

## **Profil Penggunaan Antibiotik Pascapencanangan Penerapan Program Pengendalian Resistensi Antibiotik di *Intensive Care Unit* Rumah Sakit TNI-AL dr. Ramelan Surabaya**

**Stefanie Setiawan<sup>1</sup>, Widiyati<sup>2</sup>, Pandu Harijono<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia,

<sup>2</sup>Rumah Sakit TNI-AL dr. Ramelan, Surabaya, Indonesia

### **Abstrak**

Program Pengendalian Resistensi Antibiotik (PPRA) merupakan program wajib rumah sakit Indonesia sesuai Permenkes No. 8 tahun 2015. Rumkital dr. Ramelan Surabaya termasuk salah satu rumah sakit yang telah menerapkan PPRA. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui deskripsi kuantitatif-kualitatif pemakaian antibiotik, serta luaran klinis dan mikrobiologis yang teramat pascapencanangan penerapan PPRA di ICU Rumkital dr. Ramelan Surabaya. Desain penelitian adalah studi observasi *cross-sectional* yang dilakukan selama 3 bulan (Februari–Mei 2016) di ICU Rumkital dr. Ramelan. Deskripsi kuantitatif diamati menggunakan *Days of Therapy* (DOT/100 hari-pasien), deskripsi kualitatif menggunakan alur Gyssens. Pengamatan luaran klinis dilakukan terhadap infeksi nosokomial, mortalitas terkait infeksi, dan lama tinggal di ICU (*Length of Stay/LOS*). Pengamatan luaran mikrobiologis dilakukan terhadap pola penyebaran bakteri multiresisten. Hasil perhitungan jumlah konsumsi antibiotik didapatkan 151,63 DOT/100 hari-pasien. Penilaian kualitas antibiotik menunjukkan hasil 52,73% terapi tepat; 8,18% tidak tepat; 7,27% tanpa indikasi; 31,82% tidak tercapai kesepakatan antar penilai ( $\kappa=0,59$ ;  $p<0,05$ ). Infeksi nosokomial terbanyak yaitu *Hospital Acquired Pneumonia* (HAP)/*Ventilator Associated Pneumonia* (VAP), mortalitas terkait infeksi 44,68%; dan LOS rata-rata  $7,17\pm1,9$  hari ( $p<0,05$ ). Belum ditemukan adanya insiden *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) ataupun *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL), namun ditemukan dua kasus *Multi Drug Resistant* (MDR) *Acinetobacter baumannii*.

**Kata kunci:** Alur Gyssens, DOT, ICU, PPRA, resistensi antibiotik

## **Antibiotic Usage Profile after Antibiotic Stewardship Program Implementation in Intensive Care Unit of dr. Ramelan Naval Hospital Surabaya**

### **Abstract**

Antibiotic Stewardship Program (ASP) is mandatory to all Indonesian hospitals, in accordance to the 2015 Minister of Health Decree No. 8. Dr. Ramelan Naval Hospital Surabaya is one among the many hospitals in Indonesia that has implemented the ASP. The study objective was to describe quantitative-qualitatively the use of antibiotics, along with clinical and microbiological outcomes observed in an Intensive Care Unit (ICU) after ASP implementation in dr. Ramelan Naval Hospital Surabaya. The design was a 3-month (February–May 2016) cross-sectional observational study. Quantitative description was reported using Days of Therapy (DOT)/100 patient-days, the qualitative description was reviewed using Gyssens' flowchart. Clinical outcomes observed include nosocomial infection, infection-related mortality, and average length of stay (LOS). Microbiological outcome was observed through the occurrences of multi-drug resistant organism. The results showed overall antibiotic use was 151.63 DOT/100 patient-days. Quality of antibiotic use were 52.73% definitely appropriate; 8.18% inappropriate regarding dose, intervals, durations, and timing; 7.27% no indication; and no mutual agreement in 31.82% ( $\kappa=0.59$ ;  $p<0.05$ ). Hospital Acquired Pneumonias (HAPs)/Ventilator Associated Pneumonias (VAPs) were the most observed nosocomial infection, infection-related mortality rate was 44.68%; and average LOS were  $7.17\pm1.9$  days ( $p<0.05$ ). No incidents of *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) or Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) have been found, but there were two cases of Multi Drug Resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii*.

