

# Laporan Kasus Berbasis Bukti

## *Antibiotic Stewardship* Sebagai Upaya Mengurangi Pemakaian Antibiotik pada Sepsis Neonatus Awitan Dini

Rinawati Rohsiswatmo, Dion Darius Samsudin  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta

**Latar belakang.** Pemberian antibiotik secara tidak rasional meningkatkan resistensi. *Antibiotic stewardship program* (ASP) adalah strategi untuk mengurangi pemakaian antibiotik pada kasus sepsis neonatus awitan dini (SNAD) di unit perinatologi.

**Tujuan.** Mengurangi pemakaian antibiotik di unit perinatologi dengan ASP.

**Metode.** Penelusuran literatur elektronik PubMed, Cochrane dan Google Scholar dengan kata kunci "*antibiotic stewardship*" atau "*antibiotic duration*" dan "*perinatology*" dan "*neonatal sepsis*" dalam 6 tahun terakhir (2013-2019).

**Hasil.** Uji klinis acak terkontrol oleh Rohatgi dkk mencakup 132 bayi dengan SNAD, diberikan antibiotik empiris selama 7 dan 10 hari. Tidak ditemukan perbedaan bermakna pada durasi pemakaian oksigen, inotropik, transfusi darah dan waktu minum enteral penuh ( $p>0,05$ ). Cantey dkk melakukan studi *time series* prospektif dengan menghentikan antibiotik setelah 48 jam terhadap 2502 bayi berat lahir <2100 gram dengan SNAD, hari pemakaian antibiotik menurun 27% ( $p<0,0001$ ). Studi *time series* restrospektif pada 537 bayi dengan diagnosis SNAD oleh Grant dkk melakukan pemeriksaan *c-reactive protein* (CRP) pada usia 36 jam dan pemberhentian antibiotik empiris setelah 48 jam. Angka kepatuhan tenaga medis pada akhir penelitian mencapai 97,5%, dan pemakaian antibiotik lebih dari 48 jam menurun dari 50,4% menjadi 0,8% ( $p<0,0001$ ).

**Kesimpulan.** *Antibiotic Stewardship Program* dapat mengurangi pemakaian antibiotik untuk kasus SNAD pada unit perinatologi. **Sari Pediatri** 2021;23(3):197-204

**Kata kunci:** *antibiotic stewardship program*, sepsis neonatus awitan dini, perinatologi

## Evidence Based Case Report

### Antibiotic Stewardship in Early Onset Neonatal Sepsis

Rinawati Rohsiswatmo, Dion Darius Samsudin

**Background.** Misuse of antibiotic caused resistance. Antibiotic Stewardship Program (ASP) intended to reduce use of antibiotics for early onset neonatal sepsis (EONS) in perinatology unit.

**Objective.** To reduce the use of antibiotics in perinatology unit using ASP.

**Method.** Literature search was performed using Pubmed, Cochrane and Google Scholar electronic database with keywords "*antibiotic stewardship*" or "*antibiotic duration*" and "*perinatology*" and "*neonatal sepsis*" in the last 6 years (2013-2019).

**Result.** Randomized controlled trial by Rohatgi et al compromised 132 babies with EONS and positive blood culture. Subjects were given antibiotic treatment for 7 or 10 days, there were no significant difference in the duration of oxygen treatment, inotropes, blood transfusion, and time until full enteral feeding ( $P>0.05$ ). Cantey et al conducted a prospective time series study with 2502 babies diagnosed with EONS. Empirical antibiotic was automatically stopped after 48 hours, thus reduced the use of antibiotic by 27% ( $P<0.0001$ ). Grant et al performed a retrospective time series study with 537 babies diagnosed with EONS. C-reactive protein (CRP) was measured at 36 hours, and antibiotic was discontinued after 48 hours. Compliance from healthcare professional was high (97.5%), and the usage of prolonged antibiotic decreased from 50.4% to 0.8% ( $P<0.0001$ ).

