengah/ Afrika Selatan
Wilayah Amerika (47 Negara)	Negara dengan data nasional	15 (31.9%)	13 (27.6%)	17 (36%)	17 (36.2%)
	Jangkauan (%)	21-90	0-96	4-71	0-11
	Negara dengan proporsi terendah/ tertinggi	Canada/Chile	Beberapa Negara/Peru	Canada/Peru	Republik Kanada-Dominikan/ Amerika Serikat
Wilayah Mediteranian Barat 23 (Negara)	Negara dengan data nasional	4 (17.4%)	4 (17.4%)	4 (17.4%)	4 (17.4%)
	Jangkauan (%)	10-53	2-49	22-50	0-54
	Negara dengan proporsi terendah/ tertinggi	Bahrain/Iran	Oman/Jordan	Oman Bahrain	Oman/Iran
Wilayah Eropa (53 Negara)	Negara dengan data nasional	36 (67.9%)	29 (50.9%)	33 (62.3%)	31 (58.5%)
	Jangkauan (%)	0.3-55	0-21	2-82	0-68
	Negara dengan proporsi terendah/ tertinggi	Norwegia-Portugal	Beberapa Negara/ Finlandia	Sweden/Georgia	Beberapa Negara/Yunani
Wilayah Asia Tenggara (11 Negara)	Negara dengan data nasional	3 (27.3%)	2 (18.1%)	4 (36.4%)	4 (36.4%)
	Jangkauan (%)	10-26	0.2-4	34-81	0-8
	Negara dengan proporsi terendah/ tertinggi	Bhutan/Myanmar	Thailand/Nepal	Bhutan/Sri Lanka	Bhutan/ Myanmar
Wilayah Pasifik Barat (37 Negara)	Negara dengan data nasional	16 (43.2%)	9 (24.3%)	12 (32.4%)	9 (24.3%)
	Jangkauan (%)	4-70	0-14	1-71	0-8
	Negara dengan proporsi terendah/ tertinggi	Micronesia/ Republic Of Korea	Brunei Darussalam/ Filipina	Kiribati/ Micronesia	New Zeland/ China

30% kematian dilaporkan disebabkan oleh resistensi antibiotik. Unit perawatan intensif merupakan penyumbang terbesar terjadinya resistensi antibiotik.<sup>26</sup> Pasien yang dirawat di unit perawatan intensif biasanya memiliki sistem imun yang rendah akibat kondisi kritis yang dialaminya, sehingga rentan mengalami infeksi nosokomial, dan organisme resisten juga lebih mudah menyebar di antara pasien.

Maka dari itu masalah penggunaan antibiotik irasional di PICU membutuhkan perhatian khusus dan penanganan yang kompleks.

disebabkan oleh rendahnya umpan balik dari penerapan protokol, rotasi tenaga medis sehingga informasi dan protokol tidak dapat berjalan kontinu, peningkatan jumlah pasien, kurangnya konsistensi dan intensitas pelatihan tenaga medis, serta masih kurangnya penerapan protokol kebersihan di kalangan tenaga medis. Peresepan antibiotik membutuhkan pertimbangan dari sisi pasien, tenaga medis, penyedia layanan kesehatan dan sistem kesehatan itu sendiri. Program penanganan infeksi perlu mengintegrasikan dua tujuan utama yaitu

