

Laporan kasus berbasis bukti

Penggunaan Protokol Penyapihan Sedasi dalam Mencegah Sindrom Putus Obat pada Anak yang Sakit Kritis

Agustina Kadaristiana, Mulyadi M. Djer, Yogi Prawira
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Sedasi merupakan obat esensial pada perawatan anak sakit kritis, tetapi penggunaan jangka panjang dapat menimbulkan sindrom putus obat. Sampai saat ini belum ada pedoman penyapihan sedasi di unit intensif anak.

Tujuan. Mengetahui peran protokol penyapihan sedasi dalam menurunkan kejadian sindrom putus obat.

Metode. Penelusuran literatur dilakukan melalui PubMed, Cochrane Library, dan Embase untuk mencari artikel yang relevan.

Hasil. Tiga studi memenuhi kriteria eligibilitas, yaitu dua uji klinis terandomisasi dan satu kohort prospektif. Masing-masing memiliki protokol penyapihan sedasi yang berbeda. Meskipun tingkat keabsahannya lemah, penggunaan protokol penyapihan sedasi menggunakan titrasi dan konversi obat bermanfaat dalam menurunkan sindrom putus obat, mempersingkat durasi penyapihan sedasi, dan lama rawat.

Kesimpulan. Protokol penyapihan sedasi yang mudah digunakan dengan obat-obatan yang ada di Indonesia perlu dikembangkan. **Sari Pediatri** 2024;26(1):54-62

Kata kunci: penyapihan, sedasi, protokol, sindrom, putus, obat

Evidence-based case report

The Role of Sedation Weaning Protocol to Prevent Withdrawal Syndrome in Critically-ill Children

Agustina Kadaristiana, Mulyadi M. Djer, Yogi Prawira

Background. Sedation is essential in managing critically-ill children. However, long-term utilization may cause withdrawal syndrome. Unfortunately, there is no specific sedation weaning guideline in pediatric intensive care.

Objective. To evaluate the role of sedation weaning protocol in reducing the number of withdrawal syndrome.

Methods. Literature searching using PubMed, Cochrane Library, and EMBASE was done to find relevant studies. Systematic reviews, randomized controlled trial, and cohort were included.

Result. Three studies met the eligibility criteria: two randomized clinical trials and one prospective cohort. Each study has a different sedation weaning protocol. Despite the weak evidence, sedation weaning protocol using dosage titration and drug conversion is beneficial in reducing withdrawal syndrome, shortening the duration of sedation weaning, and length of stay.

Conclusion. An easy-to-follow sedation weaning protocol using dosage titration and drug conversion need to developed. **Sari Pediatri** 2024;26(1):54-62

Keywords: sedation, weaning, protocol, syndrome, critically-ill

Alamat korespondensi: Yogi Prawira. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia. E-mail: dr.yogiprawira@gmail.com

Sedasi intravena merupakan obat yang sering dipakai di perawatan intensif anak untuk kenyamanan pasien dan ventilasi yang adekuat.¹ Obat-obatan yang sering digunakan ialah golongan opioid dan benzodiazepin, seperti midazolam dan lorazepam. Meskipun demikian, obat-obatan ini dilaporkan kerap menimbulkan toleransi dan sindrom putus obat. Sindrom putus obat didefinisikan sebagai respons klinis yang muncul setelah dihentikannya opioid atau benzodiazepin, setelah pemakaian lama terus-menerus.² Meskipun opioid bukan merupakan sedasi, publikasi mengenai sindrom putus obat sedasi kerap melibatkan penggunaan opioid, penggunaannya hampir selalu bersamaan dengan sedasi pada anak yang sakit kritis. Pada umumnya, gejala sindrom putus obat ini muncul 8-48 jam setelah penghentian obat. Faktor risiko sindrom putus obat di antaranya penggunaan opioid dan/atau benzodiazepin lebih dari lima hari, dosis kumulatif opioid dan benzodiazepin sebelum penyapihan, usia anak lebih muda (usia dua minggu - enam bulan), jumlah sedasi ≥ 3 , gangguan kognitif, anak sakit berat, dan penggunaan ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) > 5 hari.^{3,4}

Mekanisme terjadinya sindrom putus obat pada opioid dan benzodiazepin sudah diketahui dengan baik. Opioid memiliki tiga reseptor yang sensitif terhadap opioid endogen dan eksogen. Efek analgetik ditimbulkan dari inhibisi transmisi sinaptik reseptor. Stimulasi kronik reseptor ini menimbulkan desensitisasi dan penurunan jumlah reseptor dan aksesibilitas. Ketika opioid dihentikan, terdapat efek *rebound* berupa produksi neurotransmitter yang meningkat, sehingga terjadi peningkatan stimulasi sistem saraf.⁵ Benzodiazepin bekerja dengan memodulasi sensitivitas reseptor *gamma-aminobutyric acid* (GABA) dan hiperpolarisasi neuron, sehingga terjadi efek sedasi dan ansiolitik. Adapun GABA merupakan inhibitor neurotransmitter yang melokalisasi sekitar 30% sinaps. Penghentian benzodiazepin dapat menurunkan kerja GABA di reseptor yang menyebabkan disinhibisi dari susunan saraf pusat.^{6,7}