**Keywords:** Antibiotic resistance, ASP, DOT, Gyssens' flowchart, ICU

**Korespondensi:** Stefanie Setiawan, M.Farm., Apt., Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Jawa Timur 60294, Indonesia, email: stefsetiawan18@gmail.com

**Naskah diterima: 6 Agustus 2017, Diterima untuk diterbitkan: 4 Februari 2018, Diterbitkan: 1 Maret 2018**

## Pendahuluan

Resistensi antibiotik merupakan suatu evolusi spontan mikroorganisme untuk bertahan hidup.<sup>1</sup> Faktor yang mempercepat resistensi antibiotik adalah tekanan selektif konsumsi berlebihan (*overuse*) dan penggunaan tidak bijak (*misuse*), serta reproduksi faktor-faktor resistan.<sup>2</sup> Dalam rangka menghambat resistensi, *World Health Organization* (WHO) sejak tahun 2001 telah meresmikan *Antibiotic Stewardship Program* (ASP) atau di Indonesia disebut dengan Program Pengendalian Resistensi Antibiotik (PPRA).<sup>3</sup>

Tujuan utama PPRA adalah memperlambat perkembangan dari resistensi dengan strategi optimasi pilihan, dosis, dan durasi antibiotik. Pencapaian tujuan PPRA diharapkan dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas, infeksi sekunder, lama tinggal di rumah sakit, dan biaya antibiotik.<sup>4,5</sup>

Adanya penemuan isolat-isolat bakteri multiresisten di komunitas serta rumah sakit di Indonesia<sup>6-9</sup> mendorong diwajibkannya PPRA di semua rumah sakit dengan dikeluarkannya Permenkes No. 8 tahun 2015. Demikian pula di Rumkital dr. Ramelan, PPRA baru resmi berjalan sejak Januari 2016 dan belum pernah dilakukan kajian terhadap penerapan PPRA. Strategi PPRA yang diterapkan di Rumkital dr. Ramelan merupakan gabungan strategi aktif dengan *prospective audit with direct intervention and feedback*, dan strategi pasif dengan *pre-authorization and formulary restriction*, serta beberapa strategi suplemen seperti *antibiotic recycling*, optimasi dosis, dan blangko permintaan obat khusus.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui deskripsi kuantitatif-kualitatif dari pemakaian antibiotik, serta luaran klinis lama tinggal di ruang *Intensive Care Unit* (ICU) (*Length of Stay/LOS*), mortalitas terkait infeksi, infeksi nosokomial, dan juga luaran mikrobiologis dari kejadian infeksi bakteri multiresisten di ruang ICU Rumkital dr. Ramelan Surabaya pascapencanangan penerapan PPRA.

## Metode

Penelitian ini bersifat deskriptif observasional yang dilakukan selama tiga bulan (Februari–Mei 2016) dengan sumber data rekam medis untuk mewakili populasi pasien ICU. Semua data dikumpulkan ke lembar pengumpul data (LPD), kemudian diolah sesuai parameter yang diamati. Penelitian telah dinyatakan laik etik oleh komite etik Rumkital dr. Ramelan Surabaya dengan nomor 10/EC/KERS/2017.

Populasi penelitian yaitu semua data rekam medis pasien yang diadmis ke ICU. Kriteria inklusi adalah pasien pascaoperasi besar dan pasien *critically-ill* dengan diagnosis infeksi. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan rekam medis tidak lengkap dan pasien pascaoperasi dengan skor *Early Warning Score* (EWS)<7. Teknik sampling dilakukan dengan cara *non-random quota sampling*, yaitu setiap pasien yang masuk ke ICU dan memenuhi kriteria langsung dianggap sebagai sampel penelitian tanpa dilakukan randomisasi.

Parameter yang diamati antara lain jumlah pemakaian antibiotik dengan *Days of Therapy* (DOT/100 hari-pasien) sesuai metode yang dilakukan Polk dkk.<sup>10</sup> Kualitas pemakaian antibiotik dinilai menggunakan alur Gyssens. Luaran klinis yang diamati meliputi infeksi nosokomial, mortalitas terkait infeksi, lama tinggal di ICU. Luaran mikrobiologis melalui pola penyebaran bakteri multiresisten.<sup>4,5,11</sup>

Penilaian alur Gyssens minimal dilakukan oleh tiga penilai dengan berdasarkan *guideline Infectious Disease Society of America* (IDSA), *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), *American Thoracic Society* (ATS), *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), dan *European Association of Urology* (EAU), sementara penilaian ketepatan dosis dan interval berdasarkan pada *Drug Information Handbook* edisi 24. Tingkat kesepakatan penilai diuji dengan *Fleiss Cohen's Kappa*. Semua data lainnya diolah secara deskriptif dengan menggunakan *Microsoft Excel*. Tidak

terdapat hipotesis karena penelitian ini sifat deskripsi observasional.