Tabel 2. Kategori Gyssens<sup>28</sup>

No	Kategori		Rasional	Irasional
1	Kelengkapan data	Data lengkap	√	-
		Data tidak lengkap	-	√ (Kategori VI)
2	Indikasi	Indikasi sesuai	√	-
		Indikasi tidak sesuai	-	√ (Kategori V)
3	Efektivitas	Antibiotik efektif (berdasarkan kultur atau sebaran kuman)	√	-
		Antibiotik lain lebih efektif	-	√ (Kategori IVA)
4	Toksistas	Antibiotik aman / nontoksik	√	-
		Antibiotik lain lebih aman	-	√ (Kategori IVB)
5	Harga	Antibiotik murah	√	-
		Antibiotik lain lebih murah	-	√ (Kategori IVC)
6	Spektrum	Spektrum antibiotik sempit	√	-
		Spektrum antibiotik lain lebih sempit	-	√ (Kategori IVD)
7	Durasi	Durasi sesuai	√	-
		Durasi terlalu panjang (>14hari)	-	√ (Kategori IIIA)
		Durasi terlalu singkat (<2hari)	-	√ (Kategori IIIB)
8	Dosis	Dosis sesuai	√	-
		Dosis tidak sesuai	-	√ (Kategori IIA)
9	Interval	Interval sesuai	√	-
		Interval sesuai	-	√ (Kategori IIB)
10	Rute	Rute sesuai	√	-
		Rute tidak sesuai	-	√ (Kategori IIC)
11	Waktu	Penggunaan tepat waktu	√	-
		Penggunaan tidak tepat waktu	-	√ (Kategori I)

Kontrol penggunaan antibiotik membutuhkan kontribusi dari berbagai aspek, diantaranya protokol yang mudah diterapkan, pengetahuan tenaga medis yang memadai sebagai pengambil keputusan, dan adanya fasilitas yang memadai untuk melakukan monitoring yang berkesinambungan.<sup>7,27</sup>

### Penanganan Antibiotik Irasional pada Anak dengan Sakit Kritis

Walau WHO telah mengeluarkan protokol penggunaan antibiotik, namun pada faktanya penggunaan antibiotik secara irasional masih sangat tinggi. Hal ini terutama

menurunkan infeksi nosokomial akibat tenaga medis, yang memungkinkan penularan organisme resisten antar pasien dan menurunkan penggunaan antibiotik irasional.<sup>26</sup>

Berdasarkan peraturan pemerintah terkait penanganan antibiotik irasional pada anak dengan sakit kritis dapat dilakukan dengan menjaga kualitas penggunaan antibiotik dengan form penggunaan antibiotik dan rekam medis untuk melihat perjalanan penyakit. Dalam penanggulangan untuk mengurangi resistensi antibiotik, penggunaan antibiotik sebaiknya dilakukan mengacu pada pemeriksaan bakteriologis dan pola bakteri di rumah sakit dan lingkungan sekitar. Selain itu penting dilakukan