Gejala sindrom putus obat benzodiazepin dan opioid seringkali mirip, seperti agitasi, kecemasan, tremor, insomnia, dan berkeringat. Gejala gastrointestinal lebih sering terjadi pada sindrom putus obat opioid, seperti muntah dan diare. Sindrom putus obat pada pasien anak yang dirawat di PICU seringkali sulit

diidentifikasi, mengingat gejalanya yang tidak spesifik. Kondisi sedasi yang tidak adekuat, sepsis, gangguan neurologi dan kardiovaskular dapat memberikan gejala serupa sindrom putus obat. Oleh sebab itu, sindrom putus obat umumnya dipikirkan setelah mengeksklusi kondisi-kondisi tersebut. Beberapa alat diagnostik telah dikembangkan untuk mengidentifikasi sindrom putus obat, tetapi hanya *withdrawal assessment tools-1* (WAT-1) yang telah divalidasi dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Kuesioner WAT-1 ini menilai 11 komponen gastrointestinal, sistem otonom, dan gejala susunan saraf pusat dari sindrom putus obat dengan nilai WAT-1 ≥ 3 yang menyimpulkan pasien dianggap mengalami sindrom putus obat.^{8,9}

Sebuah penelitian di Norwegia menunjukkan bahwa prevalens sindrom putus obat pada anak yang mendapat opioid dan benzodiazepin sangat tinggi, mencapai 95%.¹⁰ Meskipun demikian, sampai saat ini belum ada pedoman yang mengatur cara penyapihan sedasi agar terhindar dari sindrom putus obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran protokol penyapihan sedasi dalam menurunkan kejadian sindrom putus obat.

Kasus

Anak perempuan berusia enam bulan datang dengan keluhan sesak napas yang memberat sejak enam jam sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Keluhan didahului dengan demam sejak satu hari SMRS dengan suhu puncak 39 derajat Celsius dan batuk berdahak. Pasien didiagnosis dengan pneumonia terkait komunitas, laringomalasia, dan duktus arteriosus paten (DAP) kecil. Selama pemantauan, sesak bertambah berat hingga memerlukan intubasi dengan sedasi deksmedetomidin yang dititiasi naik hingga 0,4 mcg/kg/jam intravena dan midazolam hingga 2 mcg/kg/menit intravena. Pasien mengalami riwayat sulit disapih dari ventilasi mekanis, sehingga diputuskan untuk dilakukan trakeostomi pada hari perawatan ke-28. Pada hari perawatan ke-43 sampai 46, alat bantu napas dapat disapih hingga menggunakan *trachvent* 1 liter per menit. Sedasi dapat diturunkan bertahap hingga hanya menggunakan midazolam 1 mcg/kg/menit. Sebelum dipindahkan ke ruang rawat biasa, midazolam diganti dengan lorazepam 1 mg/hari per oral tanpa gejala putus obat.

Masalah klinis

Kasus ini menimbulkan pertanyaan klinis: pada anak yang mengalami sakit kritis, apakah protokol penyapihan sedasi dapat menurunkan risiko sindrom putus obat, dibandingkan dengan yang tidak menggunakan protokol?

Metode

Pertanyaan klinis (PICO)

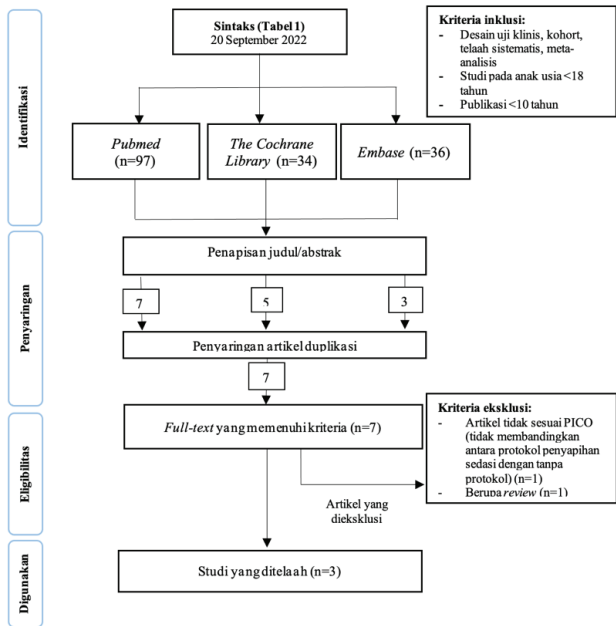
Population (P) : anak yang mengalami sakit kritis
 Intervention (I) : penggunaan protokol penyapihan sedasi
 Comparison (C) : tanpa protokol penyapihan sedasi
 Outcome (O) : turunnya sindrom putus obat

Strategi pencarian

Dilakukan penelusuran literatur melalui *PubMed*, *Embase*, dan *The Cochrane Library* pada bulan September 2022. Kata kunci yang digunakan adalah *child** atau *pediatric*, *sedation weaning*, *weaning protocol*, dan *withdrawal* (Tabel 1). Strategi pemilihan literatur tertera pada Gambar 1.