## Hasil

Selama periode pengamatan didapatkan 47 orang pasien dengan rincian data demografis selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1. Jumlah pemakaian antibiotik total selama tiga bulan adalah 151,63 DOT/100 hari-pasien. Penilaian kualitas antibiotik menunjukkan dari sebanyak 110 kali peresepan, didapatkan 52,73% terapi antibiotik dinilai tepat dengan koefisien *kappa* 0,59 ( $p=0$ ;  $p<0,05$ ). Hasil lengkap perhitungan DOT dan hasil penilaian kualitas pemakaian antibiotik dapat dilihat

dalam Tabel 2 dan 3.

Luaran klinis menunjukkan rata-rata LOS adalah  $7,17\pm1,9$  hari ( $p<0,05$ ). Pengamatan mortalitas terkait infeksi menunjukkan hasil 44,68%. Infeksi nosokomial yang terbanyak adalah adalah pneumonia (*Hospital Acquired Pneumonia/HAP* dan *Ventilator Associated Pneumonia/VAP*) sebanyak 62,5%.

Hasil pengamatan luaran mikrobiologis menunjukkan bakteri penyebab infeksi yang paling banyak ditemukan dari spesimen darah adalah *Burkholderia cepacia*, sedangkan dari spesimen sputum yaitu *Staphylococcus aureus* dan *Acinetobacter baumannii*. Belum tampak insiden infeksi bakteri multiresisten selama periode pengamatan.

**Tabel 1 Data Demografis Pasien Selama Periode Pengamatan**

Demografis	Jumlah Pasien (n=47)	Percentase (%)
<b>Usia</b>		
<55 tahun	17	36,17
55–64 tahun	12	25,53
65–74 tahun	12	25,53
≥75 tahun	6	12,77
Rata-rata usia (X±SD)	55,87±18,16 tahun	
<b>Jenis Kelamin</b>		
Pria	31	66,00
Wanita	16	34,00
<b>Skor APACHE II</b>		
<25	8	17,02
25–30	10	21,28
31–34	11	23,40
≥35	18	38,29
<b>Penyebab admisi</b>		
Sepsis dan penurunan kesadaran	10	21,28
Penyakit ginjal kronis-edema paru	10	21,28
Perburukan post-operasi	9	19,15
Lain-lain	18	38,29
<b>Komorbiditas</b>		
<b>Jumlah pasien dengan komorbiditas (dari 47 pasien)</b>		
Penyakit ginjal kronis (CKD)	21	44,68
Diabetes melitus (DM)	20	42,55
Hipertensi (HT)-PJK	20	42,55
Lain-lain	17	36,17

**Tabel 2 Jumlah Pemakaian Antibiotik dengan DOT/100 Hari-pasien**

No.	Antibiotik	DOT	Frekuensi Peresepan	DOT/100 Hari-pasien
1	Meropenem	129	25	38,28
2	Metronidazol	65	12	19,29
3	Levofloksasin	47	10	13,95
4	Siprofloksasin	45	7	13,35
5	Seftriakson	41	11	12,17
6	Sefoperazon	39	10	11,57
7	Amikasin	32	10	9,50
8	Seftazidim	31	7	9,20
9	Ampisilin-sulbaktam	27	7	8,01
10	Flukonazol	27	5	8,01
11	Sefoperazon-sulbaktam	11	2	3,26
12	Moksifloksasin	5	1	1,48
13	Doksisiklin	5	1	1,48
14	Sefazolin	4	1	1,19
15	Sefepim	3	1	0,89
<b>Total</b>		110		151,63

## Pembahasan

### Jumlah pemakaian antibiotik

Jumlah pemakaian total antibiotik selama pengamatan didapatkan 151,63 DOT/100 hari-pasien dengan meropenem merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan. Hal ini sesuai dengan sepsis sebagai pola penyebab admisi ke ICU terbanyak, dan berdasarkan pedoman terapi SSC, antibiotik pilihan untuk sepsis adalah antibiotik spektrum luas.<sup>12</sup>