**Conclusion.** Effective antibiotic stewardship program is able to reduce antibiotic use for EONS in perinatology unit. **Sari Pediatri** 2021;23(3):197-204

**Keywords:** antibiotic stewardship program, early onset neonatal sepsis, perinatology

---

Alamat korespondensi: Rinawati Rohsiswatmo, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Email: rinarohsis@gmail.com

**R**esistensi antibiotik merupakan masalah kesehatan masyarakat secara global.<sup>1</sup> Penyebab utama terjadinya resistensi antibiotik adalah penggunaan antibiotik yang tidak rasional, terutama di lingkungan rumah sakit.<sup>1,2</sup> Adanya resistensi antibiotik di lingkungan rumah sakit memiliki beberapa dampak negatif, di antaranya adalah dapat memperpanjang waktu rawat di rumah sakit hingga 35%, meningkatkan biaya rawat, dan meningkatkan mortalitas.<sup>1-5</sup> Data epidemiologi di Indonesia memperlihatkan bahwa angka resistensi antibiotik lini pertama (ampisilin dan gentamisin) pada kasus sepsis neonatus awitan dini (SNAD) di beberapa unit perinatologi rumah sakit di Indonesia cukup tinggi, misalnya di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar (ampisilin 63%, gentamisin 60%),<sup>6</sup> RSUP H. Adam Malik Medan (ampisilin 72%, gentamisin 53%),<sup>7</sup> dan Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta (ampisilin 80%, gentamisin 33%).<sup>8</sup>

Secara khusus pada populasi neonatus, penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat meningkatkan kejadian infeksi jamur (candidiasis), *necrotizing enterocolitis* (NEC), dan sepsis neonatus awitan lambat (SNAL).<sup>3-4</sup> Sepsis neonatus awitan dini (SNAD) didefinisikan sebagai infeksi yang terjadi pada usia bayi kurang dari 72 jam, dan merupakan diagnosis tersering pada bayi yang dirawat di unit perinatologi (40-70%) dengan terapi utama adalah antibiotik.<sup>1,2</sup> Penggunaan antibiotik yang tidak rasional pada unit perinatologi disebabkan oleh: (1) penegakan diagnosis SNAD yang tidak sesuai konsensus dan cenderung *overdiagnosis*, (2) pemakaian antibiotik yang berlebihan dengan durasi yang terlalu lama, (3) tidak adanya regulasi yang jelas dari organisasi profesi maupun farmasi mengenai penggunaan antibiotik.<sup>4,5</sup>

Sebagai upaya untuk mencegah resistensi antibiotik, *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) telah merumuskan 4 hal yang dapat dilakukan, yaitu (1) mencegah infeksi, (2) mencari pola resistensi kuman, (3) meningkatkan efektivitas pemakaian antibiotik, dan (4) mengembangkan antibiotik dan modalitas diagnostik baru.<sup>9</sup> Poin ketiga yaitu meningkatkan efektivitas pemakaian antibiotik merupakan hal yang berhubungan erat dengan peran dokter dan unit kerja di rumah sakit.<sup>11,12</sup> *Antibiotic Stewardship Program* (ASP) adalah sebuah program terkoordinasi untuk mengendalikan pemakaian antibiotik.<sup>13-14</sup> Program tersebut bertujuan untuk meningkatkan angka kesembuhan, menurunkan resistensi antimikroba, dan mengurangi penyebaran

infeksi yang disebabkan oleh organisme yang multi resisten.<sup>15-16</sup>

Hingga saat ini, data mengenai ASP pada unit perinatologi di Indonesia belum tersedia. Akan tetapi, beberapa penelitian uji klinis dan studi kohort mengenai ASP pada unit perinatologi baru-baru ini telah dilakukan. Penelitian berbasis bukti ini bertujuan untuk membahas ASP pada unit perinatologi, sehingga selanjutnya program tersebut dapat diterapkan pada praktik sehari – hari di unit perinatologi.

## Kasus

Seorang anak laki-laki berusia 0 hari, usia gestasi 38 minggu, berat lahir (BL) 2700 gram, lahir secara spontan dari seorang ibu *gravida 2 para 2 abortus 0*. Berdasarkan anamnesis, pada ibu terdapat faktor risiko infeksi, yakni ketuban pecah dini 24 jam sebelum masuk rumah sakit, selama kehamilan terdapat keputihan yang berwarna kekuningan, gatal dan berbau. Dari pemeriksaan penunjang ibu didapatkan hasil *cardiotocography* (CTG) fetal takikardia diatas 180 kali per menit, dan hasil pemeriksaan laboratorium ibu didapatkan tanda infeksi, yaitu leukositosis 16.000 g/dl, peningkatan *C-reactive protein* (CRP) 11 mg/L, hasil urinalisis (melalui kateter urin) didapatkan kesan infeksi saluran kemih (ISK). Sebelum persalinan, ibu diberikan antibiotik profilaksis, yaitu seftriakson intravena.

