



**PEDOMAN  
RINGKAS  
IMPLEMENTASI  
PENATAGUNAAN  
ANTIMIKROBA  
DI ICU**



DR. dr. I Wayan Suranadi, Sp.An-TI, Subsp.TI (K)  
dr. Ivy Cerelia Valerie, S.Ked.



# Pedoman Ringkas Implementasi Penatagunaan Antimikroba di ICU

**Penulis:**

DR. dr. I Wayan Suranadi, Sp.An-TI, Subsp.TI (K)

dr. Ivy Cerelia Valerie, S.Ked.



# Pedoman Ringkas Implementasi Penatagunaan Antimikroba di ICU

Copyright/Hak Cipta\* © 2024

**Penulis:**

DR. dr. I Wayan Suranadi, Sp.An-TI, Subsp.TI (K)  
dr. Ivy Cereia Valerie, S.Ked.

**ISBN (Cetak) : 978-623-98928-5-2**

**ISBN (PDF) : 978-623-98928-6-9**

**IKAPI : 037/BAI/2023**

**Ukuran:** 15 cm x 23 cm; viii + 84 hlm

**Terbitan Pertama, Januari 2024**

Hak cipta dilindungi oleh Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta Republik Indonesia, dilarang menduplikasi, memfotokopi, dan memperbanyak sebagian atau seluruh bagian buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit dan penulis.

Penerbit:

**Baswara Press**

Jl. ByPass Ngurah Rai Nomor: 888 xx, Denpasar, Bali -  
Indonesia

(+62)85858962311

[baswarapress@gmail.com](mailto:baswarapress@gmail.com)

[omp.baswarapress.com](http://omp.baswarapress.com)

## **Kata pengantar**

Tingginya prevalensi penyakit menular di ICU dan akibatnya peningkatan kebutuhan akan terapi yang segera dan efektif telah menyebabkan peningkatan konsumsi dan penyalahgunaan terapi antimikroba. Selain itu, munculnya ancaman global berupa resistensi antimikroba dan kurangnya antimikroba baru menjustifikasi penerapan program penatagunaan antimikroba yang bijak di ICU. Penatagunaan antimikroba dapat didefinisikan sebagai “serangkaian tindakan koheren yang mempromosikan penggunaan antimikroba dengan cara yang menjamin akses berkelanjutan terhadap terapi efektif bagi semua yang membutuhkannya”. Hal ini harus dilihat sebagai strategi untuk mengoptimalkan persepsian antimikroba, tujuan utamanya adalah untuk meningkatkan luaran pasien, mencegah efek samping, dan mengurangi resistensi antimikroba. Namun, meskipun pentingnya penatagunaan diterima secara umum, penerapannya di ICU masih jauh dari optimal. Ringkasan ini diharapkan dapat menjadi pemicu bagi inovasi intervensi dan evaluasinya yang mewakili pengaturan kesehatan di Indonesia.

DR. dr. I Wayan Suranadi, Sp.An-TI, Subsp.TI (K)

## Daftar isi

Kata pengantar .....	iii
Daftar tabel.....	vi
Daftar gambar .....	viii
Pendahuluan .....	1
Mikrobiota normal manusia .....	2
Mikrobiota dalam konteks mikrobioma .....	2
Mikrobiota residen dan transien .....	4
Interaksi dan variabilitas mikrobiota.....	5
Distribusi mikrobiota normal .....	7
Lokasi yang steril pada kondisi normal.....	12
Mikrobiota normal dan infeksi .....	13
Pola patogen dan kepekaannya di ICU .....	15
Epidemiologi infeksi yang didapat di ICU.....	15
Tren pola bakteri di Indonesia.....	18
Pola kepekaan bakteri di ICU Indonesia .....	28
Tren pola patogen prioritas WHO dan kepekaannya .....	38
Pola jamur dan kepekaannya di ICU Indonesia .....	43
<i>Pengantar mengenai antibiogram .....</i>	<i>45</i>
Uji kepekaan antibiotik dan antibiogram .....	45

<i>Minimum inhibitory concentration dan breakpoint klinis</i>	46
Pentingnya MIC dalam praktek klinis.....	48
Interpretasi dan keterbatasan antibiogram .....	49
<i>Diagnostic stewardship</i> di ICU.....	53
Alur diagnostik.....	53
Penatagunaan diagnostik dalam kontinum penatagunaan antimikroba .....	54
Konsep infeksi, kolonisasi, dan inflamasi steril.....	60
Penatagunaan antimikroba.....	64
Gambaran umum penatagunaan antimikroba.....	64
Faktor intrinsik pasien dan patogen yang dicurigai .....	66
Pemilihan karakteristik farmakokinetik/ farmakodinamik yang tepat .....	68
Usaha untuk mempersingkat waktu penegakan diagnosis	70
Pertimbangan terkait cakupan terapi empiris .....	72
Durasi terapi antimikroba yang ideal .....	74
Deeskalasi antimikroba di ICU .....	75
Simpulan .....	77
Daftar Pustaka.....	78

## Daftar tabel

Tabel 1.1. Distribusi anatomis mikrobiota normal berdasarkan klasifikasi .....	9
Tabel 1.2. Lokasi yang steril pada kondisi normal .....	12
Tabel 2.1. Pola bakteri yang diisolasi dari spesimen darah	18
Tabel 2.2. Pola bakteri yang diisolasi dari spesimen saluran napas bawah .....	21
Tabel 2.3. Pola bakteri yang diisolasi dari spesimen urin...	24
Tabel 2.4. Pola kepekaan bakteri tersering di ICU per tahun 2022.....	28
Tabel 2.5. Patogen dan resistensinya berdasarkan kelompok prioritas WHO.....	38
Tabel 2.6. Tren sebaran patogen prioritas WHO berdasarkan spesimen.....	40
Tabel 2.7. Pola kepekaan patogen prioritas WHO dari seluruh spesimen di seluruh ruang perawatan per tahun 2022 .....	42
Tabel 4.1. Target penatagunaan diagnostik untuk uji mikrobiologis umum .....	55
Tabel 4.2. Matriks untuk membedakan infeksi, kolonisasi, dan inflamasi steril.....	62

Tabel 5.1. Rekomendasi umum penatagunaan antimikroba di ICU.....	65
Tabel 5.2. Faktor risiko infeksi dan kolonisasi patogen multiresisten di ICU.....	66
Tabel 5.3. Karakteristik farmakokinetik/farmakodinamik antibiotik yang lazim digunakan di ICU.....	69

## Daftar gambar

Gambar 1.1. Konsep mikrobiota dan mikrobioma manusia 3

## Pendahuluan

Selama dekade terakhir, antibiotik telah diresepkan secara luas dan terus-menerus di seluruh dunia. Penggunaannya mempunyai risiko ganda; risiko individu terhadap efek samping, serta risiko kolektif resistensi antibiotik. Angka efek samping meningkat seiring dengan peresepan antibiotik, sedangkan resistensi berkorelasi dengan konsumsi antibiotik. Resistensi antibiotik merupakan ancaman kesehatan masyarakat yang muncul.

Pada pasien *intensive care unit* (ICU), infeksi oleh bakteri dengan resistensi merupakan faktor risiko yang penting terhadap mortalitas. Untuk mengatasi atau mengurangi masalah resistensi antibiotik, konsumsi antibiotik harus dikurangi, terutama karena sepertiga resep rumah sakit masih diperdebatkan atau tidak diperlukan. Banyak dari faktor risiko munculnya resistensi berdampingan dengan operasional di ICU, sehingga menjadikannya tempat dimana penggunaan antibiotik harus dilakukan sebijak mungkin. Dalam konteks ini, implementasi penatagunaan antimikroba harus menjadi upaya terdepan untuk mengendalikan konsumsi di ICU.

## **Mikrobiota normal manusia**

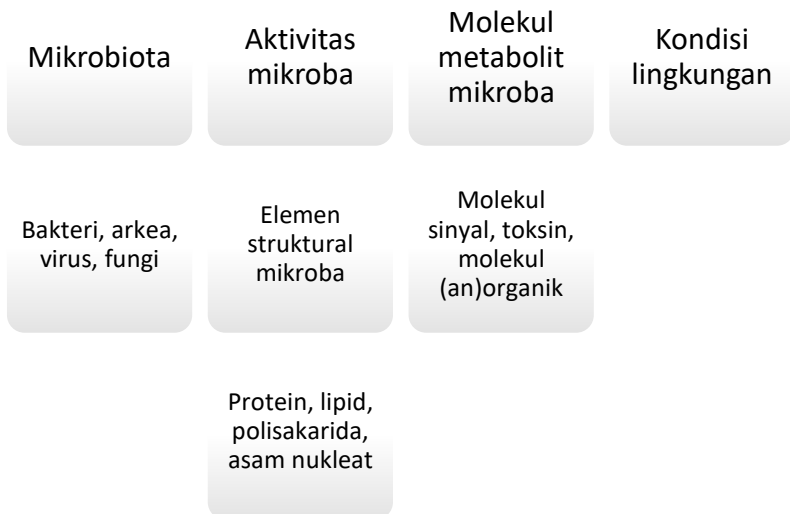
### **Mikrobiota dalam konteks mikrobioma**

Asal usul istilah mikrobiota berkembang pada awal tahun 1900-an, sejak ditemukannya sejumlah besar mikroorganisme hidup berdampingan di berbagai bagian tubuh manusia. Mikrobiota manusia terdiri dari 10-100 kuintiliun ( $10^{12}$ ) sel mikroba simbiotik yang dimiliki setiap orang, terutama bakteri di usus. Manusia telah berevolusi bersama dengan mikroba yang menghuni tubuh kita dan menciptakan ekosistem adaptif yang kompleks, spesifik habitat, dan disesuaikan dengan perubahan fisiologi inang yang berkelanjutan.

Menentukan definisi mikrobiota manusia menjadi rumit karena adanya kebingungan dengan terminologi mikrobioma

yang sering digunakan secara bergantian. Mikrobiota menggambarkan mikroorganisme hidup dari taksonomi mikroba tertentu yang ditemukan di suatu lingkungan, seperti halnya mikrobiota mulut dan usus. Mikrobioma mengacu pada mikroorganisme dan genomnya di lingkungan, termasuk juga elemen struktur mikroba, metabolit, dan kondisi lingkungan. Dalam hal ini, mikrobioma mencakup spektrum yang lebih luas dibandingkan mikrobiota dan kedua istilah ini akan digunakan bergantian.

# Mikrobioma



**Gambar 1.1.** Konsep mikrobiota dan mikrobioma manusia.

## **Mikrobiota residen dan transien**

Tubuh manusia menampung berbagai mikroorganisme yang dapat dikelompokkan menjadi dua kelompok: (1) mikrobiota residen terdiri dari jenis mikroorganisme yang relatif tetap dan biasa ditemukan di suatu area pada usia tertentu; jika diganggu, akan segera pulih kembali; dan (2) mikrobiota transien terdiri dari mikroorganisme nonpatogenik atau berpotensi patogen yang menghuni tubuh selama berjam-jam, sehari-hari, atau berminggu-minggu. Mikrobiota transien berasal dari lingkungan, tidak menimbulkan penyakit, dan tidak berkembang secara permanen. Anggota mikrobiota transien umumnya tidak begitu signifikan selama flora normalnya tetap utuh. Namun, jika mikrobiota residen terganggu, mikroorganisme transien dapat berkoloni, berkembang biak, dan menimbulkan penyakit.

Mikrobiota residen atau mikrobiota normal sangat beragam, tidak hanya dalam hal keragaman spesies tetapi juga dalam hal preferensi untuk area berbeda di tubuh manusia. Mikrobiota tidak hanya dapat bervariasi dari satu bagian tubuh ke bagian tubuh lainnya, mikrobiota juga dapat berubah seiring waktu dalam individu yang sama. Jumlah spesies yang membentuk mikrobiota normal telah terbukti jauh lebih besar dari yang diketahui sebelumnya. Dengan demikian, pemahaman tentang mikrobiota normal sedang dalam masa transisi. Demikian

halnya dengan hubungan mikroorganisme yang sebelumnya tidak teridentifikasi, yang berpotensi menjadi bagian dari mikrobiota normal, terhadap penyakit kemungkinan besar akan berubah.