Metronidazol menjadi antibiotik terbanyak kedua. Selama pengamatan pada penelitian ini, terdapat kasus peritonitis, operasi *laparotomy*, dan infeksi kulit dan jaringan lunak (ulkus pedis karena diabetes) yang membutuhkan antibiotik dengan cakupan bakteri anaerob, sehingga menyebabkan peningkatan jumlah

penggunaan metronidazol.<sup>13,14</sup> Selanjutnya, golongan kuinolon menjadi antibiotik yang terbanyak digunakan berikutnya dikarenakan kejadian infeksi nosokomial pneumonia mencapai 62,5%. Antibiotik pilihan untuk pneumonia yaitu anti-*pseudomonas* β-laktam dan/atau anti-*pseudomonas* non β-laktam.<sup>15</sup>

Berdasarkan hasil penelitian, ditemukan sebanyak 15 jenis antibiotik digunakan selama pengamatan. Keragaman jenis antibiotik dapat mengurangi tekanan selektif dari penggunaan satu jenis antibiotik saja, sehingga dapat menurunkan kejadian resistensi mikroba dan menanggulangi fenomena “*squeezing the balloon*”. Penemuan dari beberapa *systematic review* menyimpulkan bahwa strategi intervensi PPRA yang menekan pemakaian antibiotik tertentu akan meningkatkan resistensi terhadap

**Tabel 3 Penilaian Kualitas Pemakaian Antibiotik**

Kesepakatan	Jumlah Penilaian (%)	Hasil Uji Fleiss Cohen's Kappa
Terapi antibiotik tepat	58 (52,73)	Pa=0,79
Terapi antibiotik tidak tepat (waktu, rute, dosis, interval, spektrum)	9 (8,18)	Pe=0,49
Terapi antibiotik tanpa indikasi (tidak ada infeksi)	8 (7,27)	$\kappa=0,59$
Tidak tercapai kesepakatan	35 (31,82)	SE=0,03
<b>Total</b>	110 (100)	p=0

Keterangan: Pa=proporsi penilai yang setuju; Pe=proporsi penilai yang tidak setuju;  $\kappa$ =koefisien kappa; SE=standard error; p=signifikansi; CI=derasat kepercayaan.

antibiotik alternatif yang tidak ditekan.<sup>16,17</sup>

#### Kualitas pemakaian antibiotik

Hasil penilaian kualitas pemakaian antibiotik selama tiga bulan ini menunjukkan sebanyak 52,73% regimen diklasifikasikan sebagai pemakaian antibiotik yang tepat. Sebanyak 8,18% diklasifikasikan pemakaian antibiotik yang tidak tepat (alur Gyssens kategori I–IV), sedangkan pemakaian antibiotik tanpa indikasi ditemukan pada 8 regimen atau 7,27% (alur Gyssens kategori V). Sebanyak 31,82% sisanya tidak dicapai suatu kesepakatan antar ketiga penilai.

Pemakaian yang dinilai tidak tepat terdiri dari kategori IIa, IIb, IIIa dan IVa. Ketidaktepatan pada kategori II disebabkan oleh klinisi yang memahami kebutuhan untuk menyesuaikan dosis dan interval, tetapi tidak dilakukan penyesuaian karena menimbang berat risiko perkembangan infeksi dan resistensi bakteri penginfeksi pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) stadium akhir.<sup>18</sup>

Pemakaian antibiotik tanpa indikasi dapat disebabkan di antaranya oleh *corticosteroid-induced leukocytosis*, hipertermia pascastrok perdarahan, dan leukositosis karena inflamasi akibat trauma atau infeksi virus.<sup>19</sup> Dalam penelitian oleh Hadi dkk. di sebuah Rumah Sakit Umum Daerah pascapenerapan PPRA pada tahun 2012 diperoleh bahwa sebanyak 34,7% terapi antibiotik dikategorikan tepat dan 30,6% diberikan tanpa indikasi. Kualitas penggunaan antibiotik dalam penelitian ini dapat dikatakan sudah baik (52,73% terapi antibiotik tepat dan 7,27% tanpa indikasi) jika dibandingkan hasil penelitian Hadi dkk.<sup>20</sup>

Gabungan dari penilaian kualitas antibiotik diuji menggunakan *Fleiss Cohen's Kappa* untuk melihat tingkat kesepakatan antarpenilai. Dari hasil uji *kappa*, diketahui bahwa nilai  $\kappa$  0,59 (0,53–0,65; derajat kepercayaan 95%) yang berarti terdapat kesepakatan yang cukup baik di antara ketiga penilai. Hasil uji *kappa* juga menunjukkan bahwa kesepakatan yang

tercapai ini berbeda bermakna ( $p=0$ ;  $p<0,05$ ) dengan apa yang dicapai secara kebetulan.