Bayi lahir spontan, air ketuban berwarna keruh, skor APGAR 6 pada menit pertama dan 8 pada menit kelima. Setelah dilakukan perawawan rutin, dirangsang, dan dihangatkan, pada usia 5 menit didapatkan adanya napas cuping hidung, retraksi epigastrium, laju napas 70x/menit, dan saturasi oksigen terbaca 85%. Selanjutnya, pasien diberikan *continuous positive airway pressure* (CPAP) 7/21% kemudian pasien dipindahkan ke ruang rawat neonatologi. Hasil *septic workup* pada usia 6 jam adalah: hemoglobin: 16 g/dL, hematokrit: 48%, leukosit: 18.000 g/dL, trombosit: 330.000, *immature to total neutrophil* (IT) ratio: 0,20, dan CRP: 2 mg/L. Berdasarkan gejala klinis dan hasil laboratorium, pasien didiagnosis dengan SNAD sehingga pada pasien diberikan antibiotik lini pertama (ampisilin dan gentamisin). Selain itu, pada pasien ini juga dilakukan *rongent thorax* dan didapatkan kesan sesuai dengan sepsis.

Selama perawatan di bangsal, secara umum kondisi pasien dalam keadaan yang baik. Hal tersebut ditandai dengan alat bantu oksigen yang sudah dapat dilepaskan pada usia 24 jam, tidak adanya instabilitas suhu, dan pasien dapat minum *fullfeed* dengan toleransi yang baik. Saat dilaporkan, antibiotik sudah diberikan selama 72 jam, tetapi hasil kultur darah 3x24 jam masih belum tumbuh. Oleh karena itu, dengan mempertimbangkan kondisi pasien saat ini dan adanya peningkatan marker infeksi pada saat skrining pertama, maka dokter memberikan instruksi untuk melakukan *septic screening* ulang dan hasilnya menunjukkan adanya perbaikan (normal). Setelah hasil pemeriksaan tersebut didapatkan, pemberian antibiotik dihentikan dan kemudian pasien rawat jalan.

## Masalah klinis

Kasus di atas menimbulkan masalah klinis sebagai berikut. Apakah ASP dapat mengurangi pemakaian antibiotik pada bayi dengan SNAD?

## Metode penelusuran literatur

Permasalahan di atas dijawab dengan melakukan proses pencarian pustaka yang dilakukan dengan menelusuri literatur secara *online* menggunakan instrumen pencari *Pubmed*, *Google scholar*, dan *Cochrane*. Kata kunci yang digunakan adalah "*antibiotic stewardship*" atau "*antibiotic duration*" dan "*perinatology*" dan "*early onset neonatal sepsis*" dengan batasan sebagai berikut: bahasa pengantar adalah bahasa Inggris, publikasi literatur

dalam rentang waktu 5 tahun terakhir, serta penelitian dilakukan dengan metode kohort, uji coba klinis, telaah sistematis atau meta-analisis. Berdasarkan metode penelusuran dengan kriteria di atas, didapatkan 70 artikel, tetapi setelah ditelaah lebih lanjut hanya terdapat 3 artikel yang dianggap relevan dengan masalah di atas (Tabel 2). Artikel yang terpilih adalah penelitian analisis prospektif maupun retrospektif. *Level of evidence* (LoE) ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Level of Evidence*.<sup>10</sup>

## Hasil penelusuran kepustakaan

Penelusuran artikel pada makalah ini menemukan tiga artikel yang relevan terhadap pertanyaan klinis. Artikel tersebut adalah penelitian uji acak terkontrol oleh Rohatgi dkk,<sup>13</sup> dan studi *time series* prospektif oleh Canteley dkk,<sup>14</sup> dan retrospektif oleh Grant dkk.<sup>16</sup>

## Uji klinis acak terkontrol (*level of evidence 1b*)

Uji klinis acak terkontrol oleh Rohatgi dkk<sup>13</sup> dilakukan di rumah sakit rujukan tersier di Delhi, India Utara. Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan efektivitas terapi antibiotik selama 7 hari dan 10 hari pada SNAD dengan hasil kultur positif. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah bayi dengan usia gestasi lebih dari 32 minggu, berat lahir lebih dari 1500 gram, dengan gejala klinis sepsis. Seratus tiga puluh dua pasien dengan hasil kultur darah positif diikutsertakan dalam penelitian ini. Sampel tersebut kemudian dibagi dalam dua kelompok intervensi, yakni