Telaah kritis

Setelah melalui proses seleksi, terdapat tiga artikel yang



Gambar 1. Strategi penelusuran literatur

terpilih, kemudian ditelaah dengan memperhatikan aspek *validity*, *importance*, dan *applicability* menggunakan *CEBM Oxford therapy appraisal*. *Level of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*. Rangkuman studi tertera pada Tabel 2.

Tabel 1. Sintaks pencarian artikel (20 September 2022)

Database	Kata kunci penelusuran	Artikel didapat	Artikel bermanfaat
<i>Pubmed</i>	<i>(“child*”[All Fields] OR (“paediatrics”[All Fields] OR “pediatrics”[MeSH Terms] OR “pediatrics”[All Fields] OR “paediatric”[All Fields] OR “pediatric”[All Fields])) AND (((“sedate”[All Fields] OR “sedated”[All Fields] OR “sedating”[All Fields] OR “sedation”[All Fields] OR “sedations”[All Fields]) AND (“weaning”[MeSH Terms] OR “weaning”[All Fields] OR “weaned”[All Fields] OR “weanings”[All Fields] OR “weans”[All Fields])) OR ((“weaning”[MeSH Terms] OR “weaning”[All Fields] OR “weaned”[All Fields] OR “weanings”[All Fields] OR “weans”[All Fields]) AND (“protocol”[All Fields] OR “protocol s”[All Fields] OR “protocolized”[All Fields] OR “protocols”[All Fields])) AND (“withdraw”[All Fields] OR “withdrawal”[All Fields] OR “withdrawals”[All Fields] OR “withdrawing”[All Fields] OR “withdraws”[All Fields])</i>	97	7
<i>The Cochrane Library</i>	<i>(child OR children OR pediatric) AND weaning sedation OR withdrawal</i>	34	5
<i>Embase</i>	<i>(‘sedation/exp OR sedation) AND weaning AND child AND protocol AND ‘withdrawal’</i>	36	3

Tabel 2. Telaah kritis

Artikel	Tiacharoen dkk,2020 ¹²	Amirnovin dkk,2018 ¹³	Curley dkk, 2015 ¹⁴																				
Level of evidence	Ib	Iib	Ib																				
<i>Validity</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Randomisasi: Pasien dirandomisasi menjadi dua kelompok dengan stratifikasi empat blok yang diatur oleh komputer. - Karakteristik dasar: karakteristik dasar pasien berbeda, kelompok intervensi memiliki skor PRISM III - Perlakuan setelah alokasi kelompok: Setelah dirandomisasi, kelompok kontrol ditata laksana oleh empat dokter anak konsultan PICU, sedangkan kelompok intervensi dipantau oleh residen anak atau <i>fellows</i> dari unit rawat intensif anak. - Apakah semua pasien yang terlibat pada uji klinis dianalisis? Tidak, pasien yang terlibat di uji klinis <i>dropped-out</i> tidak dimasukkan ke dalam analisis. - Pengukuran luaran dan <i>blinding</i>: Luaran bersifat objektif, karena menggunakan skor WAT-1, namun tidak dilakukan <i>blinding</i> pada penelitian ini. 	<ul style="list-style-type: none"> - Randomisasi: Tidak, studi merupakan kohort prospektif. - Karakteristik dasar: karakteristik dasar seperti usia, berat badan, ras, skor PIM-2, durasi ventilasi mekanis, dan lama rawat di ICU sama antara dua kelompok. - Perlakuan setelah alokasi kelompok: sama - Apakah semua pasien yang terlibat pada uji klinis dianalisis? Ya, semua pasien yang terlibat dianalisis, tetapi desain penelitian bukan uji klinis. - Pengukuran luaran dan <i>blinding</i>: Luaran bersifat objektif, karena menggunakan skor WAT-1, namun tidak dilakukan <i>blinding</i> pada penelitian ini. 	<ul style="list-style-type: none"> - Randomisasi: 31 unit PICU dirandomisasi - Karakteristik dasar: Grup intervensi lebih banyak pasien yang berusia <2 tahun dan didiagnosis bronkiolitis. - Perlakuan setelah alokasi kelompok: sama - Apakah semua pasien yang terlibat pada uji klinis dianalisis? Ya - Pengukuran luaran dan <i>blinding</i>: Luaran bersifat objektif karena menggunakan skor WAT-1, namun tidak dilakukan <i>blinding</i> pada penelitian ini. 																				
	<p>Sebanyak 38 pasien dirandomisasi dengan 21 di antaranya masuk kelompok protokol dan 17 kelompok terapi standar. Selama penyapihan, delapan pasien dieksklusi.</p> <p><u>Prevalens sindrom putus obat</u> Prevalens sindrom putus obat tidak berbeda di antara dua kelompok (84% di kelompok protokol dan 81% di kelompok kontrol)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IWS</th> <th>Non-IWS</th> <th>DO</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Protokol</td> <td>16</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Tanpa protokol</td> <td>9</td> <td>2</td> <td>6</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>25</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>38</td> </tr> </tbody> </table>		IWS	Non-IWS	DO	Total	Protokol	16	3	2	21	Tanpa protokol	9	2	6	17	Total	25	5	8	38	<p>119 pasien sakit kritis dengan penyakit jantung memenuhi kriteria inklusi, 55 di antaranya masuk dalam kelompok pra-intervensi dan 64 pascaintervensi. Enam puluh tiga di antaranya mendapatkan benzodiazepin (34 pra-intervensi dan 24 pascaintervensi).</p> <p><u>Persentase skor WAT-1 ≥ 4</u> Presentasi skor WAT-1 ≥ 4 pada grup pra-intervensi 14,1 (IK 95% 3,9-33,1) <i>versus</i> grup pascaintervensi 4,9 (IK 95% 0-12,4), nilai $p < 0,01$</p>	<p>1225 pasien masuk ke dalam kelompok protokol dan 1224 pasien ke kelompok kontrol.</p> <p>Durasi penggunaan ventilasi mekanis tidak berbeda antara dua kelompok; median 6,5 hari (IQR 4,1-11,2 hari) <i>vs.</i> 6,5 hari (IQR 3,7-12,1 hari, $p=0,61$).</p> <p><u>Kejadian sindrom putus obat</u> Kejadian sindrom putus obat dihitung dari 1157 penyintas yang selesai disapih dari opioid lebih dari ≥ 5 hari dan paling tidak terdapat satu penilaian WAT-1 (n=660 intervensi, n=497 kontrol)</p>
	IWS	Non-IWS	DO	Total																			
Protokol	16	3	2	21																			
Tanpa protokol	9	2	6	17																			
Total	25	5	8	38																			