## **Interaksi dan variabilitas mikrobiota**

Pembentukan mikroba usus neonatus merupakan hasil interaksi faktor lingkungan dan inang. Mikroba yang bermanfaat dan berbahaya akan berkolonisasi di usus neonatus saat lahir dan sangat bermanfaat bagi kesehatan bayi. Paparan mikroba pada bayi baru lahir saat lahir sangatlah penting, terutama mikroba ibu. Bakteri dari vagina dan kulit ibu telah diamati pada kotoran bayi baru lahir. Mulut, kulit, dan usus bayi baru lahir yang dilahirkan melalui vagina kaya akan *Lactobacillus* yang merupakan inti mikrobiota vagina ibu.

Setelah lahir, neonatus akan terus memperoleh mikroba dari mikrobiota ibu di berbagai bagian. Mikrobiota usus bayi pada awalnya menunjukkan keanekaragaman yang rendah dan kemudian meningkat seiring perkembangan awal. Pada awal kehidupannya, mikroba yang mengkolonisasi usus biasanya adalah bakteri aerob karena usus bersifat aerob. Setelah dewasa, mikroba yang berkoloni di awal kehidupan akan digantikan oleh bakteri anaerob khas di usus. Setelah mengonsumsi makanan padat, komposisi mikrobiota usus

bayi mirip dengan orang dewasa. Dalam 2-3 tahun setelah lahir, mikrobiota usus bayi secara bertahap berkembang menuju mikrobiota usus orang dewasa.

Setelah perkembangan menjadi mikrobiota dewasa, perbedaan yang stabil dapat diamati di berbagai lokasi anatomis tubuh manusia selama tiga bulan. Perbedaan antarpribadi dalam komposisi komunitas di tiap lokasi anatomis juga stabil sepanjang waktu. Terdapat sebagian kecil mikrobioma inti yang ditemukan terus-menerus, yang dinyatakan secara kuantitatif dalam hitungan *operational taxonomic unit* (OTU) unik: komunitas mulut memiliki inti terbesar (~10% OTU terdapat pada 95% sampel), diikuti komunitas usus (~5% OTU terdapat pada 95% sampel), dan komunitas kulit (~1% OTU terdapat pada 95% sampel). Tidak ada mikrobioma temporal inti yang ditemukan antar lokasi anatomis.

Studi yang membandingkan mikrobioma usus dari berbagai negara telah mengidentifikasi perbedaan sistematis dalam komposisi mikroba, meskipun masih sulit untuk memisahkan efek teknis antarkelompok dari biologi antarpopulasi. Perbandingan antara kohort terbesar dari tiga benua (kohort MetaHIT [Eropa], HMP [Amerika], dan kohort diabetes dari Cina) menemukan bahwa variasi komposisi taksonomi antar negara secara signifikan melebihi variasi antarpribadi, yang

tidak semata-mata disebabkan oleh perbedaan teknis dalam hal metodologi eksperimental. Namun demikian, penelitian internasional yang lebih kecil juga telah mengidentifikasi aspek lokasi geografis sebagai salah satu sumber utama variasi mikrobioma dalam skala besar.

## **Distribusi mikrobiota normal**

Studi tentang mikrobiota normal telah banyak diperkaya pada domain bakteri, dengan sedikit perhatian diberikan pada domain mikroba lainnya. Mikrobiota manusia mencakup arkea, virus, dan eukariota. Sejumlah kecil genus arkea telah diidentifikasi pada mikrobiota individu sehat, terutama di usus. Spesies dari genus *Methanobrevibacter* adalah yang paling umum di usus, dengan status sebagai anggota komunitas “normal” di bagian tubuh lain yang masih belum jelas. Temuan *Nitrososphaera* sebagai bagian mikrobiota usus mungkin sebelumnya kurang dihargai dalam studi mikrobioma karena kelimpahannya yang rendah. Meskipun dalam jumlah rendah, *Nitrososphaera* diidentifikasi dalam pola yang saling eksklusif dengan *Methanobrevibacter*. Kelimpahan arkea pada usus manusia memiliki rentang dari 0,1-21,3%. Studi arkeoma usus terbaru di Korea mengidentifikasi bahwa genus *Methanobrevibacter* dan *Methanosphaera* (metanogen) paling melimpah secara proporsional di semua sampel feses dimana arkea terdeteksi.

Meskipun ditemukan *Haloarchaea* yang lebih melimpah dari metanogen pada beberapa subjek, statusnya sebagai mikrobiota normal belum dapat dikonfirmasi.

Deskripsi komposisi virus dalam mikrobiota manusia sangat luas dan, meskipun kurang terkarakterisasi, namun diakui sebagai bagian integral dari ekosistem manusia yang sehat. Viroma manusia memiliki komposisi spesifik lokasi di berbagai kompartemen anatomi tubuh manusia, termasuk darah, saluran pencernaan, saluran pernapasan, sistem urogenital, dan kulit. Jumlah virus usus pada manusia dewasa diperkirakan sama besarnya terhadap bakteri usus, dengan lebih dari  $10^{12}$  *virus-like particles* (VLP) per orang, proporsional dengan ukuran tubuh individu. Saluran pencernaan menampung jumlah virus terbanyak di seluruh tubuh manusia, dan diperkirakan memiliki  $\sim 10^9$ - $10^{10}$  VLP per gram feses. Viroma usus manusia mengandung virus eukariotik (virus yang menginfeksi sel eukariotik, terutama sel manusia di usus) dan virus prokariotik (virus yang menginfeksi sel prokariotik, sebagian besar bakteri), dimana jumlah virus eukariotik <10%. Virus DNA eukariotik (seperti *herpes virus*, *anellovirus*, dan *adenovirus*) sebagian besar bersifat laten dan tidak aktif dalam kondisi stabil, sehingga mengkalibrasi imunitas inang. Dibandingkan dengan virus eukariotik, bakteriofag jauh lebih banyak ditemukan di usus manusia, terhitung >90% dari viroma usus. Taksa yang paling

melimpah dalam viroma usus adalah *Caudovirales* pada tingkat ordo, diikuti oleh *Microviridae* pada tingkat famili.

Meskipun mikroorganisme eukariotik paling terkenal yang ditemukan di dalam atau pada tubuh manusia (terutama fungi dan protista) biasanya bersifat patogen, penting untuk diingat bahwa banyak eukariota, khususnya *Candida*, *Malassezia*, dan *Saccharomyces*, tersebar luas bahkan pada populasi yang sehat. Interaksi antar kingdom bertanggung jawab atas setidaknya sebagian keseimbangan ekologi dan kekebalan mikrobioma yang sehat.

Organisme yang sering ditemui dalam spesimen yang diperoleh dari berbagai area tubuh manusia dan dianggap sebagai mikrobiota normal tercantum pada **Tabel 1.1**.

**Tabel 1.1.** Distribusi anatomis mikrobiota normal berdasarkan klasifikasi

---

Kulit	<i>Acinetobacter</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Micrococcus</i> sp. <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Propionibacterium</i> sp. <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i>
-------	--

---

---

	<i>Streptococcus</i>	$\alpha$ -hemolitik	dan
		nonhemolitik	
	Organisme	lain* ( <i>Candida</i>	sp.,
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , dll)	
Nasofaring	Jumlah berapapun dari:		
	Difteroid		
	<i>Neisseria</i> sp. nonpatogen		
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
	<i>Streptococcus</i>	$\alpha$ -hemolitik	dan
		nonhemolitik	
	Anaerob ( <i>Prevotella</i> sp., <i>Fusobacterium</i>		
	sp., dll)		
	Jumlah lebih sedikit dari berikut jika		
	disertai daftar di atas:		
	Batang Gram negatif		
	<i>Haemophilus</i> sp.		
	<i>Neisseria meningitides</i>		
	<i>Pneumococci</i>		
	<i>Staphylococcus aureus</i>		
	<i>Yeast</i>		
Saluran	Batang Gram negatif yang tidak meragi		
gastrointestin	glukosa		
dan rektum	Difteroid		

---

---

*Enterobacteriaceae* kecuali *Salmonella*,  
*Shigella*, *Yersinia*, *Vibrio*, dan  
*Campylobacter* spp.

*Enterococci*

*Staphylococcus aureus*\*

*Streptococcus*  $\alpha$ -hemolitik dan  
nonhemolitik

*Yeast*\*

Anaerob (banyak spesies)

Genitalia Jumlah berapapun dari:

*Corynebacterium* sp.

*Lactobacillus* sp.

*Neisseria* sp. nonpatogen *Streptococcus*  $\alpha$ -  
hemolitik dan nonhemolitik

Daftar berikut bila campuran dan tidak  
dominan:

*Candida albicans* dan *yeast* lain  
*Enterobacteriaceae* dan batang Gram  
negatif lainnya

*Enterococci*

*Staphylococcus epidermidis*

Anaerob (banyak spesies), daftar berikut  
mungkin signifikan bila kultur murni atau

---

---

predominan: *Prevotella*, *Clostridium*, dan  
*Peptostreptococcus* spp.

---

\*Normal dalam jumlah kecil.

## Lokasi yang steril pada kondisi normal

Sumber spesimen seperti pada **Tabel 1.2** normalnya bersifat steril. Terdapat beberapa pengecualian yakni dapat ditemukan (1) *Streptococcus* grup A pada jaringan atau biopsi otot yang diperoleh saat operasi, maupun otot dari lokasi steril dan nonsteril pada *toxic shock syndrome* atau *necrotizing fasciitis*, (2) *Streptococcus* grup B pada plasenta atau cairan amnion di kasus kematian janin intrauterus.

**Tabel 1.2.** Lokasi yang steril pada kondisi normal

---

Darah	
Cairan serebrospinal	
Cairan pleura	Cairan toraks, torakosentesis
Cairan peritoneum	Cairan abdomen, asites
Cairan perikard	
Cairan sendi atau sinovial	
Spesimen organ internal dan aspiratnya	Kelenjar getah bening, otak, jantung, liver, lien, cairan vitreus, ginjal, pankreas, ovarium, jaringan vaskuler

---

## **Mikrobiota normal dan infeksi**

Setiap kali ditemukan infeksi, pengetahuan yang baik tentang flora atau mikrobiota normal pada lokasi infeksi tertentu akan membantu dalam memilih antibiotik untuk menarget mikroorganisme yang dicurigai. Infeksi pada lokasi tertentu hampir selalu disebabkan oleh mikrobiota residen. Namun, terdapat pengecualian dimana infeksi diakibatkan oleh trauma atau inokulasi patogen menular dari lingkungan. Dalam konteks infeksi terkait pelayanan kesehatan, mikrobiota di lingkungan *intensive care unit* (ICU) biasanya merupakan etiologi infeksi. Beberapa contoh terdokumentasi yang menyoroiti hubungan mikrobiota normal dengan infeksi adalah sebagai berikut:

- Peritonitis akibat translokasi mikroorganisme dari usus ke peritoneum.
- Infeksi *Clostridoides difficile* yang timbul akibat kolonisasi organisme endogen di usus akibat paparan antibiotik.
- Profilaksis antibiotik bedah yang menarget komensal kulit yang dapat menjadi penyebab infeksi pasca prosedur bedah.
- Prosedur bedah abdomen dan operasi caesar yang disertai komplikasi infeksi berhubungan dengan flora

endogen (aerobik dan anaerobik) yang mungkin terkait dengan kemungkinan paparan selama prosedur.

## **Pola patogen dan kepekaannya di ICU**

### **Epidemiologi infeksi yang didapat di ICU**

Pasien di *intensive care unit* (ICU) berisiko tinggi terkena infeksi terkait pelayanan kesehatan atau *healthcare-acquired infections* (HAI) karena tingginya prevalensi prosedur dan perangkat invasif, immunosupresi, penyakit penyerta, kelemahan, dan usia lanjut. Selama dekade terakhir kita telah melihat keberhasilan penurunan kejadian HAI terkait prosedur dan perangkat invasif. Namun, tingkat infeksi yang didapat di ICU masih tinggi. Dalam konteks ini, kemunculan patogen baru yang terus berlanjut semakin mempersulit pengobatan dan mengancam luaran pasien. Wawasan dalam epidemiologi dan dinamika infeksi sangat penting untuk segera mengidentifikasi pasien berisiko tinggi atau situasi yang berpotensi mengancam. Akibat konsekuensi individu dan

kolektif dari infeksi dan resistensi, kewaspadaan dan kepatuhan tingkat tinggi terhadap tindakan pencegahan diperlukan oleh seluruh tim.