Tabel 1. PICO

Populasi (P)	Intervensi (I)	Pembanding (C)	Hasil (O)
Bayi dengan SNAD	<i>Antibiotic stewardship program</i>	Pemberian antibiotik dengan protokol sebelumnya	Indikasi dan durasi pemberian antibiotik, perbaikan klinis

Tabel 2. Hasil penelusuran literatur

Database	Kata kunci penelusuran	Jumlah artikel yang didapatkan	Artikel yang relevan
Pubmed	"antibiotic stewardship" AND "perinatology" AND "neonatology"	18	3
Cochrane	"antibiotic stewardship" AND "perinatology" AND "neonatology"	0	0
Google Scholar	"antibiotic stewardship" AND "perinatology" AND "neonatology"	10	0

kelompok yang diberikan antibiotik empiris selama 7 hari dan 10 hari. Pemantauan dilakukan sampai 28 hari setelah hari terakhir pemberian antibiotik. Hasil penelitian memperlihatkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada median durasi pemakaian oksigen pada grup 7 hari, yaitu 5 (3-6) hari vs grup 10 hari, yaitu 6 (3-7) hari ( $p=0,2$ ), pemberian inotropik pada grup 7 hari 1,5% vs 6,1% pada grup 10 hari ( $p=0,36$ ), transfusi darah merah dan produk darah lainnya pada grup 7 hari 60,6% vs 56,1% pada grup 10 hari ( $p=0,59$ ). Waktu untuk mencapai minum enteral penuh pada grup 7 hari adalah 12,9 ( $\pm 2,7$ ) hari vs 13,3 ( $\pm 2,5$ ) hari pada grup 10 hari ( $p=0,43$ ). Durasi rawat inap lebih rendah pada grup 7 hari, yaitu 17 ( $\pm 3,4$ ) hari vs 19 ( $\pm 3,6$ ) hari pada grup 10 hari ( $p<0,001$ ). *Follow up* dilakukan sampai usia 28 hari, dan didapatkan *treatment failure* sebanyak 1 subjek dari grup 7 hari dan 3 subjek dari grup 10 hari. Risiko gagal terapi pada kelompok 7 hari adalah (95% *confidence interval*) 1,0 (0,064-15,644), angka tersebut tidak lebih tinggi secara bermakna terhadap grup 10 hari.

### ***Interrupted time series prospective study (level of evidence 3b)***

Penelitian prospektif pada *timeline* yang berbeda dilakukan oleh Cantey dkk<sup>14</sup> terhadap 2502 bayi dengan berat lahir kurang dari 2100 gram dan usia gestasi kurang dari 35 minggu yang diberikan antibiotik pada bulan Maret 2012 sampai Juni 2014 di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) Parkland Hospital, Amerika Serikat. Tujuan studi tersebut adalah untuk mengurangi durasi antibiotik pada tiga kondisi risiko tinggi pemakaian antibiotik yang tidak rasional, yaitu (1) *ruled out sepsis* (klinis baik dan kultur darah negatif) dalam 48 jam, (2) durasi antibiotik pada pneumonia dengan hasil kultur negatif, dan (3) durasi antibiotik pada klinis sepsis dengan hasil kultur negatif. Intervensi yang dilakukan adalah *electronic hard stop* 48 jam untuk *ruled out sepsis* dalam 48 jam (klinis baik dan kultur darah negatif) dan pemberian antibiotik selama maksimal 5 hari untuk pneumonia dan sepsis dengan hasil kultur negatif. Total hari pemakaian antibiotik pada periode baseline adalah 343,2 hari per 1000 hari rawat dan setelah dilakukan intervensi didapatkan pengurangan total pemakaian antibiotik menjadi 252,2 hari per 1000 hari rawat (penurunan sebanyak 27%) ( $p<0,0001$ ).