Artikel	Tiacharoen dkk,2020 ¹²	Amirnovin dkk,2018 ¹³	Curley dkk, 2015 ¹⁴																
<i>Importance</i>	<p><u>Intention-to-treat analysis</u> RR: 0,97 (IK 95% 0,76-1,24), nilai $p=0,85$ EER: 18/21 = 0,86 (IK 95% 0,65-0,96) CER: 15/17=0,88 (IK 95% 0,64-0,98) RRR: 0,88-0,86/0,88=0,023 AAR: 0,88-0,86 =0,02 NNT: 1/0,02= 50</p> <p><u>Per protocol analysis</u> RR: 1,03 (IK 95% 0,73-1,45), nilai $p=0,86$ EER: 16/19 = 0,84 (IK 95% 0,61-0,95) CER: 9/11=0,82 (IK 95% 0,51-0,96) RRR: 0,82-0,84/0,82=-0,024 ARR: 0,82-0,84 =0,02 NNT: 1/0,02= 50</p>	<p><u>Durasi penggunaan opioid dan benzodiazepin</u> Pasien di periode pascaintervensi <i>versus</i> pra-intervensi memiliki durasi benzodiazepin total yang terjadwal 19 hari <i>versus</i> 30 hari ($p<0,001$) <u>Lama rawat di rumah sakit</u> Kelompok pascaintervensi 34 hari (IQR 25-50 hari) vs 42 hari (IQR 35-75), nilai $p <0,01$</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IWS</th> <th>Non-IWS</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Protokol</td> <td>450</td> <td>210</td> <td>660</td> </tr> <tr> <td>Non-protokol</td> <td>336</td> <td>161</td> <td>497</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>786</td> <td>371</td> <td>1157</td> </tr> </tbody> </table> <p>RR: 1 (IK95% 0,9-1,09), $p=0,8$ RRR: 0,67-0,68/0,67=0,01 EER: 450/660=0,68 (IK95% 0,64-0,72) ARR: 0,67-0,68 =0,01 CER: 336/497=0,67 (IK95% 0,64-0,72) NNT: 100</p>		IWS	Non-IWS	Total	Protokol	450	210	660	Non-protokol	336	161	497	Total	786	371	1157
		IWS	Non-IWS	Total															
Protokol	450	210	660																
Non-protokol	336	161	497																
Total	786	371	1157																
	<p><u>Hari penyapihan</u> Kelompok protokol memiliki presentasi hari penyapihan yang lebih rendah daripada kelompok kontrol dengan rerata perbedaan 17,85% (4,43%-31,27%), nilai $p=0,011$. <u>Lama rawat PICU</u> Pasien di kelompok protokol dirawat lebih lama di PICU, dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan perbedaan rerata 13,64 hari (IK 95% 4,43-31,27 hari), nilai $p=0,011$. <u>Rescue therapy</u> <i>Rescue therapy</i> kumulatif secara signifikan lebih jarang diberikan pada kelompok protokol dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan perbedaan rerata 2,5 (IK 95%; 0,38-5,42), nilai $p=0,016$.</p>																		
<i>Applicability</i>	<p><u>Apakah karakteristik subyek sama dengan karakteristik pasien setempat?</u> Ya <u>Apakah terapi dapat diberikan?</u> Ya <u>Apakah manfaatnya lebih besar daripada kemungkinan bahaya?</u> Ya</p>	<p><u>Apakah karakteristik subyek sama dengan karakteristik pasien setempat?</u> Ya. <u>Apakah terapi dapat diberikan di RSCM?</u> Ya. <u>Apakah manfaatnya lebih besar daripada kemungkinan bahaya?</u> Ya.</p>	<p><u>Apakah karakteristik subyek sama dengan karakteristik pasien setempat?</u> Ya. <u>Apakah terapi dapat diberikan di RSCM?</u> Ya. <u>Apakah manfaatnya lebih besar daripada kemungkinan bahaya?</u> Tidak ada perbedaan bermakna.</p>																
Kesimpulan	Tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok yang menjalani protokol penyapihan sedasi dengan yang tidak, namun kelompok protokol memiliki hari penyapihan yang lebih rendah daripada kelompok kontrol.	Pasien yang menggunakan protokol penyapihan sedasi memiliki persentase kejadian sindrom putus obat yang lebih rendah dan durasi paparan opioid dan benzodiazepin serta lama rawat yang lebih singkat.	Tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok yang menjalani protokol penyapihan sedasi dengan yang tidak.																