Angka HAI yang didapat di ICU cenderung lebih tinggi dan multiresistensi lebih umum terjadi di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah dibandingkan dengan negara-negara berpendapatan tinggi, khususnya untuk patogen Gram-negatif. Saat ini, *Klebsiella pneumoniae* penghasil karbapenemase endemik di Israel, Yunani, Italia, Polandia, Tiongkok, Brazil, Argentina dan Kolombia, dan ditemukan di hampir seluruh negara Eropa. Demikian pula, *Candida auris* kini banyak ditemukan di India dan Timur Tengah, dan beberapa wabah telah dilaporkan di Amerika Serikat, Eropa, Asia, dan negara lain. Dalam penelitian terbaru, *influenza* (27%) dan *rhinovirus* (27%) adalah dua virus pernapasan yang paling umum diisolasi dari *hospital-acquired pneumonia* (HAP) di ICU. Terakhir, karena adanya beberapa faktor risiko, pasien di ICU mempunyai risiko lebih tinggi terkena infeksi *Clostridium difficile* dengan prevalensi 2% dan 11% di antara pasien ICU yang mengalami diare.

Dalam tinjauan yang mencakup negara berpendapatan rendah dan menengah ditemukan *attack rate* dari infeksi di ICU ditemukan sebesar 9,1 (4,4-129,3) pasien terinfeksi/100 pasien admisi, prevalensi titik 22,4 (8,5-50) pasien

terinfeksi/100 admisi, dan insiden sebesar 9,1 (2,4-79) pasien terinfeksi/100 admisi. Infeksi yang didapat di ICU yang paling sering adalah pneumonia (termasuk *ventilator-associated pneumonia* (VAP) (11,3 episode/1000 hari ventilasi), infeksi luka operasi, *catheter-related bloodstream infections* (CRBSI) (4,1 episode/1000 hari terpasang kateter), dan *catheter-associated urinary tract infections* (CAUTI) (3,0 episode/1000 hari terpasang kateter).

Basil gram negatif merupakan kelompok patogen nosokomial yang paling umum di ICU. Patogen tunggal yang paling umum menyebabkan infeksi yang didapat di ICU di negara berpendapatan rendah dan menengah adalah *Acinetobacter baumannii* (24%), *Pseudomonas aeruginosa* (16%), *Klebsiella pneumoniae* (15%), dan patogen ini menyebabkan sebagian besar infeksi. *Acinetobacter baumannii* adalah patogen yang paling sering diidentifikasi untuk pneumonia terkait ventilator yang menyebabkan 42% VAP, diikuti oleh *Pseudomonas aeruginosa* yang menyebabkan 25% VAP. Sebaliknya, *Klebsiella pneumoniae* merupakan spesies dominan di CRBSI, menyebabkan 24% kejadian, sama besarnya dengan dampak gabungan dari *Acinetobacter baumannii* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Bersama-sama, spesies ESKAPE terlibat dalam dua pertiga dari seluruh episode CRBSI. Spesies ESKAPE juga menyebabkan 51% CAUTI pada kondisi ini, dengan *Escherichia coli* sebagai

spesies perwakilan yang paling umum. Namun, sebagian besar CAUTI disebabkan oleh spesies mikroorganisme uropatogenik lainnya, termasuk banyak episode yang disebabkan oleh spesies *Candida*.

## Tren pola bakteri di Indonesia

Empat isolat tersering yang diisolasi dari spesimen darah seluruh ruangan maupun ICU adalah *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Acinetobacter baumannii* (**Tabel 2.1**).

**Tabel 2.1.** Pola bakteri yang diisolasi dari spesimen darah

Bakteri	% di seluruh ruangan			% di ICU		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	19,4	18,6	23	19,2	20,7
<i>Escherichia coli</i>	19	15,5	18,0	19	12,6	19,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	15,1	15,1	16	12,8	15,1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	17	15,4	10,0	22	22,2	14,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	6,6	6,9	8	5,4	6,8
<i>Enterococcus faecalis</i>		6,7	4,3		8,6	5,7

---

<i>Enterobacter</i>	6	4,9	4,0	6	5,7	4,1
<i>cloacae</i>						
<i>Serratia</i>	3	4,0	2,9	5	6,5	2,1
<i>marcescens</i>						
<i>Burkholderia</i>	3	2,6	2,4		2,5	1,9
<i>cepacia</i>						
<i>Salmonella sp.</i>	2	1,4	1,7			1,3
<i>Acinetobacter</i>		1,1	1,5			1,7
<i>lwoffii</i>						
<i>Enterococcus</i>		2,0	1,4		2,4	2,2
<i>faecium</i>						
<i>Stenotrophomona</i>	1	1,6	1,4		2,2	1,9
<i>s maltophilia</i>						
<i>Sphingomonas</i>		1,6	1,2			1,3
<i>paucimobilis</i>						
<i>Proteus mirabilis</i>		1,0	1,1			1,2
<i>Achromobacter</i>			0,7			
<i>xylooxidans</i>						
<i>Acinetobacter sp.</i>			0,7			
<i>Pseudomonas</i>		1,0	0,6			
<i>stutzeri</i>						
<i>Streptococcus</i>			0,6			
<i>pneumoniae</i>						
<i>Streptococcus</i>			0,5			
<i>agalactiae</i>						
<i>Pseudomonas</i>			0,5			
<i>putida</i>						

---

<i>Pseudomonas fluorescens</i>	0,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0,4
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0,4
<i>Aerococcus viridans</i>	0,4
<i>Moraxella sp.</i>	0,4
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0,4
<i>Salmonella Typhi</i>	0,4
<i>Citrobacter freundii</i>	0,3
<i>Streptococcus suis</i>	0,3
<i>Providencia stuartii</i>	0,3

Tujuh isolat tersering yang diisolasi dari spesimen saluran napas bawah seluruh ruangan maupun ICU adalah *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, dan *Stenotrophomonas maltophilia* (**Tabel 2.2**).

**Tabel 2.2.** Pola bakteri yang diisolasi dari spesimen saluran napas bawah

Bakteri	% di seluruh ruangan			% di ICU		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32,9	31,9	28,6	28,8	29,3	27,6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	21,1	22,2	17,9	29,7	28,8	23,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,9	13,3	13,9	15,0	13,1	14,3
<i>Escherichia coli</i>	9,1	7,9	8,9	7,5	7,9	9,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,8	6,0	6,2	6,2	5,9	6,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	5,9	5,1	4,6	4,7	4,1	3,3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,6	4,6	3,8	3,6	6,4	5
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>			1,3			1,3
<i>Serratia marcescens</i>	1,2	1,2	1,3	1,4	1,4	1,1
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0,9	1,5	1,2		1,3	1,1
<i>Burkholderia cepacia</i>	0,8	0,7	1,2	1,5	0,8	1,9

---

<i>Enterococcus</i>			1,0		0,9
<i>faecalis</i>					
<i>Sphingomonas</i>		0,3	0,8		0,4
<i>paucimobilis</i>					
<i>Acinetobacter sp.</i>			0,7		0,8
<i>Pseudomonas</i>	0,5	0,8	0,7		
<i>putida</i>					
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,7	0,7	0,6		0,6
<i>Proteus mirabilis</i>	0,7	0,4	0,5		0,5
<i>Acinetobacter</i>		0,6	0,5		0,5
<i>lwoffii</i>					
<i>Streptococcus</i>	0,4	0,5	0,4		
<i>pneumoniae</i>					
<i>Citrobacter freundii</i>	0,5	0,6	0,4		0,4
<i>Enterococcus</i>			0,4		0,5
<i>faecium</i>					
<i>Klebsiella ozaenae</i>	0,6	0,8	0,4	0,9	
<i>Raoultella</i>		0,3	0,4		
<i>ornithinolytica</i>					
<i>Rothia</i>			0,4		
<i>mucilaginoso</i>					
<i>Gemella</i>			0,3		
<i>morbilorum</i>					
<i>Moraxella sp.</i>			0,3		
<i>Pseudomonas</i>		0,4	0,3		
<i>fluorescens</i>					

---

---

<i>Aeromonas</i>		0,3
<i>hydrophila</i>		
<i>Citrobacter koseri</i>	0,3	0,3
<i>Streptococcus</i>	0,5	0,2
<i>agalactiae</i>		
<i>Acinetobacter junii</i>		0,2
<i>Moraxella</i>		0,2
<i>catarrhalis</i>		
<i>Granulicatella</i>		0,2
<i>adiacens</i>		
<i>Pantoea</i>	0,4	0,2
<i>agglomerans</i>		
<i>Enterobacter sp.</i>		0,2
<i>Cronobacter</i>		0,2
<i>sakazakii</i>		
<i>Elizabethkingia</i>		0,2
<i>meningoseptica</i>		
<i>Acinetobacter</i>		0,2
<i>haemolyticus</i>		
<i>Chromobacterium</i>		0,2
<i>violaceum</i>		
<i>Chryseomonas</i>		0,2
<i>luteola</i>		
<i>Pseudomonas sp.</i>		0,2
<i>Serratia</i>		0,1
<i>liquefaciens</i>		

---

<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	0,5	1,5
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	0,5	

Lima isolat tersering yang diisolasi dari spesimen saluran napas bawah seluruh ruangan maupun ICU adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Acinetobacter baumannii* (**Tabel 2.3**).

**Tabel 2.3.** Pola bakteri yang diisolasi dari spesimen urin

Bakteri	% di seluruh ruangan			% di ICU		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
<i>Escherichia coli</i>	44,8	40,1	42,8	50,3	39,9	40,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16,7	16,5	15,2	19,7	17,6	18,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	8,0	11,2	9,4	11,9	16,4	11,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7,1	6,4	6,7	9,3	6,0	7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5,2	5,3	4,5	8,8	8,6	8,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	3,7	3,4	2,9		3,2	3,4
<i>Proteus mirabilis</i>	2,4	2,9	2,6		2,8	1,8

---

<i>Enterococcus faecium</i>	2,4	3,5	2,3	5,5	3,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,0	1,9	2,3		2,9
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,4	1,2	1,9		2,8
<i>Morganella morganii</i>	1,0	1,3	1,1		
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,9	0,7	1,0		
<i>Citrobacter freundii</i>	1,0	1,3	0,9		
<i>Pseudomonas putida</i>	1,1	1,3	0,8		
<i>Citrobacter koseri</i>		0,7	0,6		
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0,9	0,7	0,6		
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>			0,4		
<i>Stenotrophomona s maltophilia</i>		0,6	0,4		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,6		0,4		
<i>Salmonella sp.</i>			0,3		
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>			0,3		
<i>Providencia stuartii</i>		0,5	0,3		

---

<i>Serratia</i>	0,5	0,3
<i>marcescens</i>		
<i>Klebsiella</i>		0,2
<i>ozaenae</i>		
<i>Acinetobacter</i>		0,2
<i>lwoffii</i>		

Pola bakteri spesimen cairan serebrospinal di ICU dipublikasikan dalam surveilans nasional sejak tahun 2022. Bakteri yang mendominasi serupa dengan spesimen lain, dengan pengecualian terdapatnya *Streptococcus suis*: *Acinetobacter baumannii* (21,7%), *Escherichia coli* (10,9%), *Enterobacter cloacae* (8,7%), *Streptococcus suis* (8,7%), dan *Acinetobacter* sp. (6,5%).