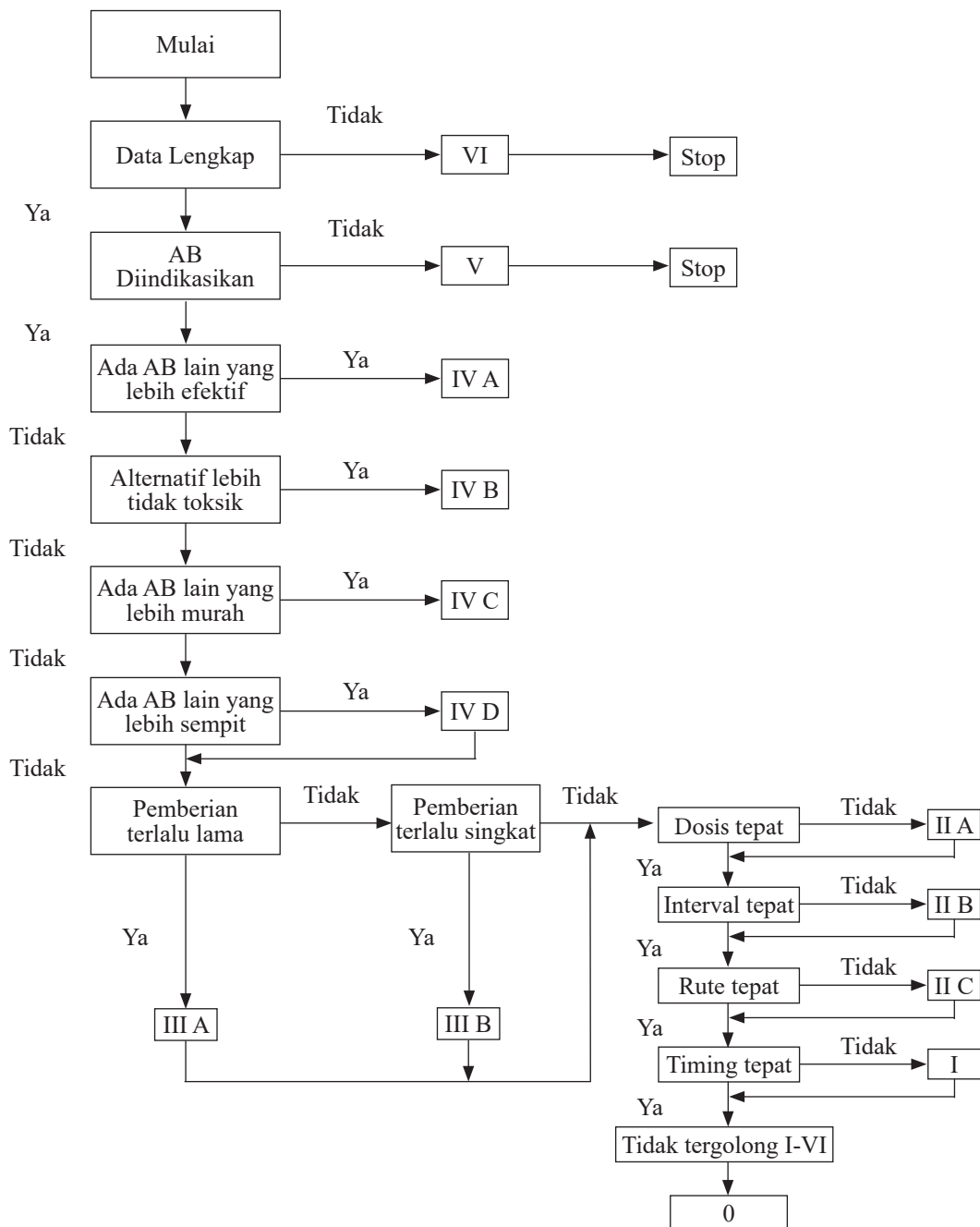
edukasi berkala kepada tenaga medis tentang gambaran pola infeksi bakteri dan resistensi antibiotik, serta protokol pemberian antibiotik mencakup indikasi, jenis, dosis dan lama pemberian.<sup>10</sup> Selain itu dapat pula disediakan form tertulis untuk menilai keperluan terapi yang diisi oleh setiap tenaga medis sebelum memberikan terapi antimikrobia, salah satu alternatifnya dengan menggunakan alur *Gyssens*. Evaluasi dengan alur *Gyssens* (Gambar 1) dilakukan dengan cara menggolongkan setiap antibiotik menjadi 6 kategori (Tabel 2).<sup>7,27</sup>

Pemeriksaan kultur bakteri sebaiknya dilakukan sedini mungkin, jika memungkinkan

sebelum pemberian antibiotik dimulai. Untuk mendukung hal ini diperlukan fasilitas laboratorium terstandar, tenaga medis dan laboratorium yang terlatih dan protokol yang jelas, berkesinambungan dan mudah dia aplikasikan.<sup>8</sup>

### Kesimpulan

Penggunaan antibiotik yang irasional pada anak dengan sakit kritis yang dirawat di PICU masih terjadi di berbagai belahan dunia, baik sebagai terapi empiris, profilaksis maupun sebagai terapi definitif. Hal ini dapat berdampak pada meningkatnya kejadian resistensi



Gambar 1. Alur *Gyssens*<sup>27</sup>



antibiotik, memperpanjang lama rawat, meningkatkan beban ekonomi masyarakat, dan paling parah dapat meningkatkan angka kematian akibat infeksi. Pemeriksaan PCT dan CRP telah terbukti memiliki kaitan dengan tingkat keparahan penyakit, kedua marker tersebut dapat memandu inisiasi, deeskalasi, atau penghentian antibiotik, dan mereka mampu membedakan etiologi (infeksi vs non-infeksi) pada pasien. Dalam penanggulangan untuk mengurangi resistensi antibiotik penting dilakukan edukasi berkala kepada tenaga medis tentang protokol pemberian antibiotik mencakup indikasi, jenis, dosis dan lama pemberian. Dapat pula disediakan form tertulis untuk menilai keperluan terapi dengan menggunakan alur *Gyssens*. Selain itu, diperlukan kerja sama dari berbagai pihak untuk menjalankan strategi penanganan yang komprehensif yang berkesinambungan untuk menyelesaikan masalah ini.