*PRISM III: *The Pediatric Risk of Mortality III*; PICU: *Pediatric Intensive Care Unit*; WAT-1: *Withdrawal Assessment Tools-1*; RR: *risk ratio*; EER: *experimental event rate*; CER: *control event rate*; RRR: *relative risk reduction*; ARR: *absolute risk reduction*; NNT: *number needed to treat*; IK: indeks kepercayaan

Pembahasan

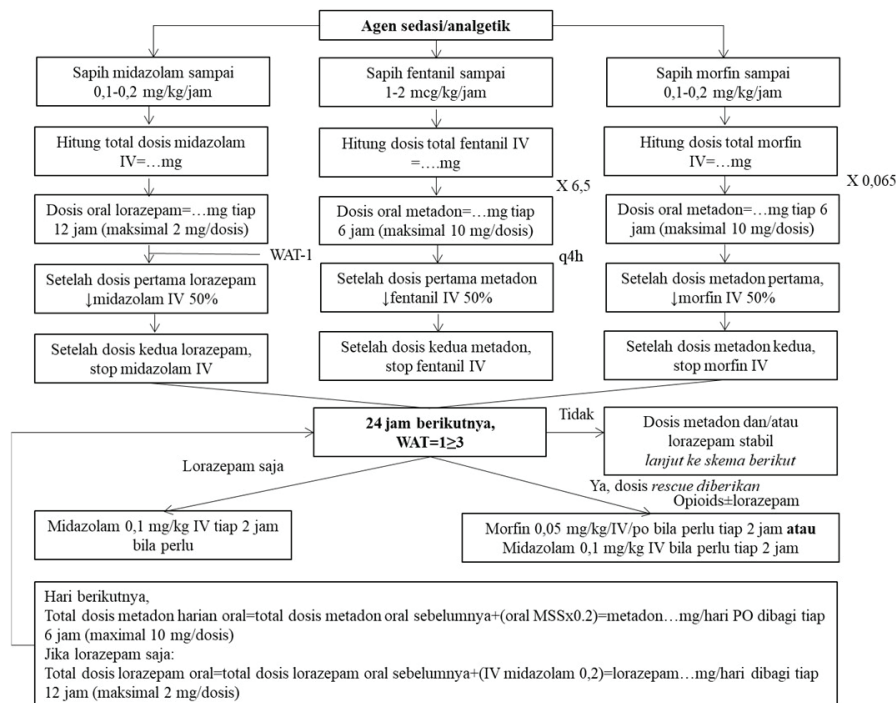
Berbagai strategi telah diajukan untuk mencegah sindrom putus obat pada anak yang tersedasi, seperti penyapihan sedasi, penggantian opioid dan/atau benzodiazepin kerja panjang, interupsi sedasi tiap hari, dan penggunaan opioid epidural/intratekal.¹ Namun, penggunaan algoritma penyapihan sedasi analgetik dinilai paling menguntungkan karena bersifat sistematis, aman, dan dapat diprediksi secara farmakologis.¹⁰ Berdasarkan penelusuran literatur, didapatkan tiga studi yang menilai penggunaan protokol penyapihan sedasi pada anak sakit kritis dengan dua di antaranya berupa uji acak terkontrol dan satu kohort.¹² Hanya Tiacharoen dkk¹² yang menjadikan prevalens sindrom putus obat sebagai luaran utama.¹² Adapun Curley dkk¹⁴ satu-satunya yang melaporkan protokol mulai dari pemberian sedasi hingga penyapihan.

Kesulitan dalam mengambil simpulan dari ketiga studi ini ialah tidak adanya keseragaman protokol penyapihan sedasi. Pada grup pembeding juga tidak