*Streptococcus suis* merupakan salah satu patogen zoonosis paling umum yang menyebabkan meningitis bakterial. Patogen ini mempunyai reservoir alami pada babi dan dapat menyebabkan meningitis (68,0% [95% IK 58,9%-75,8%]), sepsis (25,0% [95% IK 20,5%-30,2%]), artritis (12,9% [95% IK 6,0%-25,6%]), endokarditis (12,4% [95% IK 6,7%-21,9%]), dan endofthalmitis (4,6% [95% IK 2,8% -7,4%]) pada manusia setelah kontak dengan babi atau olahan babi. Karena tingginya konsumsi daging babi dan seringnya pengelolaan babi dalam skala kecil, infeksi *S. suis* menjadi endemik di Asia Tenggara, di mana beberapa wabah dan studi

kohort meningitis telah dilaporkan. Kultur darah dan/atau cairan serebrospinal adalah metode diagnostik yang paling umum dilaporkan di antara laporan kasus. Kesalahan diagnosis infeksi *S. suis* sering terjadi, baik melalui tes biokimia konvensional atau sistem identifikasi komersial. Bakteri ini sering dilaporkan sebagai *Streptococcus viridans* pada kultur awal. Faktanya, hingga 70% dari seluruh kasus streptokokus viridans di Thailand dipastikan sebagai infeksi *S. suis* dalam penyelidikan lanjutan. *S. suis* sebagian besar sensitif terhadap penisilin. Setelah penghentian pengobatan antimikroba, infeksi kembali kambuh pada sebagian kecil pasien (4,4%), termasuk pasien yang organismenya sangat sensitif terhadap penisilin.

Patogen di ICU dan seluruh ruang perawatan didominasi oleh ESKAPE, yang terdiri dari *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. World Health Organization (WHO) Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyertakan patogen ESKAPE ke dalam daftar 12 bakteri yang memerlukan antibiotik baru. Terdapat tiga kategori patogen yaitu prioritas kritis, tinggi dan menengah, sesuai dengan urgensi kebutuhan antibiotik baru. *A. baumannii* dan *P. aeruginosa* yang resisten terhadap karbapenem serta *extended spectrum  $\beta$ -lactamase* (ESBL) atau *K. pneumoniae* dan *Enterobacter* spp. yang

resisten terhadap karbapenem termasuk dalam daftar prioritas kritis; sedangkan *E. faecium* yang resisten terhadap vancomycin (VRE) dan *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin dan vankomisin (MRSA dan VRSA) termasuk dalam kelompok prioritas tinggi.

### **Pola kepekaan bakteri di ICU Indonesia**

Pada **Tabel 2.4** dapat diamati pola kepekaan dari bakteri yang sering ditemukan di ICU. Pola ini disadur dari antibiogram surveilans nasional pada tahun 2022, dimana bakteri diurutkan berdasarkan frekuensi relatif dari yang tersering. Dapat diamati bahwa terkadang pilihan antibiotik terbatas seperti halnya *Pseudomonas aeruginosa* atau *Acinetobacter baumannii*.

**Tabel 2.4.** Pola kepekaan bakteri tersering di ICU per tahun 2022

Bakteri	Sensitif terhadap dosis standar	Sensitif terhadap peningkatan paparan
Spesimen darah		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Amikacin, ceftazidime/avibactam*, ceftaroline*	Cefoxitin, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam

---

		actam, imipenem, meropenem, ertapenem, tigecycline, minocycline*
<i>Escherichia coli</i>	Amikacin, ceftazidime/aviba ctam*, piperacillin/tazob actam, imipenem, meropenem, doripenem*, ertapenem, tigecycline	Cefepime, amoxicillin/clavul anic acid, cefoperazone/sulb actam, gentamicin
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ceftaroline*, clindamycin, doxycycline, vancomycin, linezolid	Cefoxitin, oxacillin, cefepime, cefotaxime, ceftriaxone, ampicillin/sulbact am, amoxicillin/clavul anic acid, cefoperazone/sulb actam,

---

---

		piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem, cefuroxime, gentamicin, tetracycline, erythromycin, azithromycin
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Doxycycline*	Doripenem*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amikacin, ceftazidime/avibactam*	Cefepime, ceftazidime, aztreonam, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin, levofloxacin,

		imipenem, meropenem, gentamicin
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicillin/sulbac tam, amoxicillin/clavul anic acid*, piperacillin/tazob actam*, imipenem*, tigecycline, ampicillin, doxycycline*, vancomycin, linezolid, minocycline*	
<i>Enterobacter cloacae</i>	Amikacin, imipenem*, meropenem, ertapenem, tigecycline, minocycline*	Cefepime, cefixime*, cefoperazone/sulb actam, piperacillin/tazob actam, levofloxacin, moxifloxacin*, doripenem*,

<i>Enterococcus faecium</i>	Tigecycline*, doxycycline*, vancomycin, linezolid, minocycline*	gentamicin, tetracycline*, trimethoprim/sulf amethoxazole Amoxicillin/clavu lanic acid*
-----------------------------	---	--

---

Spesimen saluran napas bawah

---

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Amikacin, ertapenem, minocycline*	Cefepime, ceftazidime/aviba ctam, cefoperazone/sulb actam, piperacillin/tazob actam, moxifloxacin, imipenem, meropenem, doripenem, tigecycline, gentamicin, tetracycline
------------------------------	---	---

<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amikacin	Cefepime, ceftazidime, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin, meropenem, gentamicin
<i>Escherichia coli</i>	Amikacin, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, meropenem, doripenem*, ertapenem, tigecycline,	Ceftazidime/avibactam*, imipenem, gentamicin, minocycline*
<i>Staphylococcus aureus</i>	Tigecycline, ceftaroline, gentamicin, clindamycin, doxycycline,	Cefoxitin, oxacillin, cefepime, cefotaxime, ceftriaxone,

erythromycin,	ampicillin/sulbactam,
azithromycin,	amoxicillin/clavulanic acid,
trimethoprim/sulfamethoxazole,	cefoperazone/sulbactam,
vancomycin,	piperacillin/tazobactam,
linezolid,	ciprofloxacin,
minocycline	levofloxacin,
	moxifloxacin,
	imipenem,
	meropenem,
	doripenem,
	ertapenem,
	cefazolin,
	cefuroxime,
	tetracycline

---

Spesimen urin

---

<i>Escherichia coli</i>	Amikacin,	Cefepime,
	ceftazidime/avibactam*,	cefoperazone/sulbactam, gentamicin
	piperacillin/tazobactam, imipenem,	
	meropenem,	

	doripenem*, ertapenem, tigecycline, ceftaroline*, fosfomicin, minocycline*	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ceftaroline*	Amikacin, ceftazidime/avibactam*, piperacillin/tazobactam, imipenem, meropenem, ertapenem, tigecycline,
<i>Enterococcus faecalis</i>	Amoxicillin/clavulanic acid, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, imipenem*, vancomycin, linezolid, fosfomicin	Ampicillin, minocycline*

<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	Amikacin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Doripenem*	Amikacin, cefepime, ceftazidime, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin, meropenem, gentamicin
<i>Enterococcus faecium</i>	Tigecycline, vancomycin, linezolid, minocycline*	Fosfomycin*
<i>Enterobacter cloacae</i>	Amikacin, imipenem*, meropenem,	Cefoperazone/sulbactam*, piperacillin/tazobactam, moxifloxacin*, ertapenem, tigecycline, gentamicin, tetracycline*,

		trimethoprim/sulf amethoxazole
<i>Staphylococcus aureus</i>	Tigecycline, ceftaroline*, doxycycline*, trimethoprim/sulf amethoxazole, vancomycin, linezolid, minocycline*	Cefoxitin, oxacillin, cefepime, cefotaxime, ceftriaxone, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem, cefazoline, cefuroxime, gentamicin,

clindamycin,  
tetracycline,  
erythromycin

---

Dosis standar dan peningkatan paparan sesuai dengan kategori klinis berdasarkan MIC (lihat Pentingnya MIC dalam praktek klinis pada Bab 3).

\*Jumlah isolat kurang dari 30.

## **Tren pola patogen prioritas WHO dan kepekaannya**

Tren sebaran beberapa patogen prioritas WHO (**Tabel 2.5**) yang dilaporkan pada surveilans nasional dapat diamati pada **Tabel 2.6**. Perhatikan bahwa kedua tabel mengacu pada skala seluruh ruangan di rumah sakit secara umum termasuk ICU.

**Tabel 2.5.** Patogen dan resistensinya berdasarkan kelompok prioritas WHO

---

Prioritas 1: Kritis	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Resisten carbapenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Resisten carbapenem
<i>Enterobacteriaceae</i>	Resisten carbapenem, produksi ESBL
Prioritas 2: Tinggi	
<i>Enterococcus faecium</i>	Resisten vancomycin

---

<i>Staphylococcus aureus</i>	Resisten methicillin, intermediet atau resisten vancomycin
<i>Helicobacter pylori</i>	Resisten clarithromycin
<i>Campylobacter</i> spp.	Resisten fluoroquinolone
<i>Salmonellae</i>	Resisten fluoroquinolone
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Resisten cephalosporin, resisten fluoroquinolone
Prioritas 3: Medium	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nonsuseptibel penicillin
<i>Haemophilus influenzae</i>	Resisten ampicillin
<i>Shigella</i> spp.	Resisten fluoroquinolone

ESBL = *extended-spectrum beta-lactamase*.

Terdapat peningkatan temuan *Escherichia coli* resisten cephalosporin generasi ke-3, *E. coli* resisten carbapenem, serta *Klebsiella pneumoniae* resisten carbapenem pada spesimen darah dari seluruh ruangan termasuk ICU. Pada spesimen saluran napas bawah, tren cenderung meningkat dilaporkan untuk *Escherichia coli* resisten cephalosporin generasi ke-3, *Acinetobacter baumannii* resisten carbapenem, dan *Klebsiella pneumoniae* resisten carbapenem. Tidak terdapat tren yang jelas untuk spesimen urin, terkecuali meningkatnya temuan *Klebsiella pneumoniae* resisten carbapenem.

**Tabel 2.6.** Tren sebaran patogen prioritas WHO berdasarkan spesimen

Bakteri	% spesimen darah		
	2020	2021	2022
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resisten cephalosporin generasi ke-3	73	72	69
<i>Escherichia coli</i> resisten cephalosporin generasi ke-3	62	62	66
<i>Acinetobacter baumannii</i> resisten carbapenem	61	68	62
MRSA	48	38	34
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resisten carbapenem	11	18	21
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resisten carbapenem	23	17	21
<i>Escherichia coli</i> resisten carbapenem	2	6	5
	% spesimen saluran napas bawah		
Bakteri	2020	2021	2022
<i>Escherichia coli</i> resisten cephalosporin generasi ke-3	71	74	78
<i>Acinetobacter baumannii</i> resisten carbapenem	56	62	61

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	45	50	46
resisten cephalosporin generasi ke-3			
<i>MRSA</i>	44	38	34
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	27	25
resisten carbapenem			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	12	15
resisten carbapenem			
<i>Escherichia coli</i> resisten carbapenem	5	12	11
<hr/>			
Bakteri	% spesimen urin		
	2020	2021	2022
<i>Escherichia coli</i> resisten cephalosporin generasi ke-3	64	63	62
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resisten cephalosporin generasi ke-3	66	71	62
<i>Acinetobacter baumannii</i> resisten carbapenem	44	57	45
<i>MRSA</i>	43	37	35
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resisten carbapenem	31	28	28
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resisten carbapenem	11	18	18
<i>Escherichia coli</i> resisten carbapenem	4	7	6

*MRSA = methicillin-resistant Staphylococcus aureus.*

Pola kepekaan patogen prioritas WHO menurut surveilans nasional tahun 2022 dapat dilihat pada **Tabel 2.7**. Pilihan antibiotik dengan kepekaan >50% terbatas untuk resistensi carbapenem pada *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, dan *Pseudomonas aeruginosa*.

**Tabel 2.7.** Pola kepekaan patogen prioritas WHO dari seluruh spesimen di seluruh ruang perawatan per tahun 2022

Patogen	>50% sensitif terhadap	
<i>Escherichia coli</i> resisten cephalosporin generasi ke-3	Amikacin, meropenem, tigecycline, fosfomicin, piperacillin/tazobactam, ceftazidime/avibactam, minocycline, cefoperazone/sulbactam, amoxicillin/clavulanate	ertapenem, doripenem, imipenem,
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resisten cephalosporin generasi ke-3	Amikacin, meropenem, tigecycline, ceftazidime/avibactam, doripenem	ertapenem, imipenem, fosfomicin,

<i>Escherichia coli</i> resisten carbapenem	Fosfomicin, tigecycline, cefoperazone/sulbactam	amikacin,
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resisten carbapenem	Fosfomicin	
<i>Acinetobacter baumannii</i> resisten carbapenem	Minocycline	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resisten carbapenem		
MRSA	Minocycline, doxycycline, trimethoprim/sulfamethoxazole, clindamycin, erythromycin, gentamycin	linezolid, vancomycin, tetracycline,

MRSA = *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*.