### ***Interrupted time series retrospective study (level of evidence 3b)***

Studi retrospektif oleh Grant dkk<sup>16</sup> yang menggunakan dua metode untuk menurunkan penggunaan antibiotik, yaitu *auto stop order* (ASO) antibiotik setelah diberikan selama 48 jam dan pemeriksaan CRP pada usia 36 jam pada pasien dengan suspek SNAD dan hasil kultur darah negatif. Penelitian ini dilakukan di NICU Royal Infirmary of Edinburgh, Skotlandia, Eropa, melibatkan 537 bayi, dari tahun 2011 sampai 2014. Setelah dimulai metode *auto stop order* (ASO), pemakaian antibiotik dengan durasi lebih dari 48 jam berkurang secara signifikan, yaitu 50,4% pada periode pertama (sebelum diperkenalkan ASO) menjadi 15,1% ( $p<0,0001$ ) pada periode kedua (mulai diperkenalkan ASO), kemudian menjadi 10,6% ( $p<0,0001$ ) pada periode ketiga (ASO dan CRP), hingga mencapai 0,8% ( $p<0,0001$ ) pada periode keempat (ASO dan CRP). Pemeriksaan CRP pada usia 36 jam diperkenalkan pada periode ketiga untuk membantu membuat keputusan menghentikan antibiotik. Antibiotik dihentikan apabila kondisi klinis baik dan hasil CRP rendah ( $<10$  mg/dL). Hasil yang cukup baik tersebut membuat angka kepatuhan tenaga medis (dokter spesialis perinatologi) dalam mengikuti program ini pun meningkat dari 60% pada periode 2 menjadi 71% pada periode 3 dan 97,5% pada periode 4. Hal tersebut dibuktikan dengan pemeriksaan CRP pada usia 36 jam yang telah dilakukan pada 98,9% pasien sejak periode 3.

### **Telaah kritis**

Telaah kritis dilakukan berdasarkan kriteria dari *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* untuk studi randomisasi terkontrol dan studi kohort. Hasil dari telaah kritis tertera pada Tabel 3, 4, dan 5.

### **Pembahasan**

Resistensi antibiotik merupakan masalah global yang sangat mengancam. Fasilitas kesehatan dengan jumlah pemakaian antibiotik yang tinggi seperti unit perinatologi menjadi fokus utama untuk pengawasan

Tabel 3. Rangkuman telaah kritis uji klinis uji klinis acak terkontrol

Artikel	Rohatgi dkk. <sup>13</sup> (2017)
Desain penelitian	Uji klinis acak terkontrol
Level of evidence	1b
PICO	
P	: Bayi baru lahir dengan SNAD, hasil kultur darah positif
I	: Pemberian antibiotik selama 7 hari
C	: Pemberian antibiotik selama 10 hari
O	: Perbaikan klinis dan durasi masa rawat dirumah sakit
Validitas	<p><i>Recruitment</i> :</p> <p>Subjek adalah 132 bayi baru lahir dengan usia gestasi lebih dari 32 minggu dan berat &gt;1500 gram yang terdiagnosis SNAD dengan hasil kultur darah positif. Randomisasi dilakukan oleh <i>computer generated block randomization</i> menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang mendapatkan antibiotik selama 7 hari (66 subjek) dan antibiotik selama 10 hari (66 subjek). Penelitian dilakukan di rumah sakit rujukan tersier di Delhi, India Utara, selama tahun 2015 - 2017.</p> <p>Karakteristik dasar pada kedua kelompok studi sama.</p> <p><i>Allocation</i> :</p> <p>Subjek diamati berdasarkan tanda, gejala, perbaikan klinis dan data laboratorium</p> <p><i>Maintenance</i> :</p> <p>Kedua kelompok mendapatkan perlakuan sama.</p> <p><i>Measurement</i> :</p> <p>Hasil pengukuran objektif: durasi terapi oksigen, pemberian inotropik, transfusi darah, waktu untuk mencapai minum enteral penuh, durasi lama rawat rumah sakit, dan kondisi pasien setelah 28 hari.</p> <p>Kesimpulan: sah (<i>valid</i>)</p>
Importance	<p>Luaran:</p> <p>Jumlah pasien yang mendapat antibiotik selama 7 hari (64 subjek) dan 10 hari (64 subjek). Sebanyak 2 pasien di eksklusi dari setiap grup (97% <i>follow up rate</i>)</p> <p>Median durasi pemakaian oksigen pada grup 7 hari adalah 5 (3-6) hari vs grup 10 hari adalah 6 (3-7) hari (p=0,2).</p> <p>pemberian inotropik pada grup 7 hari 1,5% vs 6,1% pada grup 10 hari (p=0,36).</p> <p>Transfusi darah merah dan produk darah lainnya pada grup 7 hari 60,6% vs 56,1% pada grup 10 hari (p=0,59).</p> <p>Waktu untuk mencapai minum enteral penuh pada grup 7 hari adalah 12,9 (±2,7) hari vs 13,3 (±2,5) hari pada grup 10 hari (p=0,43).</p> <p>Durasi rawat inap pada grup 7 hari, yaitu 17 (±3,4) hari vs 19 (±3,6) hari pada grup 10 hari (p&lt;0,001).</p> <p>Treatment failure sebanyak 1 bayi dari grup 7 hari dan 3 bayi dari grup 10 hari. Risiko gagal terapi pada kelompok 7 hari adalah (95% <i>confidence interval</i>) 1,0 (0,064-15,644).</p>
Applicability	<p>Apakah sama dengan kondisi pasien? Ya</p> <p>Apakah intervensi bisa digunakan di tempat saya bekerja? Ya</p> <p>Apakah keuntungannya lebih besar dibandingkan kerugian? Ya</p>