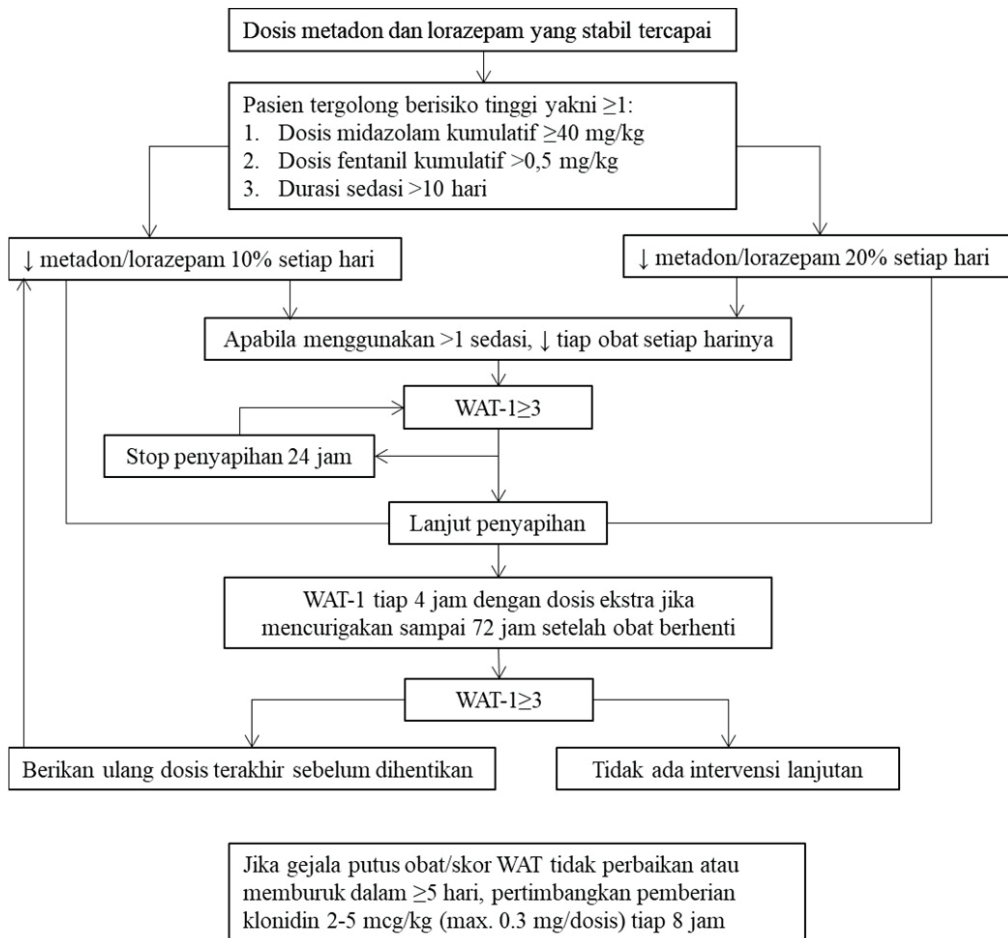
ada keseragaman penggunaan cara penyapihan sedasi. Sedasi diturunkan berdasarkan kehendak dokter yang pada saat itu bertugas di PICU. Protokol yang paling sederhana dan luas digunakan ialah protokol RESTORE dari Curley dkk.¹⁴ Protokol ini lebih berfokus pada pemberian sedasi, sedangkan untuk penyapihan sedasi dilakukan dengan penurunan dosis morfin dan benzodiazepin bertahap. Protokol Tiacharoen dkk (Gambar 2) dan Amirnovin dkk (Gambar 3) menggunakan strategi penurunan dosis morfin dan benzodiazepin bertahap disertai dengan konversi obat. Amirnovin dkk¹³ mengganti fentanil dengan hidromorfon, sedangkan Tiacharoen dkk¹¹ mengganti opioid dengan metadon oral. Adapun untuk benzodiazepin, kedua peneliti mengganti midazolam dengan lorazepam oral setelah midazolam disapih.

Kelebihan dari protokol Tiacharoen dkk¹² ialah disertakannya algoritma penyapihan yang detail yang sudah dilakukan uji klinis dengan kualitas baik. Protokol ini dikembangkan oleh dokter dan farmasi PICU di Thailand berdasarkan gabungan studi pendahulu.^{12,14,15}

Skema 1



Skema 2



Gambar 2. Protokol penyapihan sedasi Tiacharoen dkk.¹² Skema 1) Protokol grup intervensi untuk penyapihan fase awal. Skema 2) Lanjutan protokol grup intervensi fase penurunan dosis. Pada skema 1 dan 2, dosis obat diturunkan 50% pada pasien dengan gangguan ginjal atau hati.¹²