#### Kajian luaran klinis

LOS yang panjang dalam penelitian ini dapat disebabkan pola penyakit dan komorbiditas pasien-pasien dalam penelitian ini didominasi oleh penyakit kronis, sehingga mempersulit penanganan kondisi pasien-pasien di ICU dan umumnya dihubungkan dengan waktu LOS yang panjang.<sup>21</sup> Mortalitas terkait infeksi pada periode penelitian ini adalah sebesar 44,68%. Hal ini didukung data statistik dari *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), bahwa tingkat kematian pasien ICU non-koroner (non-ICCU) karena infeksi atau sepsis berkisar hingga 45% dan berada pada posisi kedua setelah *multi organ failure* dengan tingkat kematian berkisar 20–50%.<sup>22,23</sup> Selain didukung oleh data pola penyakit dan komorbiditas, data skor APACHE II pada populasi pasien dalam penelitian ini menunjukkan bahwa lebih dari 50% pasien memiliki prognosis yang kurang baik dengan perkiraan kematian berkisar 73–88%.<sup>24</sup>

Risiko infeksi nosokomial meningkat seiring dengan pola penyebaran komorbiditas PGK dan diabetes melitus (DM), terutama karena sebagian besar pasien menggunakan ventilasi mekanik dalam jangka waktu panjang. Oleh karena itu, angka insiden infeksi saluran pernafasan bawah menjadi yang paling banyak dengan proporsi 62,5% baik VAP, maupun HAP yang kemudian berkembang menjadi VAP akibat pemakaian ventilator.<sup>25</sup>

Berdasarkan hasil studi literatur, pengaruh implementasi intervensi ASP (PPRA) terhadap luaran klinis masih belum dapat disimpulkan. Sebagian penelitian menunjukkan penurunan atau tidak ada perubahan LOS, mortalitas, dan insiden infeksi nosokomial.<sup>16,17,25</sup> Akan tetapi, belum dapat disimpulkan dengan tegas bahwa penurunan tersebut disebabkan oleh ASP, karena luaran klinis merupakan variabel yang multi-faktorial. Meskipun secara umum

luaran klinis yang teramat menunjukkan hasil yang kurang baik, tetapi evaluasi proses pemakaian antibiotik menunjukkan kualitas pemakaian antibiotik yang cukup baik dengan lebih dari 50% terapi dinilai tepat indikasi.

#### Kajian luaran mikrobiologis

Dari pengumpulan hasil kultur, ditemukan bahwa isolat terbanyak adalah *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*, dan juga *Acinetobacter baumannii*. Ketiga isolat tersebut masih memiliki tingkat kepekaan yang baik terhadap antibiotik-antibiotik yang lazim dipakai. Selain itu, belum ditemukan bakteri *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Vancomycin Resistant Enterococci* (VRE), dan *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) selama penelitian, sehingga disimpulkan bahwa pola penyebaran resistensi masih terkendali.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah desain penelitian dengan kelompok tunggal tanpa pembanding berupa studi deskriptif. Rekomendasi IDSA untuk melihat pengaruh ASP yang disarankan adalah desain penelitian ITS, Cluster-RCT, Non-RCT atau RCT.<sup>26</sup> Keterbatasan lainnya adalah jumlah sampel yang kecil dengan waktu pengamatan pendek secara potong lintang. Penelitian-penelitian lain yang bertujuan untuk melihat efek dari PPRA berlangsung dalam durasi panjang dan jumlah pasien besar.<sup>10,16–17,27</sup> Dari segi alat, alur Gyssens belum dapat memotret semua kualitas terapi antibiotik, terbukti dari ditemukannya beberapa kasus yang membutuhkan kombinasi antibiotik. Keperluan kombinasi antibiotik tidak terdeteksi pada alur Gyssens.

Di sisi lain, kekuatan penelitian ini yaitu komprehensivitas data, yang meliputi evaluasi proses, luaran klinis, serta mikrobiologis. Penggunaan populasi pasien ICU membuat efek PPRA menjadi dapat lebih terlihat karena jumlah pemakaian antibiotik yang tinggi di ICU. Di samping itu, meskipun penelitian

ini bersifat potong lintang, namun peneliti mengikuti prospektif semua pasien sehingga kelengkapan data terjamin dan tidak ada pengasumsian kondisi pasien.