pemakaian antibiotik. Pemberian antibiotik yang tidak rasional dapat disebabkan oleh beberapa hal, di antaranya adalah indikasi pemberian antibiotik yang tidak tepat dan durasi pemberian yang terlalu lama.<sup>14</sup> Hal tersebut semakin diperburuk oleh ketidakjelasan kesepakatan dalam konsensus diagnosis sepsis sehingga terdapat variasi antar rumah sakit mengenai indikasi, jenis dan durasi pemakaian antibiotik.<sup>15-17</sup>

Upaya untuk mengurangi pemakaian antibiotik pada unit perinatologi yang dikenal dengan ASP sudah dilakukan di berbagai unit perinatologi di seluruh dunia. Berdasarkan pencarian literatur, ASP dapat dimulai dengan melakukan perubahan kebijakan pada unit perinatologi.

Pada kasus bayi dengan SNAD, antibiotik dapat dihentikan setelah 48 jam apabila kondisi klinis baik,

Tabel 4. Rangkuman telaah kritis *interrupted time-series prospective study*

Artikel	Cantey dkk. <sup>14</sup> (2016)
Desain penelitian	<i>Interrupted time-series prospective study</i>
<i>Level of evidence</i>	3b
PICO	
P	Bayi baru lahir dengan SNAD
I	<i>Electronic hard stop antibiotic</i> setelah 48 jam
C	Pemberian antibiotik tanpa <i>electronic hard stop</i>
O	Perbaikan klinis dan durasi masa rawat dirumah sakit
Validitas	<p><i>Recruitment</i> :</p> <p>Subjek adalah 2502 bayi baru lahir dengan usia gestasi kurang dari 35 minggu dan berat &lt;2100 gram yang terdiagnosis SNAD. Baseline pemakaian antibiotik direkam selama 9 bulan, kemudian dilanjutkan dengan kelompok intervensi yaitu antibiotik dihentikan pada pasien dengan <i>ruled out sepsis</i> setelah 48 jam, pneumonia, dan hasil kultur darah negatif. Penelitian dilakukan di NICU Parkland Hospital, Amerika Serikat pada bulan Maret 2012 sampai Juni 2014. Karakteristik dasar pada kedua kelompok studi sama.</p> <p><i>Allocation</i> :</p> <p>Subjek diamati berdasarkan tanda, gejala, perbaikan klinis dan data laboratorium</p> <p><i>Maintenance</i> :</p> <p>Kedua kelompok mendapatkan perlakuan sama.</p> <p><i>Measurement</i> :</p> <p>Hasil pengukuran objektif: durasi pemakaian antibiotik, perbaikan klinis dari subjek.</p> <p>Kesimpulan: sah (<i>valid</i>)</p>
<i>Importance</i>	<p>Luaran:</p> <p>Total hari pemakaian antibiotik pada periode <i>baseline</i> adalah 343.2 hari per 1000 hari rawat dan setelah dilakukan intervensi menjadi 252,2 hari per 1000 hari rawat (penurunan 27%) p&lt;0,0001.</p>
<i>Applicability</i>	<p>Apakah sama dengan kondisi pasien? Ya</p> <p>Apakah intervensi bisa digunakan di tempat saya bekerja? Ya</p> <p>Apakah keuntungannya lebih besar dibandingkan kerugian? Ya</p>

hasil CRP normal, dan hasil kultur darah negatif.<sup>14-16</sup> Usaha demikian dapat menurunkan hari pemakaian antibiotik yang tidak sesuai sebanyak 27%.