## Pola jamur dan kepekaannya di ICU Indonesia

Surveilans nasional tahun 2022 menemukan bahwa spesimen darah dari ICU didominasi oleh isolat *Candida albicans* (45,8%), diikuti dengan *Candida tropicalis* (29,5%) dan *Candida parapsilosis* (24,7%). Semua isolat sensitif terhadap fluconazole, voriconazole, amphotericin B, micafungin, caspofungin, dan flucytosine. Spesimen saluran napas bawah dan urin didominasi patogen serupa, yaitu *Candida albicans* (49,4% dan 48,9%), *Candida tropicalis* (30,2% dan 34,3%), dan *Candida glabrata* (13,7% dan 10,9%). Ketiga patogen ini

sensitif terhadap semua antijamur yang disebutkan sebelumnya kecuali *Candida glabrata* tidak diuji dengan fluconazole dan resisten terhadap caspofungin. Isolat *Candida albicans* dan *Candida tropicalis* ditemukan pada spesimen cairan pleura dan asites, namun jumlah spesimen secara nasional kurang dari sepuluh untuk tiap jenis spesimen.

### *Pengantar mengenai antibiogram*

#### **Uji kepekaan antibiotik dan antibiogram**

Laboratorium klinik saat ini menggunakan beberapa metode uji kepekaan bergantung pada peralatan dan menu pemeriksaan laboratorium yang disediakan. Metode uji kepekaan secara umum dapat dibagi menjadi tiga, yaitu metode fenotip, molekuler, dan *mass spectrometry*. Uji konvensional berdasarkan pengujian fenotip menguji respon bakteri dengan adanya agen antimikroba. Metode klasik yang bergantung pada kultur sudah paten digunakan dalam rutinitas diagnostik, dan keterbatasan utamanya adalah bahwa hasil untuk sebagian besar bakteri yang penting secara klinis memerlukan waktu setidaknya 18-24 jam atau 48 jam. Waktu penyelesaian lebih panjang dibutuhkan untuk bakteri anaerob

atau beberapa bakteri yang tumbuh lambat. Hasil akhir dari uji kepekaan dapat berupa *minimum inhibitory concentration* (MIC) atau diameter zona inhibisi, yang selanjutnya akan distandardisasi dengan bukti klinis untuk dapat disertakan dalam antibiogram.

### ***Minimum inhibitory concentration dan breakpoint klinis***

*Minimum inhibitory concentration* (MIC) adalah konsentrasi terendah dari agen antimikroba (mg/l atau µg/ml) dalam kondisi *in vitro* yang dikontrol secara ketat sehingga mencegah pertumbuhan kasatmata suatu organisme. Nilai MIC yang ditentukan harus dibandingkan dengan *breakpoint* klinis untuk menilai apakah strain tersebut sensitif atau resisten terhadap antibiotik. Evaluasi resistensi antibiotik berdasarkan nilai MIC tidak berarti mengidentifikasi mekanisme resistensi. Namun, karena alasan epidemiologis, mengklasifikasikan strain tersebut ke dalam kategori resisten berdasarkan nilai MIC dapat menjadi pemicu untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai deteksi mekanisme resistensi.

Berdasarkan distribusi nilai MIC untuk tipe liar, yaitu strain yang tidak memiliki mekanisme resistensi terhadap antibiotik yang diuji, nilai MIC tertinggi merupakan *epidemiological cut-off value* (ECOFF). ECOFF membedakan antara strain

bakteri yang tidak memiliki mekanisme resistensi antibiotik yang didapat secara fenotip dan strain yang menunjukkan mekanisme tersebut. Adanya mekanisme resistensi terhadap berbagai antibiotik juga bergantung pada evaluasi fenotip dan genotip.

Di antara langkah-langkah yang sangat penting adalah analisis parameter farmakokinetik/farmakodinamik dalam uji praklinis dan klinis. Laporan literatur juga perlu dianalisis dan *breakpoint* klinis untuk MIC harus ditetapkan dengan tidak memisahkan nilai MIC untuk strain tipe liar. *Breakpoint* klinis MIC digunakan untuk menetapkan *breakpoint* klinis untuk metode *disk diffusion* yang mengkorelasikan *breakpoint* dengan MIC. Penentuan *breakpoint*, atau konsentrasi antibiotik yang menentukan apakah suatu infeksi oleh strain/isolat bakteri tertentu dapat diobati pada pasien, memerlukan pertimbangan terhadap dosis antibiotik termasuk dosis maksimum yang akan ditetapkan nilai-nilainya, indikasi klinis penerapannya, dan rujukan pada mikroorganisme tertentu.

*Breakpoint* MIC klinis biasanya lebih tinggi daripada nilai batas epidemiologi untuk strain yang sensitif. *Breakpoint* klinis saat ini ditetapkan dan diterbitkan secara periodic terutama oleh dua organisasi di dunia: *European Committee*

on *Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dan CLSI, dan sebagian oleh *Food and Drug Administration* (FDA).

## **Pentingnya MIC dalam praktek klinis**

Seperti halnya zona inhibisi pertumbuhan bakteri pada metode kualitatif, nilai MIC menjadi dasar untuk menilai kategori kepekaan atau resistensi suatu patogen terhadap antibiotik tertentu. Menurut rekomendasi EUCAST, terdapat dua kategori kepekaan dan satu kategori resistensi:

- Sensitif (S), rejimen dosis standar: ada kemungkinan besar keberhasilan terapi menggunakan rejimen dosis standar agen.
- Sensitif (I), peningkatan paparan: ada kemungkinan besar keberhasilan terapeutik karena paparan terhadap agen ditingkatkan dengan penyesuaian rejimen dosis atau dengan konsentrasinya di lokasi infeksi.
- Resisten (R): ada kemungkinan besar kegagalan terapeutik bahkan ketika paparannya meningkat.

Pergeseran besar dalam penafsiran hasil klinis berkaitan dengan strain bakteri yang pada akhir tahun 2018 diklasifikasikan sebagai strain bakteri yang sensitif terhadap antibiotik (I). Strain tersebut sebelumnya dimasukkan dalam laporan epidemiologi sebagai strain yang resisten. Dari sudut pandang klinis, modifikasi definisi “I” berimplikasi pada

perubahan signifikan dalam interpretasi hasil. Antibiotik dengan kategori baru “I” dan “S” berkontribusi pada tingkat efektivitas klinis yang sama. Untuk mencapai keberhasilan terapi dengan kategori “I”, diperlukan dosis tinggi, interval dosis rendah atau rute pemberian yang berbeda. Pilihan untuk meningkatkan paparan tergantung pada jenis antibiotik dan parameter farmakokinetik/farmakodinamikanya.

*Breakpoint* EUCAST didasarkan pada dosis dan cara pemberian seperti yang ditunjukkan dalam dokumen dasar dan file yang direkomendasikan. Tabel dosis yang dianjurkan untuk antibiotik, rejimen dosis standar untuk “S”, dan dosis tinggi untuk kategori “I” juga dipublikasikan. Aturan ini masih perlu diterapkan dalam pelatihan profesional kesehatan dan penggunaan klinis. Kategori kepekaan antimikroba membantu dokter memprediksi hasil pengobatan antibiotik dan memberikan informasi mengenai dosis yang dianjurkan.

## **Interpretasi dan keterbatasan antibiogram**

Salah satu alat terpenting yang tersedia dalam membantu stratifikasi risiko dan optimalisasi terapi antibakteri empiris adalah antibiogram. Antibiogram memberikan panduan tingkat wilayah atau negara untuk terapi empiris yang tepat berdasarkan pola resistensi dalam populasi pasien di suatu institusi, wilayah, atau negara, namun data mungkin tidak dapat digeneralisasikan ke populasi atau lokasi pasien tertentu.

*Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M39* memberikan panduan kepada laboratorium mikrobiologi untuk pengembangan antibiogram untuk memastikan akurasi, keandalan, dan validitas statistik. Panduan ini merinci komponen antibiogram seperti patogen yang disertakan, jumlah isolat, agen antibakteri yang dievaluasi, dan persentase setiap kombinasi patogen/agen antibakteri yang ditafsirkan rentan berdasarkan kriteria *minimum inhibitory concentration (MIC)*.

Interpretasi antibiogram didasarkan pada pengenalan mekanisme yang berpotensi mendasari resistensi, yang dapat diterapkan pada obat yang tidak diuji atau yang menyebabkan perubahan kelompok antibiotik berdasarkan uji *in vitro*. Untuk dapat menggunakan antibiotik secara bijak, karakteristik aktivitas mikrobiologis dan aspek farmakokinetik/farmakodinamik harus dipertimbangkan, termasuk juga penetrasi antibiotik ke lokasi infeksi. Penting untuk mengingat bahwa aktivitas bakteristatik atau bakterisidal dapat berbeda bergantung pada mikroorganisme target. Klinisi juga harus mempertimbangkan potensi untuk terjadinya resistensi dalam pemilihan terapi antimikroba. Antibiogram dapat memberi informasi terkini terkait resistensi serta mengenali kombinasi antibiotik dan organisme yang memiliki kemungkinan yang tinggi untuk terjadinya resistensi melalui mutasi sederhana. Konsep dasarnya adalah

kita tidak dapat membaca antibiogram tanpa pengetahuan akan karakteristik utama dari resistensi mikroorganisme yang diuji.

Antibiogram kumulatif tradisional memiliki potensi keterbatasan yang dapat menghambat penerapannya secara umum. Misalnya, laporan ini tidak mengungkapkan waktu pengumpulan isolat relatif terhadap saat pasien masuk rumah sakit. Oleh karena itu, sistem ini tidak dapat membedakan antara infeksi yang didapat dari komunitas dan yang didapat di rumah sakit. Institusi dapat mempertimbangkan untuk mengembangkan antibiogram berdasarkan waktu pengumpulan kultur dibandingkan dengan saat masuknya pasien. Definisi standar 48 jam sebagai titik penting dapat digunakan, di mana  $<48$  jam diklasifikasikan sebagai onset komunitas dan  $\geq 48$  jam sebagai onset rumah sakit. Stratifikasi ini menawarkan analisis yang lebih akurat mengenai tingkat kepekaan rumah sakit dan komunitas dan berpotensi mengarah pada representasi ekologi organisme komunitas dan rumah sakit yang lebih baik, sehingga menghasilkan rekomendasi terapi empiris yang lebih baik.

Meskipun antibiogram berguna, namun tidak dapat diandalkan sebagai satu-satunya sumber untuk memandu terapi antibiotik empiris. Antibiogram statis mungkin memiliki kegunaan yang terbatas dalam memilih terapi

empiris pada pasien dengan infeksi berulang atau baru, karena riwayat mikrobiologis pasien dan penggunaan antibiotik sebelumnya dapat memberikan informasi yang lebih berguna selama pemilihan terapi. Selain itu, faktor farmakoterapi seperti lokasi infeksi, farmakokinetik/farmakodinamik antimikroba, kontraindikasi, risiko infeksi *Clostridioides difficile*, dan data efikasi dan keamanan semuanya merupakan pertimbangan penting sehubungan dengan informasi kerentanan antibiogram.

## *Diagnostic stewardship di ICU*

### **Alur diagnostik**

Tujuan utama penatagunaan diagnostik adalah untuk meningkatkan perawatan pasien dengan mendorong diagnosis yang akurat dan tepat waktu sehingga meningkatkan penggunaan antimikroba yang tepat sekaligus mengurangi resistensi antimikroba. Manfaat sekunder tambahan dari penatagunaan diagnostik dapat mencakup peningkatan efisiensi layanan, pengurangan biaya, dan peningkatan metrik institusi terkait dengan infeksi yang didapat di rumah sakit.

Alur diagnostik adalah proses yang dimulai dan diakhiri oleh dokter yang menginstruksikan tes diagnostik dan membuat keputusan perawatan pasien berdasarkan interpretasi mereka terhadap hasil tes. Langkah-langkah utama yang dilakukan

meliputi pengumpulan spesimen untuk pengujian, pemrosesan spesimen, pelaksanaan pengujian, dan pemberian hasil, semuanya dalam konteks sistem institusi. Peluang untuk mengoptimalkan penggunaan tes ada di setiap langkah ini dan harus dipertimbangkan secara hati-hati untuk memastikan keberhasilan intervensi penatalayanan diagnostik dan menghindari konsekuensi yang tidak diinginkan.