### Conflict of Interest

Tidak ada

### Acknowledgement

Tidak ada

### Daftar Pustaka

1. Abbas Q, Ul Haq A, Kumar R, Ali SA, Hussain K, Shakoor S. Evaluation of antibiotic use in Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med* [Internet]. Mei 2016 ;20(5):291–4. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4876651/>
2. Rahbarimanesh A, Mojtahedi SY, Sadeghi P, Ghodsi M, Kianfar S, Khedmat L, et al. Antimicrobial stewardship program (ASP): an effective implementing technique for the therapy efficiency of meropenem and vancomycin antibiotics in Iranian pediatric patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 29 Januari 2019;18(1):6.
3. Medernach RL, Logan LK. The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. Maret 2018 ;32(1):1–17. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5927609/>
4. Antimicrobial resistance [Internet]. Tersedia pada: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
5. Di Martino M, Lallo A, Kirchmayer U, Davoli M, Fusco D. Prevalence of antibiotic prescription in pediatric outpatients in Italy: the role of local health districts and primary care physicians in determining variation. A multilevel design for healthcare decision support. *BMC Public Health* [Internet]. 17 November 2017 ;17(1):886. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4905-4>
6. Brogan TV, Thurm C, Hersh AL, Gerber JS, Smith MJ, Shah SS, et al. Variability in Antibiotic Use Across PICUs\*. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. Juni 2018 ;19(6):519–27. Tersedia pada: <https://journals.lww.com/pccmjournal/pages/articleviewer.aspx?year=2018&issue=06000&article=00003&type=Full-text>
7. Sharma PK, Kumar M, Sahani A, Goyal R, Aggarwal GK, Kumar V, et al. Evaluation of antibiotics use in a tertiary care pediatric intensive care and high-dependency unit. *J Pediatr Crit Care Vol*. 2020;7(3).
8. Baig MT, Sial AA, Huma A, Ahmed M, Shahid U, Syed N. Irrational antibiotic prescribing practice among children in critical care of tertiary hospitals. *Pak J Pharm Sci*. 2017.
9. Xu JJ, Gao J, Guo JH, Song LL. Analysis of antibiotic treatment of children in a Shanghai tertiary hospital based on point prevalence surveys. *BMC Infect Dis* [Internet]. 29 Oktober 2020 ;20(1):804. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05542-1>
10. Wati DK, Gustawan IW, Fatmawati NND, Tunas IK, Setiawan PA. Antibiotic Surveillance in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) at Sanglah Hospital Denpasar in the Year of 2015-2017. *Open Microbiol J* [Internet]. 31 Mei 2019 ;13(1). Tersedia pada: <https://openmicrobiologyjournal.com/VOLUME/13/PAGE/146/FULLTEXT/#r13>
11. Kazzaz YM, AlTurki H, Aleisa L, Alahmadi B, Alfattoh N, Alattas N. Evaluating antimicrobial appropriateness in a tertiary care pediatric ICU in Saudi Arabia: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 3 November 2020;9(1):173.
12. Bharadwaj R, Robinson ML, Balasubramanian U, Kulkarni V, Kagal A, Raichur P, et al. Drug-resistant Enterobacteriaceae colonization is associated with healthcare utilization and antimicrobial use among