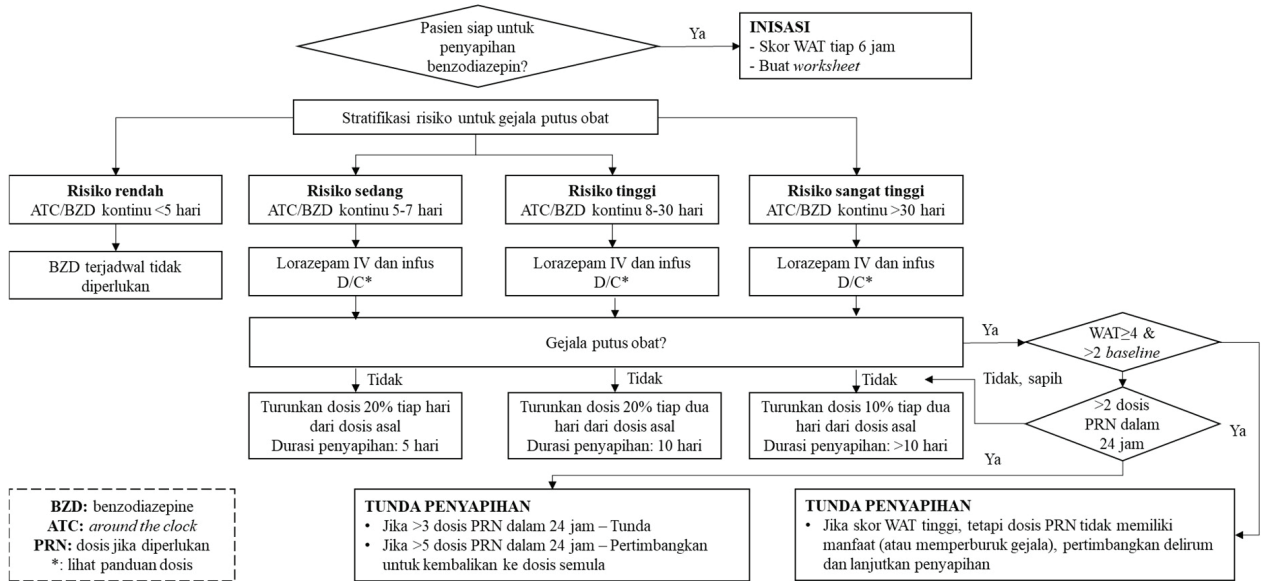
Namun, penelitian ini masih berupa *pilot study* dengan sampel yang sedikit yang tidak memenuhi perhitungan besaran sampel (*underpowered*). Selain itu, terdapat kemungkinan bias seleksi karena tidak dilakukan *blinding* meskipun peneliti sudah berusaha mengurangi risiko bias dengan memastikan penggunaan skor WAT-1 dan protokol penyapihan yang ketat. Obat-obatan yang digunakan dalam proses penyapihan sedasi juga tidak semua tersedia di RSCM, seperti hidromorfon dan metadon oral.

Penelitian Curley dkk¹⁴ menggunakan protokol RESTORE yang diuji klinis secara luas dengan jumlah sampel yang besar, bahkan melebihi syarat pemenuhan jumlah besar sampel. Kepatuhan terhadap protokol juga

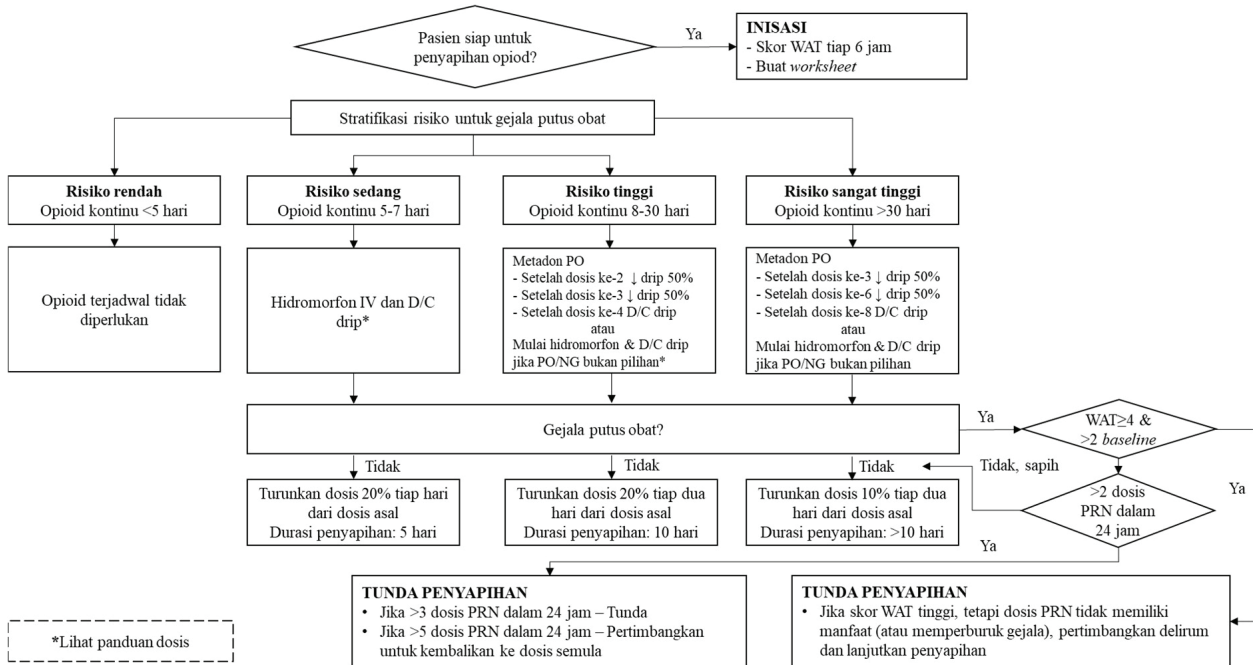
tinggi mencapai 71-100%. Kelemahan studi ini ialah karakteristik dasar pasien yang berbeda di awal penelitian dan tidak adanya *blinding* sehingga rentan terjadi bias seleksi. Grup intervensi memiliki lebih banyak pasien berusia kurang dari dua tahun dan lebih banyak pasien yang mengalami bronkiolitis yang umumnya lebih sulit disedasi. Prediksi mortalitas juga lebih rendah pada kelompok ini. Penggunaan dexmedetomidine juga lebih banyak pada grup kontrol, sehingga penggunaan opioid dan benzodiazepin lebih sedikit.