### **Penatagunaan diagnostik dalam kontinum penatagunaan antimikroba**

Penatagunaan diagnostik adalah promosi praktik uji mikrobiologi yang bijak untuk menginformasikan manajemen pasien dan keputusan pengobatan yang aman, efektif, dan efisien. Intervensi penatagunaan diagnostik dapat menargetkan berbagai langkah dalam proses pengambilan keputusan pengobatan diagnostik, seperti alat pendukung keputusan klinis untuk mengoptimalkan pemilihan uji diagnostik atau strategi untuk meningkatkan praktik pengumpulan dan penanganan sampel (praanalitik), mengoptimalkan pemrosesan laboratorium (analitik), dan modifikasi cara pelaporan hasil tes (pascaanalitik). Strategi ini bertujuan untuk mendukung dokter dalam melakukan pemeriksaan yang tepat memutuskan kapan harus mengirimkan diagnosis yang mana, menafsirkan hasil tes secara akurat, dan membuat keputusan pengobatan yang tepat

(Tabel 4.1). Penatagunaan diagnostik dapat dianggap sebagai perpanjangan dari penatagunaan antimikroba, sebuah strategi yang sudah dikenal luas untuk memerangi resistensi antibiotik dengan mengoptimalkan pemilihan antimikroba dan mengurangi penggunaan antibiotik yang berlebihan. Dibandingkan dengan penatagunaan antimikroba, penatagunaan diagnostik menargetkan langkah awal dalam proses manajemen klinis yang dapat terjadi sebelum pasien diberi resep antibiotik.

**Tabel 4.1.** Target penatagunaan diagnostik untuk uji mikrobiologis umum

---

Kultur darah	Praanalitik:  Hindari permintaan rutin untuk pasien nonsepsis dengan risiko bakteremia rendah.  Hindari kultur harian untuk pasien febris dengan kultur awal negatif dan tidak ada perubahan klinis.  Pemahaman pedoman kultur darah untuk kondisi khusus seperti demam dan leukositosis.  Analitik:  Pastikan jumlah dan volume darah optimal.  Hindari sampel dari kateter sentral.
--------------	---

---

---

	<p>Implementasi identifikasi patogen cepat.  Uji kepekaan selektif.  Pascaanalitik:  Laporkan hasil pengecatan Gram.  Spesifikasi kontaminan umum.  Sediakan tautan untuk antibiogram patogen yang teridentifikasi.  Penekanan pada organisme resisten.  Audit angka kontaminasi kultur.</p>
--	--

---

Kultur respirasi	<p>Praanalitik:  Hindari permintaan tes untuk CAP tidak berat atau tanpa bukti klinis pneumonia.  Hindari permintaan tes untuk perubahan klinis tunggal.  Analitik:  Gunakan kateter <i>suction</i> untuk mendapat aspirat endotrakea.  Pascaanalitik:  Laporan rutin <i>Candida</i> spp. dari spesimen saluran respirasi tidak disarankan.  Tambahkan komentar untuk menginterpretasi hasil.</p>
------------------	---

---

Kultur kulit dan jaringan	<p>Praanalitik:  Pedoman kapan dan bagaimana memperoleh kultur.</p>
---------------------------	---

---

lunak dan luka	<p>Analitik:</p> <p>Tidak melakukan <i>swab</i> superfisial, gunakan kultur dalam dan/atau yang diperoleh saat operasi.</p> <p>Pascaanalitik:</p> <p>Tambahkan komentar untuk menginterpretasi hasil.</p>
Kultur urin	<p>Praanalitik:</p> <p>Hindari tes pada sindrom klinis nonspesifik.</p> <p>Edukasi terkait prevalensi bakteriuria asimtomatik dan kurangnya manfaat terapi.</p> <p>Analitik:</p> <p>Jangan kumpulkan sampel dari <i>urine bag</i>.</p> <p>Lakukan tes jika ditemukan pyuria pada urinalisis.</p> <p>Pascaanalitik:</p> <p>Pelaporan selektif dan kaskade untuk memandu pilihan antibiotik.</p> <p>Tambahkan komentar untuk mengarahkan pemberian antibiotik pada gejala infeksi saluran kemih yang nyata.</p>
Diagnostik jamur	<p>Praanalitik:</p>

---

Hindari penggunaan rutin diagnostik jamur yang tidak berbasis kultur selain untuk populasi risiko tinggi.

Hindari penggunaan rutin serologi jamur.

Analitik:

Pastikan waktu pemeriksaan yang optimal.

Pascaanalitik:

Sediakan alasan umum untuk hasil positif palsu.

Sediakan informasi mengenai infeksi jamur relevan yang seharusnya tidak menyebabkan hasil positif.

Tambahkan komentar mengenai kemungkinan kolonisasi dan kebutuhan akan korelasi klinis.

---

CAP = *community-acquired pneumonia*.

Untuk memastikan permintaan uji diagnostik yang tepat, klinisi harus memahami karakteristik kinerja tes seperti sensitivitas dan spesifisitas tes dan bagaimana memperkirakan probabilitas *pretest* untuk pasien tertentu. Estimasi penyakit sebelum tes didasarkan pada (1) kejadian penyakit pada populasi tertentu misalnya, pasien imunokompeten atau imunokompromais, dan (2) mengetahui bagaimana faktor risiko atau gejala meningkatkan atau menurunkan kemungkinan penyakit. Proses ini dapat menjadi tantangan

tersendiri pada populasi pasien dengan gejala yang nonspesifik.

Permintaan uji diagnostik dalam rekam medis elektronik memungkinkan berbagai intervensi untuk meningkatkan pemanfaatan tes termasuk memberikan peringatan informasi mengenai kegunaan tes untuk berbagai kondisi, memerlukan indikasi untuk permintaan tes, membatasi pemesanan tes berdasarkan indikasi atau data klinis yang terdaftar, dan menyusun menu berdasarkan tes yang dapat dipesan berdasarkan keadaan tertentu.

Setelah permintaan tes dikirim, sampel dikumpulkan dan diserahkan ke laboratorium untuk diproses. Pengumpulan sampel, penyimpanan, dan keterlambatan transportasi ke laboratorium yang tidak tepat dapat mengurangi keakuratan hasil pengujian. Di dalam laboratorium, penatagunaan diagnostik mencakup berbagai kegiatan seperti menerapkan metode diagnostik baru yang mempersingkat waktu untuk terapi yang tepat atau meningkatkan sensitivitas terhadap patogen yang lebih luas, algoritma untuk mengoptimalkan prediksi kemampuan suatu tes, atau tes hanya jika kriteria tertentu terpenuhi.

Pelaporan tes, atau fase pengujian pascaanalitik, dapat dioptimalkan dalam banyak cara untuk membantu dokter membuat interpretasi hasil tes yang lebih bermakna dan

keputusan terapeutik yang tepat. Optimalisasi pelaporan dapat mencakup komentar tentang perubahan nomenklatur patogen untuk memudahkan identifikasi patogen, tidak melaporkan spesies untuk organisme yang diketahui mewakili kontaminan, pernyataan tentang penyebab negatif palsu dan hasil positif palsu, interpretasi hasil, terapi yang direkomendasikan, rekomendasi untuk konsultasi penyakit menular, atau penjelasan lain yang melengkapi laporan.

Untuk menginterpretasikan hasil tes dengan benar, klinisi harus mampu menilai seberapa baik tes mengidentifikasi pasien yang sakit dan tidak sakit. Tantangannya mencakup ketersediaan tes diagnostik untuk suatu proses yang berbeda antar institusi dan berubah seiring berjalannya waktu. Terlebih lagi, karakteristik tes dapat bervariasi berdasarkan populasi pasien. Intervensi penatalayanan yang berpusat pada pasien dapat mengurangi permintaan pasien atau orang tua akan antibiotik yang tidak diperlukan.

### **Konsep infeksi, kolonisasi, dan inflamasi steril**

Salah satu konsep yang penting untuk dipahami adalah membedakan infeksi, kolonisasi, dan inflamasi steril. Konsep awal infeksi, sebagai invasi ke ruang yang sebelumnya steril oleh patogen, telah berkembang seiring dengan ditemukannya mikrobioma alami pada organ bermukosa. Patobioma yang didominasi patogen disbiotik dapat muncul dengan pergeseran

fenotipik menuju virulensi di antara mikroorganisme yang berada di bawah tekanan metabolik. Disbiosis dapat terjadi pada beberapa konteks penyakit dan tidak secara otomatis menyebabkan infeksi meskipun hal ini meningkatkan risiko. Oleh karena itu, fenomena kolonisasi patogen pada penyakit kritis dapat dikonsepsi ulang sebagai perkembangan disbiosis, dengan kolonisasi dan infeksi berada pada suatu kontinum, bukan dua kondisi yang berbeda.

Kolonisasi paling mudah dibedakan dari infeksi ketika tidak ada inflamasi sistemik. Namun, mengingat tingginya prevalensi inflamasi pada penyakit kritis, situasi ini jarang ditemui secara klinis. Skor klinis dapat mengurangi subjektivitas tetapi memiliki kinerja diagnostik menengah. Biomarker plasma, seperti *C-reactive protein* (CRP) dan prokalsitonin (PCT), biasanya digunakan, tetapi kemampuan untuk membedakan infeksi dari inflamasi steril masih belum sempurna. Mikroba yang diidentifikasi dapat membantu membedakan kolonisasi dari infeksi. Beberapa organisme dianggap nonpatogen jika berasal dari lokasi yang sering terjadi kolonisasi, misalnya spesies *Candida* yang terdeteksi di paru-paru, usus, atau kandung kemih, atau *Enterococcus* di paru-paru. Kultur darah positif pada sekitar 10% kasus. Tingkat positif palsu yang dilaporkan bervariasi dari 0,3% hingga 5,5%, sehingga menyebabkan kinerja diagnostik yang buruk pada populasi dengan prevalensi rendah. Kuantitas

spesies patogen biasanya digunakan untuk diskriminasi, dengan asumsi bahwa pertumbuhan yang pesat mengindikasikan adanya infeksi dan mengabaikan efek pemberian antimikroba secara simultan (**Tabel 4.2**).

**Tabel 4.2.** Matriks untuk membedakan infeksi, kolonisasi, dan inflamasi steril

	<i>High growth</i>	<i>Sub-threshold growth</i>	Negatif
	patogen obligat	patogen obligat ATAU nonpatogen	
PCT > 2 ng/ml* ATAU klinis/radiologis jelas	Infeksi, patogen terkonfirmasi, antimikroba tertarget	Infeksi, patogen belum terkonfirmasi, antimikroba spektrum luas	Infeksi, patogen belum terkonfirmasi, antimikroba spektrum luas
PCT 0,5-1,9 ng/ml* ATAU peningkatan penanda inflamasi nonspesifik ATAU kecurigaan klinis/radiologis	Infeksi, patogen terkonfirmasi, antimikroba tertarget	Kemungkinan infeksi, antimikroba spektrum luas bila risiko tinggi	Kemungkinan infeksi, antimikroba spektrum luas bila risiko tinggi

Penanda inflamasi normal DAN kecurigaan klinis rendah	Kolonisasi, tidak ada indikasi antimikroba	Kolonisasi, tidak ada indikasi antimikroba	Tidak ada bukti infeksi maupun kolonisasi
---	--	--	---

PCT = prokalsitonin. \*Prokalsitonin dapat meningkat dengan riwayat operasi mayor, trauma, luka bakar berat, dan syok kardiogenik.