- inpatients in Pune, India. *BMC Infect Dis* [Internet]. 4 Oktober 2018 ;18(1):504. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3390-4>
13. Mansyoer R, Widjaja IR. Pola Kuman dan Uji Kepekaan Antibiotik pada Pasien Unit Perawatan Intensif Anak di Rumah Sakit Umum Daerah Koja, Jakarta. *Sari Pediatri* [Internet]. 27 November 2017 ;19(2):103–7. Tersedia pada: <https://saripediatri.org/index.php/sari-pediatri/article/view/1166>
  14. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H, ARPEC project group. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother*. April 2016;71(4):1106–17.
  15. De Luca M, Donà D, Montagnani C, Lo Vecchio A, Romanengo M, Tagliabue C, et al. Antibiotic Prescriptions and Prophylaxis in Italian Children. Is It Time to Change? Data from the ARPEC Project. *PloS One*. 2016;11(5):e0154662.
  16. Sahbudak Bal Z, Bekmezci N, Soyulu M, Sen S, Avcu G, Aydemir S, et al. The prospective evaluation of risk factors and clinical influence of carbapenem resistance in children with gram-negative bacteria infection. *Am J Infect Control* [Internet]. 1 Februari 2018 ;46(2):147–53. Tersedia pada: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196655317309604>
  17. D'Souza S, Guhadasan R, Jennings R, Siner S, Paulus S, Thorburn K, et al. Procalcitonin and Other Common Biomarkers Do Not Reliably Identify Patients at Risk for Bacterial Infection After Congenital Heart Surgery. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. Maret 2019 ;20(3):243–51. Tersedia pada: [https://journals.lww.com/pccmjournals/Abstract/2019/03000/Procalcitonin\\_and\\_Other\\_Common\\_Biomarkers\\_Do\\_Not.4.aspx](https://journals.lww.com/pccmjournals/Abstract/2019/03000/Procalcitonin_and_Other_Common_Biomarkers_Do_Not.4.aspx)
  18. Bobillo-Pérez S, Sole-Ribalta A, Balaguer M, Esteban E, Girona-Alarcon M, Hernandez-Platero L, et al. Procalcitonin to stop antibiotics after cardiovascular surgery in a pediatric intensive care unit—The PROSACAB study. *PLOS ONE* [Internet]. 18 September 2019 ;14(9):e0220686. Tersedia pada: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0220686>
  19. Anandalwar SP, Milliren C, Graham DA, Hills-Dunlap JL, Kashtan MA, Newland J, et al. Trends in the use of surgical antibiotic prophylaxis in general pediatric surgery: Are we missing the mark for both stewardship and infection prevention? *J Pediatr Surg*. Januari 2020;55(1):75–9.
  20. Bruns N, Dohna-Schwake C. Antibiotics in critically ill children—a narrative review on different aspects of a rational approach. *Pediatr Res*. 2021;1–7.
  21. Stocker M, Van Herk W, El Helou S, Dutta S, Fontana MS, Schuerman FA, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). *The Lancet*. 2017;390(10097):871–81.
  22. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother*. 1 Maret 2019;111:649–56.
  23. Maddaloni C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Caoci S, Bersani I, et al. The Emerging Role of Presepsin (P-SEP) in the Diagnosis of Sepsis in the Critically Ill Infant: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12154.
  24. Downes KJ, Weiss SL, Gerber JS, Klieger SB, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. A pragmatic biomarker-driven algorithm to guide antibiotic use in the pediatric intensive care unit: the optimizing antibiotic strategies in sepsis (OASIS) study. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2017;6(2):134–41.
  25. Downes KJ, Fitzgerald JC, Schriver E, Boge CL, Russo ME, Weiss SL, et al. Implementation of a pragmatic biomarker-driven algorithm to guide antibiotic use in the pediatric intensive care unit: the Optimizing Antibiotic Strategies in Sepsis (OASIS) II Study. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2020;9(1):36–43.
  26. Murni IK, Duke T, Kinney S, Daley AJ, Laksanawati IS, Nurnaningsih, et al. Multifaceted interventions for healthcare-associated infections and rational use of antibiotics in a low-to-middle-income country: Can they be sustained? *PLOS ONE* [Internet]. 16 Juni 2020 ;15(6):e0234233. Tersedia pada: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0234233>
  27. Yuniar I, Karyanti MR, Tambunan T, Rizkyani NA. Evaluasi penggunaan antibiotik dengan kartu monitoring antibiotik

- gyssens. *Sari Pediatri*. 2016;14(6):384–90.
28. Masyrifah M, Andrajati R, Yudhorini LT. Qualitative Evaluation of Antibiotics Use with Gyssens Method in Sepsis Patients at Fatmawati Central General Hospital Jakarta. *Pharm Sci Res*. 2022;9(2):2.