#### Simpulan

Jumlah pemakaian antibiotik adalah 151,63 DOT/100 hari-pasien. Kualitas pemakaian antibiotik adalah 52,73% tepat; 8,18% tidak tepat; 7,27% tidak ada indikasi; 31,82% tidak dicapai kesepakatan di antara ketiga penilai ( $\kappa=0,59$ ,  $p<0,05$ ). Lama tinggal di ICU yaitu  $7,17\pm1,9$  hari (CI 95%); mortalitas terkait infeksi 44,68%; dan infeksi nosokomial terbanyak adalah HAP/VAP 62,5%. Belum tampak penyebaran bakteri multi-resisten di ICU Rumkital dr. Ramelan.

#### Pendanaan

Penelitian tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

#### Konflik Kepentingan

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

#### Daftar Pustaka

1. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(5):371–87. doi: 10.1038/nrd3975
2. National Institute of Allergy and Infectious Disease. What is drug resistance? [Accessed on: 21<sup>st</sup> July 2016]. Available from: <http://niaid.nih.gov>
3. Septimus EJ, Owens RC. Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1):S8–14. doi: 10.1093/cid/cir363
4. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus

- EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51–77. doi: 10.1093/cid/ciw118
5. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2014.
6. Lestari ES, Severin JA. Antimicrobial resistance in Indonesia: Prevalence, determinants and genetic basis. Erasmus MC: University Medical Center Rotterdam; 2009.
7. Mardiastuti HW, Karuniawati A, Kiranasari A, Kadarsih R. Emerging resistance pathogen: Recent situations in Asia, Europe, the United States of America, Middle East and Indonesia. *Maj Kedokt Indones.* 2007;57(3):75–9.
8. Duerink DO, Lestari ES, Hadi U, Nagelkerke NJ, Severin JA, Verbrugh HA, et al. Determinants of carriage of resistant *Escherichia coli* in the Indonesian population inside and outside hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(2):377–84. doi: 10.1093/jac/dkm197
9. Hadi U, Qiptiyah M, Paraton H. Problem of antibiotic use and antibiotic resistance in Indonesia: Are we really making progress? *Indones J Trop Infect Dis.* 2013; 4(4):5–8. doi: 10.20473/ijtid.v4i4.222
10. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: Comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;44(5): 664–70. doi: 10.1086/511640
11. Septimus E. Antimicrobial stewardship—qualitative and quantitative outcomes: The role of measurement. *Curr Infect Dis Rep.* 2014;16(11):433. doi: 10.1007/s11908-014-0433-x
12. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017; 45(3):486–552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.
13. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):e132–73. doi: 10.1093/cid/cis346.
14. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133–64. doi: 10.1086/649554
15. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63 (5):e61–111. doi: 10.1093/cid/ciw353
16. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: A systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1223–30. doi: 10.1093/jac/dkr137
17. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.*

- 2016;60(8):4840–52. doi: 10.1128/AAC.00825-16
18. Wagner LA, Tata AL, Fink JC. Patient safety issues in CKD: Core curriculum in 2015. *Am J Kidney Dis.* 2016;66(1):159–69. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.343
19. Naidech AM. Intracranial hemorrhage. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(9):998–1006. doi: 10.1164/rccm.201103-0475CI
20. Hadi U, Duerink DO, Lestari ES, Nagelkerke NJ, Keuter M, Huis In't Veld D, et al. Audit of antibiotic prescribing in two governmental teaching hospitals in Indonesia. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(7):698–707. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02014.x.
21. Chan M, Ostermann M. Epidemiology of chronic dialysis patients in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract.* 2013;10(5772):194–208. doi: 0.5772/52424
22. Society of Critical Care Medicine. Critical care statistics [Accessed on: 10<sup>th</sup> July 2017]. Available from: <http://www.sccm.org/Communications/Pages/CriticalCareStats.aspx>
23. Dombrovskiy V, Martin A, Sunderram J, Paz H. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med.* 2007;35(5):1244–50. doi: 10.1097/01.CCM.0000261890.41311.E9
24. De Rosa S, Samoni S, Villa G, Ronco C. Management of chronic kidney disease patients in the intensive care unit: Mixing acute and chronic illness. *Blood Purif.* 2017;43(1–3):151–62. doi: 10.1159/000452650
25. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):847–56. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00065-7.
26. McGregor JC, Furuno JP. Optimizing research methods used for the evaluation of antimicrobial stewardship programs. *Clin Infect Dis.* 2014;59(3):S185–92. doi: 10.1093/cid/ciu540
27. Rimawi RH, Mazer M a, Siraj DS, Gooch M, Cook PP. Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2099–107. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828e9863.