## **Penatagunaan antimikroba**

### **Gambaran umum penatagunaan antimikroba**

Penatagunaan antimikroba mengacu pada penggunaan intervensi terkoordinasi untuk mengoptimalkan dan melacak penggunaan antibiotik yang tepat sembari memberikan resep antibiotik terbaik. Terdapat tiga fase penting dalam penatagunaan antimikroba; yang pertama adalah evaluasi menyeluruh terhadap kondisi pasien sebelum pengobatan, dengan mempertimbangkan parameter infeksi, hasil pemeriksaan fisik, dan hasil laboratorium. Untuk memulai antibiotik yang tepat, dokter harus menilai faktor pasien dan lingkungan. Langkah kedua adalah berhati-hati dalam hal toksisitas obat, deeskalasi, dan evaluasi harian terhadap pengobatan yang dimulai. Langkah terakhir adalah

mempersingkat masa pengobatan, yang dapat dianggap sebagai parameter pascaperawatan. Selama proses ini, prosedur pengendalian infeksi harus diikuti, dan umpan balik mengenai kesesuaian terapi dan tingkat resistensi harus diberikan (**Tabel 5.1**). Beberapa dari rekomendasi penatagunaan antimikroba sebelum pelaksanaan terapi telah dibahas sebelumnya pada Bab 2 Pola patogen dan kepekaannya di ICU and Bab 4 *Diagnostic stewardship* di ICU. Rekomendasi penatagunaan antimikroba terkini untuk saat dan setelah terapi akan dibahas pada subbab berikut.

**Tabel 5.1.** Rekomendasi umum penatagunaan antimikroba di  
ICU

Sebelum terapi	Pengetahuan terkait pedoman nasional dan pola resistensi lokal. Evaluasi faktor spesifik pasien. Evaluasi kemungkinan patogen. Mempersingkat waktu penegakan diagnosis.
Saat terapi	Pertimbangan aspek farmakokinetik/farmakodinamik. Menyediakan pengendalian sumber. Pengkajian harian terhadap gejala klinis dan hasil kultur.

	Hentikan dan deeskalasi antibiotik pada saat yang tepat.
Setelah terapi	Penggunaan <i>early warning system</i> otomatis. Kerjasama multidisiplin.

## **Faktor intrinsik pasien dan patogen yang dicurigai**

Terdapat tingkat kolonisasi bakteri multiresisten yang signifikan di ICU. Pasien dengan faktor risiko tertentu, seperti halnya immunosupresi dan menerima intervensi lebih banyak juga berisiko lebih besar mengalami infeksi akibat bakteri multiresisten. Faktor risiko seperti pada **Tabel 5.2** dapat memandu inisiasi terapi empiris pada pasien risiko tinggi dan pertimbangan terhadap respons klinis dan kematian dapat diperkirakan.

**Tabel 5.2.** Faktor risiko infeksi dan kolonisasi patogen multiresisten di ICU

<i>K. pneumoniae</i> multiresisten	Rawat inap jangka panjang; riwayat admisi ICU; transplantasi; penggunaan kortikosteroid; penggunaan kateter vena sentral; ventilasi mekanik; trakeostomi; nutrisi parenteral; paparan kelompok penicillin, carbapenem, glikopeptida,
---------------------------------------	--

	aminoglikosida, dan kuinolon antipseudomonas; <i>continuous renal replacement therapy</i>
<i>P. aeruginosa</i> multiresisten	Riwayat masuk rumah sakit; nutrisi total parenteral; paparan kuinolon, cephalosporin, piperacillin/tazobactam, carbapenem
<i>A. baumannii</i> multiresisten	Usia lanjut; riwayat masuk rumah sakit; penggunaan kortikosteroid; paparan carbapenem, penicillin dan penghambat $\beta$ -laktamase
<i>Enterococcus</i> resisten vancomycin	Riwayat hemodialisis; penggunaan kateter vena sentral; paparan cephalosporin generasi ke-3, vancomycin; kolonisasi <i>enterococcus</i> resisten vancomycin
MRSA	Usia >65 tahun; rujukan fasilitas perawatan jangka panjang; pasien trauma atau medik; penggunaan kateter urin; paparan antibiotik sebelumnya; infeksi kulit atau jaringan lunak; kolonisasi MRSA
Resisten colistin	Usia lanjut; riwayat dukungan ventilasi; riwayat infeksi bakteri resisten carbapenem; penggunaan antibiotik

---

sebelumnya; paparan carbapenem dalam 90 hari terakhir

---

*Candida* spp. Operasi abdomen dan kebocoran anastomosis atau laparotomi berulang; rawat inap lama di ICU; penggunaan kateter vena sentral; immunosupresi akibat kemoterapi dan kortikosteroid; nutrisi total parenteral; hemodialisis; transplantasi sel punca hematopoietik; paparan antibiotik spektrum luas; kolonisasi *Candida* multifokal

---

MRSA = *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*.

### **Pemilihan karakteristik farmakokinetik/farmakodinamik yang tepat**

Penting untuk mempertimbangkan apakah antibiotik bergantung pada waktu atau konsentrasi ketika menentukan dosis yang tepat pada pasien yang dipantau di ICU. **Tabel 5.3** merangkum antibiotik yang sering digunakan di ICU, beserta karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamiknya.

**Tabel 5.3.** Karakteristik farmakokinetik/farmakodinamik antibiotik yang lazim digunakan di ICU

Antibiotik	Farmakodinamik	Farmakokinetik
Piperacillin/ tazobactam	T>MIC	Hidrofilik, klirens ginjal
Ceftazidime	T>MIC	Hidrofilik, klirens ginjal
Cefepime	T>MIC	Hidrofilik, klirens ginjal
Aztreonam	T>MIC	Hidrofilik, klirens ginjal
Meropenem	T>MIC	Klirens ginjal
Tigecycline	AUC/MIC	Klirens hepar dan ginjal
Gentamicin	C <sub>maks</sub> /MIC	Hidrofilik, klirens ginjal
Amikacin	C <sub>maks</sub> /MIC	Hidrofilik, klirens ginjal
Colistin	AUC/MIC	Hidrofilik, klirens ginjal
Fosfomycin	AUC/MIC untuk Gram negatif, T>MIC untuk Gram positif	Hidrofilik, klirens hepar

Vancomycin	AUC/MIC	Klirens ginjal
Linezolid	AUC/MIC	Lipofilik, klirens hepar
Ceftaroline	T>MIC	Hidrofilik, klirens ginjal
Ceftazidime /avibactam	T>MIC	Hidrofilik, klirens ginjal

AUC = *area under the receiver operating characteristic curve*,  
MIC = *minimum inhibitor concentration*, T = waktu.

## Usaha untuk mempersingkat waktu penegakan diagnosis

Pasien harus diperiksa dengan cermat, dan pemeriksaan mikroskopis serta kultur harus diperoleh dari fokus infeksi potensial untuk mempercepat diagnosis. Setelah fokus infeksi terdeteksi, hasil pemeriksaan Gram pada mikroorganisme dapat memandu pengobatan empiris. Tidak semua hasil kultur positif merupakan indikasi untuk memulai antibiotik. Kolonisasi mikroorganisme resisten dan *Candida* sangat umum terjadi di ICU. Isolasi *Candida* dalam kultur urin biasanya tidak memerlukan terapi antijamur. Hasil kolonisasi positif lainnya juga harus dievaluasi bersama dengan klinis pasien dan reaktan fase akut lainnya. Selain itu, algoritma pengambilan sampel kultur yang akurat harus ditetapkan untuk digunakan di ICU guna menghindari kontaminasi.

Penurunan spektrum atau penghentian antibiotik lebih mungkin terjadi jika diagnosis yang tepat diperoleh pada awal infeksi, terutama sebelum memulai pengobatan antibiotik. Manfaat tes diagnostik cepat untuk perbaikan klinis dan kemampuannya mengurangi penggunaan antibiotik berlebihan sangat diperlukan. Namun, optimisme ini memerlukan validasi klinis yang luas, terutama berkaitan dengan de-eskalasi. Ketersediaan metode diagnostik cepat dapat memengaruhi strategi terapi jika waktu penyelesaian singkat dan karakteristik pemeriksaan cukup valid untuk mempengaruhi keputusan klinis. Validasi tes diagnostik harus memadai untuk mengatasi ketakutan akan melewatkan patogen atau resistensi antibiotik jika penatalaksanaan antibiotik didasarkan pada hasil tes. Uji cepat dengan sensitivitas yang setara dengan kultur untuk mendeteksi patogen lebih mudah dicapai dibandingkan diagnosis molekuler yang setara dengan uji kepekaan antibiotik berbasis kultur. Diagnostik cepat uji spesimen selain darah merupakan kebutuhan yang krusial. Angka bakteremia tergolong rendah bahkan pada pasien sakit kritis dengan lokasi infeksi yang sudah diketahui. Intensivis berada dalam posisi yang strategis untuk menindaklanjuti hasil tes diagnostik cepat dengan tepat waktu, dan harus dimasukkan dalam rencana implementasi.

Biomarka juga dapat membantu penatagunaan antibiotik. Sebagian besar biomarka yang tersedia saat ini menargetkan

respons inflamasi sehingga kurang akurat dalam menegakkan diagnosis pada pasien dengan penyakit kritis dengan berbagai penyebab inflamasi atau gangguan imunitas. Namun, pola yang konsisten dalam memperpendek durasi pengobatan antibiotik secara aman berdasarkan perbaikan atau normalisasi biomarka, seperti prokalsitonin dan *C-reactive protein*, telah ditunjukkan pada pasien dengan penyakit kritis.

### **Pertimbangan terkait cakupan terapi empiris**

Ketakutan, bukan kurangnya pengetahuan, adalah penghalang terbesar untuk menghindari penggunaan antibiotik yang berlebihan. Waktu yang lebih singkat untuk memulai terapi antibiotik yang tepat secara konsisten dikaitkan dengan luaran infeksi yang lebih baik pada pasien dengan penyakit kritis. Ketakutan akan melewatkan patogen penyebab, yang mengakibatkan luaran klinis buruk, merupakan tema utama. Klinisi seringkali menangani pasien yang tidak dapat dibedakan etiologi infeksi, kerentanan terhadap antibiotik, dan bahkan lokasi infeksi, maka pengobatan empiris yang jauh lebih luas biasanya diperlukan. Ketakutan akan melewatkan suatu patogen juga mendorong perluasan spektrum antibiotik untuk infeksi yang diperkirakan akan mengalami perburukan atau bahkan gagal mencapai perbaikan pada awal pengobatan. Pembaruan *Surviving Sepsis Campaign* pada tahun 2021 dengan jelas membedakan rekomendasi untuk sepsis dengan

atau tanpa syok, dimana terdapat opsi untuk tidak memberikan antibiotik jika tidak ada syok. Namun, pedoman ini sangat mendukung pemberian antibiotik secara cepat, bahkan jika tidak ada syok. Mayoritas penelitian yang menunjukkan hubungan antara waktu pemberian antibiotik dan mortalitas merupakan penelitian retrospektif dan mencakup pasien dengan sepsis dan syok septik, bukan pasien dengan dugaan sepsis atau syok septik. Tidak ada keraguan bahwa antibiotik adalah tulang punggung pengobatan sepsis, tetapi sebaliknya belum terdapat kepastian untuk terapi pasien tanpa sepsis. Jika hanya menargetkan pasien yang dicurigai sepsis, klinisi dapat melewatkan diagnosis banding, memberikan antibiotik pada pasien tanpa infeksi, sehingga menyebabkan paparan terhadap risiko antibiotik yang tidak semestinya.

Studi mengenai efek samping dari pendekatan empiris yang agresif perlu mendapat perhatian lebih. Risiko efek samping yang dialami pasien akibat terapi antibiotik yang berlebihan dapat mengimbangi rasa takut dengan lebih efektif dibandingkan argumen pada tingkat masyarakat. Terdapat kecenderungan komplikasi berupa infeksi nosokomial, termasuk infeksi *Clostridioides difficile*. Antibiotik berspektrum luas yang tidak perlu atau berlebihan bahkan merupakan predisposisi terjadinya sepsis berikutnya.

Pentingnya data epidemiologi untuk implementasi terapi empiris telah dievaluasi dalam sejumlah kecil penelitian, namun telah menunjukkan manfaatnya. Pemantauan epidemiologi lokal sangat penting untuk memberikan informasi dasar kepada intensivis mengenai kemungkinan besar penyebab infeksi dan kemungkinan pola resistensi. Hal ini memberikan dasar informasi untuk melakukan penalaran klinis empiris untuk memilih terapi antimikroba, yang memiliki kemungkinan kemanjuran tertinggi bila digunakan pada pasien kritis.