Penggunaan protokol penyapihan sedasi dinilai bermanfaat berdasarkan studi yang dilakukan oleh Amirnovin dkk.¹³ Pasien yang menggunakan protokol penyapihan sedasi memiliki persentase kejadian sindrom

Skema 1



Skema 2



Gambar 3. Skema 1) Protokol penyapihan benzodiazepin Skema 2) Protokol penyapihan opioid berdasarkan studi Aminorvin dkk.¹¹

putus obat yang lebih rendah dan durasi paparan opioid dan benzodiazepin serta lama rawat yang lebih singkat. Meskipun demikian, studi ini perlu diinterpretasi secara hati-hati karena hanya berupa kohort. Tiacharoen dkk¹² juga menemukan manfaat penyapihan sedasi, yakni hari penyapihan yang lebih rendah daripada kelompok kontrol dengan rerata perbedaan 17,85% (4,43%-31,27%), nilai $p=0,011$.¹² Penulis berpendapat bahwa protokol penyapihan sedasi perlu digunakan karena terbukti bermanfaat. Penggunaan protokol penyapihan dinilai lebih fisiologis dan dapat mencegah efek samping dari paparan sedasi terlalu lama. Penulis merekomendasikan untuk dibuatnya protokol sedasi yang mudah diikuti, aman, dan sistematis, dengan menggunakan obat-obatan yang tersedia di Indonesia. Protokol ini kemudian perlu dilakukan uji klinis dengan desain yang baik.

Kesimpulan

Sampai saat ini belum ada pedoman baku penyapihan sedasi di dunia. Protokol penyapihan sedasi masih bervariasi dengan pengembangan dari unit PICU masing-masing. Berdasarkan penelitian yang ada, protokol penyapihan sedasi yang melibatkan kombinasi titrasi dosis dan konversi obat dapat menurunkan prevalensi kejadian putus obat, menurunkan durasi paparan opioid dan benzodiazepin, serta mempersingkat lama rawat. Selain itu, pasien yang menjalani protokol penyapihan sedasi memiliki hari penyapihan yang lebih rendah dibandingkan yang tidak menjalani protokol. Perlu dikembangkan protokol penyapihan sedasi yang mudah digunakan dengan obat-obatan yang ada di Indonesia.

Daftar pustaka

1. Whelan K, Heckmann M, Lincoln P, Hamilton S. Pediatric withdrawal identification and management. *J Pediatr Intensive Care* 2015;04:073-8.
2. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: A first evaluation. *Crit Care Med* 2008;36:2427-32.
3. Melia D, Saha S. Minimising prescribing errors in the ICU. *Crit Care* 2014;18:1.
4. Duceppe MA, Perreault MM, Frenette AJ, Burry LD, Rico P, Lavoie A, dkk. Frequency, risk factors and symptomatology of iatrogenic withdrawal from opioids and benzodiazepines in critically ill neonates, children and adults: A systematic review of clinical studies. *J Clin Pharm Ther* 2019;44:148-56.
5. Corbett AD, Henderson G, McKnight AT, Paterson SJ. 75 Years of opioid research: The exciting but vain quest for the Holy Grail. *Br J Pharmacol* 2006;147:153-62.
6. Fenn NE, Plake KS. Opioid and benzodiazepine weaning in pediatric patients: Review of current literature. *Pharmacotherapy* 2017;7:1458-68.
7. Bateson A. Basic Pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. *Curr Pharm Des* 2005;8:5-21.
8. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: A literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive Care Med* 2007;33:1396-406.
9. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MAQ. The Withdrawal Assessment Tool – Version 1 (WAT-1): An assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:573.
10. Franck LS, Scoppettuolo LA, Wypij D, Curley MAQ. Validity and generalizability of the withdrawal assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain* 2012;153:142.
11. Dokken M, Rustøen T, Diep LM, Fagermoen FE, Huse RI, Rosland G, dkk. Iatrogenic withdrawal syndrome frequently occurs in paediatric intensive care without algorithm for tapering of analgesedation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021;65:928-35.
12. Tiacharoen D, Lertbunrion R, Veawpanich J, Suppalarkbunlue N, Anantasi N. Protocolized sedative weaning vs usual care in pediatric critically ill patients: A pilot randomized controlled trial. *Indian J Crit Care Med* 2020;24:451-8.
13. Amirmovin R, Sanchez-Pinto LN, Okuhara C, Lieu P, Koh JY, Rodgers JW, dkk. Implementation of a risk-stratified opioid and benzodiazepine weaning protocol in a pediatric cardiac ICU. *Pediatric Crit Care Med* 2018;19:1024-32.
14. Curley MAQ, Wypij D, Watson RS, Grant MJC, Asaro LA, Cheifetz IM, dkk. Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:379-89.
15. Franck LS, Naughton I, Winter I. Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2004;20:344-51.
16. Fernández-Carrión F, Gaboli M, González-Celador R, Gómez de Quero-Masía P, Fernández-de Miguel S, Murga-Herrera V, dkk. Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit. Incidence and risk factors. *Med Intensiva* 2013;37:67-74.