Pada kasus bayi SNAD dengan hasil kultur darah positif, Rohatgi dkk.<sup>13</sup> menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan dalam lama pemakaian oksigen, pemberian inotropik, transfusi darah merah dan produk darah lainnya, dan waktu untuk mencapai minum enteral penuh pada pasien yang mendapatkan antibiotik selama 7 hari dibandingkan dengan 10 hari. Selain itu, *treatment failure* setelah pemantauan selama 28 hari pada kelompok 7 hari juga tidak berbeda bermakna terhadap kelompok 10 hari, yaitu *risk for treatment failure*.

Kepatuhan petugas medis yaitu perawat, dokter spesialis anak atau *neonatologist* juga berperan penting dalam keberhasilan program ini. Grant dkk.<sup>16</sup> menemukan bahwa kepatuhan tenaga medis dalam mengikuti aturan yang baru membutuhkan waktu 3

tahun, yakni dari angka kepatuhan 60% pada periode kedua penelitian (saat ASP pertama dilakukan), menjadi 97,5% pada periode keempat penelitian (pada akhir penelitian). Pada akhir penelitian, Pemeriksaan CRP pada usia 36 jam telah dilakukan pada 98.9% pasien.

Evaluasi pemakaian antibiotik dilakukan dengan menghitung hari pemakaian antibiotik. Hal tersebut dapat dilakukan baik secara manual maupun elektronik melalui *electronic health record* (EHR) dan *auto stop prescription* yang mana hal tersebut dapat menurunkan durasi penggunaan antibiotik.<sup>13-16</sup> Keputusan untuk meneruskan pemberian antibiotik setelah 48 jam harus mendapatkan konfirmasi dari dokter yang menangani pasien tersebut.<sup>11-13</sup> Kepatuhan tenaga medis terhadap ASP sangatlah penting untuk mengurangi pemakaian antibiotik yang tidak rasional pada unit neonatologi.

Pada sajian kasus berbasis bukti ini, ditemukan berbagai upaya untuk mengurangi dan mengoptimalkan

Tabel 5. Rangkuman telaah kritis *interrupted time-series retrospective study*

Artikel	Grant dkk. <sup>16</sup> (2017)
Desain penelitian	<i>Interrupted time-series retrospective study</i>
<i>Level of evidence</i>	3b
PICO	
P	: Bayi baru lahir dengan SNAD dan hasil kultur darah negatif
I	: Pemeriksaan CRP pada usia 36 jam dan <i>auto stop antibiotic</i> setelah 48 jam
C	: Sesuai protokol sebelumnya ( <i>clinician based</i> )
O	: Perbaikan klinis, durasi pemakaian antibiotik, dan kepatuhan tenaga kesehatan
Validitas	<p><i>Recruitment</i> :</p> <p>Subjek adalah 537 bayi dengan diagnosis SNAD yang mendapatkan terapi antibiotik. intervensi (dasar keputusan untuk menghentikan antibiotik) dibagi menjadi 4 periode yaitu (1) klinis, pemeriksaan darah rutin dan kultur darah, (2) penambahan <i>auto stop antibiotic</i> setelah 48 jam, (3,4) Penambahan pemeriksaan CRP setelah 36 jam. Penelitian dilakukan di NICU Royal Infirmary of Edinburgh, Skotlandia, Eropa, dari tahun 2011 sampai 2014. Karakteristik dasar pada keempat kelompok studi sama.</p> <p><i>Allocation</i> :</p> <p>Subjek diamati berdasarkan tanda, gejala, perbaikan klinis dan data laboratorium</p> <p><i>Maintenance</i> :</p> <p>Keempat kelompok mendapatkan perlakuan sama.</p> <p><i>Measurement</i> :</p> <p>Hasil pengukuran objektif: durasi pemakaian antibiotik, perbaikan klinis dari subjek.</p> <p>Kesimpulan: sah (<i>valid</i>)</p>
<i>Importance</i>	<p>Luaran:</p> <p>Pemakaian antibiotik dengan durasi lebih dari 48 jam berkurang secara signifikan, yaitu dari 50,4% pada periode pertama (sebelum diperkenalkan ASO) menjadi: 15,1% pada periode kedua (<math>p &lt; 0,0001</math>) 10,6% pada periode ketiga (<math>p &lt; 0,0001</math>) 0,8% pada periode keempat (<math>p &lt; 0,0001</math>)</p> <p>Angka kepatuhan tenaga medis (dokter spesialis perinatologi) dalam mengikuti program ini pun meningkat dari 60% pada periode 2 menjadi 71% pada periode 3 dan 97,5% pada periode 4. Pemeriksaan CRP pada usia 36 jam yang telah dilakukan pada 98,9% pasien sejak periode 3.</p>
<i>Applicability</i>	<p>Apakah sama dengan kondisi pasien? Ya</p> <p>Apakah intervensi bisa digunakan di tempat saya bekerja? Ya</p> <p>Apakah keuntungannya lebih besar dibandingkan kerugian? Ya</p>