### **Durasi terapi antimikroba yang ideal**

Hal yang menjadi perhatian lebih besar bagi upaya penatagunaan di ICU adalah durasi pemberian antimikroba yang tidak tepat setelah inisiasi. Mikrobioma usus memiliki ketahanan intrinsik yang tinggi terhadap kolonisasi kuman patogen dan/atau multiresisten. Sebaliknya, dalam kondisi disbiosis, yang terjadi saat terpapar antibiotik, mikrobiota jauh lebih rentan terhadap kolonisasi bakteri, suatu kondisi yang meningkatkan risiko infeksi, penyakit, dan penyebaran patogen. Pertimbangan bahwa kekayaan mikrobiota dipulihkan dengan cepat ketika tekanan farmakologis dihentikan, maka pengurangan waktu perawatan jelas mempunyai peran yang menguntungkan, baik pada sistem rumah sakit maupun pasien secara individual.

Penelitian di berbagai ruang perawatan termasuk ICU yang menilai lokasi infeksi yang berbeda, menunjukkan bahwa durasi terapi antibiotik dapat dikurangi secara signifikan tanpa risiko memperburuk luaran. Konsep ini tidak dapat didasarkan pada model standar, namun penerapannya bergantung pada evolusi klinis penyakit, tren biomarka yang memprediksi hasil, hasil tindak lanjut mikrobiologis, dan kondisi imunologis individu. Namun, prinsip ini harus dinyatakan dan diupayakan semaksimal mungkin, terutama pada jenis infeksi yang terdapat bukti kelayakan dan keamanannya, seperti pneumonia komunitas yang berat dan bakteremia.

Pengurangan durasi terapi juga dapat dicapai dengan mengoptimalkan penggunaan biomarka yang tepat dan dengan mengingat bahwa terapi singkat dapat dipertimbangkan dalam kasus infeksi yang terlokalisasi di lokasi tertentu dengan tercapainya pengendalian sumber infeksi yang memadai. Perpanjangan durasi pengobatan selama minggu pertama untuk pasien dengan respon klinis yang tertunda atau tidak baik terhadap pengobatan merupakan pendekatan yang rasional.

### **Deeskalasi antimikroba di ICU**

Definisi deeskalasi di berbagai penelitian tidak konsisten namun kini terdapat konsensus bahwa deeskalasi antibiotik didefinisikan sebagai: (1) menghentikan satu atau lebih

komponen terapi kombinasi antimikroba; dan/atau (2) perubahan dari antimikroba berspektrum luas menjadi agen dengan spektrum lebih sempit. Deeskalasi antibiotik bertujuan untuk mencegah berkembangnya resistensi antibiotik dan menjaga kepekaan terhadap carbapenem dan antibiotik baru. Pendekatan ini terdiri dari beberapa tindakan yang dirancang untuk mengurangi paparan antibiotik dan mencakup monoterapi dibandingkan terapi kombinasi, mempersempit spektrum antimikroba, dan menghemat antibiotik spektrum luas. Penghentian antibiotik jika tidak ada infeksi merupakan langkah pertama dalam deeskalasi.

Data yang tersedia mengenai dampak deeskalasi terhadap munculnya resistensi belum konklusif. Meskipun kajian terbaru menyarankan untuk pengobatan singkat (5-7 hari) bahwa mungkin tidak ada manfaat dari melakukan deeskalasi setelah hasil kultur mikrobiologi tersedia, dampak ekologis akibat tekanan selektif masih memerlukan deeskalasi jika memungkinkan. Terapi jangka panjang melebihi 5-7 hari memerlukan deeskalasi sedini mungkin, dan dalam waktu 24 jam setelah hasil kultur dan antibiogram definitif didapatkan.

## **Simpulan**

Penatagunaan antimikroba di ICU melibatkan dasar pemikiran, elemen, jalur dan indikator yang berbeda daripada yang dibuat untuk pengaturan rumah sakit yang berbeda dan pasien nonkritis. Penerapan penatagunaan antimikroba di ICU dapat meningkatkan kualitas manajemen terapi antimikroba, karena hal ini mendorong diagnosis yang tepat, identifikasi agen etiologi yang lebih cepat, dan pilihan pengobatan yang dipersonalisasi. Pendekatan multidisiplin terpadu yang dirangkum dalam buku ini mendorong pelaksanaan terapi yang tepat untuk meminimalkan risiko berkembangnya resistensi antimikroba. Hal ini mendukung eradikasi infeksi sembari meminimalkan kerusakan kolateral. Namun, agar penatagunaan benar-benar efektif, program-program ini perlu diterapkan tidak hanya di ICU tetapi juga di seluruh ruang perawatan rumah sakit dan fasilitas kesehatan.

## Daftar Pustaka

Anggraini D, et al. Surveilans Resistansi Antibiotik Rumah Sakit Kelas A dan B di Indonesia Tahun 2020. Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia; 2021.

Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(2):225-235.

Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome.* 2020 Jun 30;8(1):103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0. Erratum in: *Microbiome.* 2020 Aug 20;8(1):119.

Blot S, Ruppé E, Harbarth S, Asehnoune K, Poulakou G, Luyt CE, Rello J, Klompas M, Depuydt P, Eckmann C, Martin-Loeches I, Povoas P, Bouadma L, Timsit JF, Zahar JR. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive Crit Care Nurs.* 2022 Jun;70:103227.

Cao Z, Sugimura N, Burgermeister E, Ebert MP, Zuo T, Lan P. The gut virome: A new microbiome component in health and disease. *EBioMedicine.* 2022 Jul;81:104113.

Cortegiani A, Antonelli M, Falcone M, Giarratano A, Girardis M, Leone M, Pea F, Stefani S, Viaggi B, Viale P. Rationale and clinical application of antimicrobial stewardship principles in the intensive care unit: a multidisciplinary statement. *J Anesth Analg Crit Care*. 2023 May 1;3(1):11.

Fabre V, Davis A, Diekema DJ, et al. Principles of diagnostic stewardship: A practical guide from the Society for Healthcare Epidemiology of America Diagnostic Stewardship Task Force. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2023;44(2):178-185.

Gajic I, Kabic J, Kekic D, Jovicevic M, Milenkovic M, Mitic Culafic D, Trudic A, Ranin L, Opavski N. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Comprehensive Review of Currently Used Methods. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Mar 23;11(4):427.

Hoffmann C, Dollive S, Grunberg S, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. Archaea and fungi of the human gut microbiome: correlations with diet and bacterial residents. *PLoS One*. 2013 Jun 17;8(6):e66019.

Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 23;7(1):135.

Huong VT, Ha N, Huy NT, Horby P, Nghia HD, Thiem VD, Zhu X, Hoa NT, Hien TT, Zamora J, Schultsz C, Wertheim HF, Hirayama K. Epidemiology, clinical manifestations, and outcomes of *Streptococcus suis* infection in humans. *Emerg Infect Dis.* 2014 Jul;20(7):1105-14.

Jeffrey M, Denny KJ, Lipman J, Conway Morris A. Differentiating infection, colonisation, and sterile inflammation in critical illness: the emerging role of host-response profiling. *Intensive Care Med.* 2023 Jul;49(7):760-771.

Kim JY, Whon TW, Lim MY, et al. The human gut archaeome: identification of diverse haloarchaea in Korean subjects. *Microbiome.* 2020;8:114.

Klinker KP, Hidayat LK, Wenzler E, Balada-Llasat J, Motyl M, DeRyke CA, et al. Use of Novel Antibigrams to Determine the Need for Earlier Susceptibility Testing and Administration for New  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the United States. *Antibiotics.* 2022;11(5):660.

Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens.* 2021 Feb 4;10(2):165.

Kuntaman, et al. Surveilans Resistansi Antibiotik Rumah Sakit di Indonesia Tahun 2021. Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia; 2022. Diakses Januari 03, 2024. <https://pamki.or.id/download/buku-surveilans-resistansi-antibiotik-rumah-di-indonesia-tahun-2021/>.

Kuntaman, et al. Pola Patogen dan Antibiogram di Indonesia Tahun 2022. Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia; 2023. Diakses Januari 03, 2024. <https://pamki.or.id/download/buku-pola-patogen-dan-antibiogram-2022/>.

Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016 Apr 27;8(1):51.

Mokrani D, Chommeloux J, Pineton de Chambrun M, Hékimian G, Luyt CE. Antibiotic stewardship in the ICU: time to shift into overdrive. *Ann Intensive Care.* 2023 May 6;13(1):39.

Moniz P, Coelho L, Póvoa P. Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit: The Role of Biomarkers, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. *Adv Ther.* 2021 Jan;38(1):164-179.

Morgan DJ, Malani P, Diekema DJ. Diagnostic Stewardship- Leveraging the Laboratory to Improve Antimicrobial Use. *JAMA.* 2017;318(7):607–608.

Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front Microbiol.* 2019 Apr 1;10:539.

Normal Human Microbiota. In: Riedel S, Hobden JA, Miller S, Morse SA, Mietzner TA, Detrick B, Mitchell TG, Sakanari JA, Hotez P, Mejjia R. eds. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*, 28e. McGraw Hill; 2019. Accessed January 01, 2024. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2629&sectionid=217770393>.

Normally Sterile Sites: Invasive Bacterial Diseases. Department of Health of Minnesota, Infectious Disease Epidemiology, Prevention and Control Division. Updated October 20, 2022. Accessed January 2, 2024. <https://www.health.state.mn.us/diseases/invbacterial/sterile.html>.

Princess I, Vadala R. Clinical Microbiology in the Intensive Care Unit: Time for Intensivists to Rejuvenate this Lost Art. *Indian J Crit Care Med.* 2021 May;25(5):566-574.

Saharman YR, Karuniawati A, Severin JA, Verbrugh HA. Infections and antimicrobial resistance in intensive care units in lower-middle income countries: a scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021 Jan 29;10(1):22.

van Samkar A, Brouwer MC, Schultsz C, van der Ende A, van de Beek D. Streptococcus suis Meningitis: A Systematic Review and Meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Oct 27;9(10):e0004191.

Tascini C, Sozio E, Viaggi B, Meini S. Reading and understanding an antibiogram. Italian Journal of Medicine. 2016;10:289-300.

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Clinical Breakpoints (v 14.0); 2021. Diakses 14 January 2021. [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints).

Truong WR, Hidayat L, Bolaris MA, Nguyen L, Yamaki J. The antibiogram: key considerations for its development and utilization. JAC Antimicrob Resist. 2021 May 25;3(2):dlab060.

Ture Z, Güner R, Alp E. Antimicrobial stewardship in the intensive care unit. J Intensive Med. 2022 Nov 15;3(3):244-253.

Umpleby H, Dushianthan A, Catton T, Saeed K. Antimicrobial stewardship programmes focused on de-escalation: a narrative review of efficacy and risks. JECCM. 2022;6:23.

Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, Gevers D, Caporaso JG, Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of

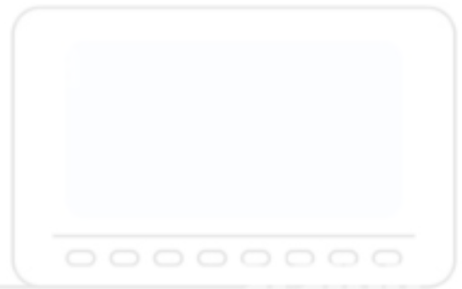
human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1204-8.

Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W, Garg N, Reddivari L, Vanamala J, Dorrestein PC, Turnbaugh PJ, Knight R. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1470-6.

World Health Organization. Diagnostic stewardship: a guide to implementation in antimicrobial resistance surveillance sites; 2016. Diakses 06 Januari 2024. <https://www.who.int/glass/resources/publications/diagnostic-stewardship-guide/en/>.

Wunderink RG, Srinivasan A, Barie PS, Chastre J, Dela Cruz CS, Douglas IS, et al. Antibiotic Stewardship in the Intensive Care Unit. An Official American Thoracic Society Workshop Report in Collaboration with the AACN, CHEST, CDC, and SCCM. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 May;17(5):531-540.

Yao Y, Cai X, Ye Y, Wang F, Chen F, Zheng C. The Role of Microbiota in Infant Health: From Early Life to Adulthood. *Front Immunol*. 2021 Oct 7;12:708472.



**BASWARA**  
PRESS

ISBN 978-623-98928-6-9 (PDF)



9 786239 892869