pemakaian antibiotik dengan angka penurunan pemakaian antibiotik yang sangat menjanjikan. Area ini menjadi menarik untuk diteliti, pada unit perinatologi di Indonesia.

## Kesimpulan

*Antibiotic Stewardship Program* dapat mengurangi pemakaian antibiotik untuk kasus SNAD pada unit perinatologi.

## Saran

Program untuk mengendalikan pemakaian antibiotik, seperti ASP pada unit kerja rumah sakit dengan jumlah pemakaian antibiotik yang tinggi, misalnya pada unit perinatologi sangat dibutuhkan untuk mencegah terjadinya resistensi antibiotik.

Dokter yang bekerja di unit rawat perinatologi berperan penting untuk membatasi pemakaian antibiotik, yaitu dengan memberikan antibiotik sesuai indikasi pada kasus SNAD. Pemberian antibiotik empiris pada kasus SNAD harus dievaluasi kembali pada usia pemberian 48 jam dan dihentikan apabila

tidak terdapat klinis infeksi, hasil CRP normal dan kultur darah steril.

## Daftar pustaka

1. World Health Organization. Antibiotic resistance. Fact sheet. 2016 Oktober [Diakses pada 14 Januari 2018]. Diunduh dari: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
2. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, Mcneil K, Brown E, dkk. Intervention to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2. Art. No:CD003543.
3. Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas GV, Bennet MV, Gould JB. Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics* 2015;135:826-33.
4. Roeslani RD, Amir I, Nasrulloh H, Suryani. Penelitian awal: faktor risiko pada sepsis neonatus awitan dini. *Sari Pediatri* 2013;14:363-8.
5. Luyt CE, Brechot N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2014;18:480-91.
6. Kardana IM. Pola kuman dan sensitifitas antibiotik di ruang perinatologi. *Sari Pediatri* 2011;12:381-5.
7. Sianturi P, Hasibuan BS, Lubis BM, Azlin E, Tjipta GD. Gambaran pola resistensi bakteri di unit perawatan neonatus. *Sari Pediatri* 2012;13:431-6.
8. Juniatiningsih A, Aminullah A, Firmansyah A. Profil mikroorganisme penyebab sepsis neonatorum di departemen ilmu kesehatan anak rumah sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta. *Sari Pediatri* 2008;10:60-5.
9. *Antibiotic resistance threats in the United States*. CDC morbidity and mortality weekly report. 2013 [diakses pada tanggal 15 September 2017]. Diunduh dari: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>.
10. Oxford Centre of Evidence-Based Medicine. Levels of evidence. 2011 [diakses pada tanggal 15 Januari 2019]. Diunduh dari: <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>.
11. Cantey JB, Patel SJ. Antimicrobial stewardship in the NICU. *Infect Dis Clin N Am* 2014;28:247-61.
12. Cotten CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2015;42:195-206.
13. Rohatgi S, Dewan P, Faridi MMA, Kumar A, Malhotra RK, Batra P. Seven versus 10 days antibiotic therapy for culture-proven neonatal sepsis: a randomised controlled trial. *J Pediatr Child Health* 2017;53:556-62.
14. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszynski JE, Sanchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1178-84.
15. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Clinical and microbiologic characteristics of early-onset sepsis among very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:477-81.
16. Grant CH, Arnott A, Brook T, dkk. Reducing antibiotic exposure in suspected neonatal sepsis. *Clin Pediatr* 2017;1:1-6.
17. Oliver EA, Reagan PB, Slaughter JL, Buhimschi CS, Buhimschi IA. Patterns of empiric antibiotic administration for presumed early-onset neonatal sepsis in neonatal intensive care units in the United States. *Am J Perinatol* 2017;34:640-7.