



Perhimpunan Dokter Spesialis Bedah Digestif Indonesia
(IKABDI)

Clinical Practice Guideline

Infeksi Intraabdomen Komplikata

di Indonesia

Toar JM Lalisang, Nurhayat Usman, Yefta Moenadjat (Editor)

2018

Clinical Practice Guideline
Infeksi Intraabdomen Komplikata
di Indonesia

Editor:
Toar JM Lalisang
Nurhayat Usman
Yefta Moenadjat

ISBN e book: 978-602-52137-1-7

Penerbit:
© 2018 Perhimpunan Dokter Spesialis Bedah Digestif Indonesia (IKABDI)
Sub Bagian Bedah Digestif UPF Bagian Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
RSUP Hasan Sadikin
Jl. Pasteur No. 38, Bandung, Jawa Barat 40161.
Tel/Faks: +62 22-2034574
Email: digestifbdg@gmail.com

ISBN 978-602-52137-1-7



Hak cipta dilindungi undang-undang. Dilarang mengutip, memperbanyak dan menerjemahkan sebagian atau seluruh isi buku tanpa izin tertulis dari penerbit.

Kata Pengantar

Assalamu ‘alaikum wrwb.

Puji syukur kehadiran Allah SWT penyusunan *Clinical Practice Guideline* (CPG) Infeksi Intraabdomen Komplikata (IIAK) di Indonesia selesai dalam waktu 16 bulan melalui proses adaptasi beberapa CPG terkini. Adaptasi dilaksanakan melalui tiga langkah sesuai rekomendasi ADAPTE, telaah kritis melalui menggunakan AGREE II *tools*, telaah terhadap pembaruan menggunakan CheckUp dan menyusun rekomendasi yang sesuai dengan kondisi di Indonesia menggunakan sistem GRADE yang kesemuanya merupakan acuan penyusunan/adaptasi *guideline* berbasis bukti terkini.

Sebagaimana disadari, Indonesia memiliki karakteristik tersendiri yang berbeda dengan negara maju. Keterlambatan baik diagnosis maupun tata laksana mewarnai kasus yang ditangani di rumah sakit di Indonesia. Dengan karakteristik ini, implementasi CPG yang disusun di negara maju tidak dimungkinkan. Oleh karenanya, IKABDI menginisiasi gagasan penyusunan CPG dengan karakteristik Indonesia yang bertujuan mendapatkan kesamaan persepsi mengenai IIAK dalam upaya menurunkan mortalitas, morbiditas dan menurunkan kejadian resistensi antibiotik.

Penggunaan bahasa asing dalam hal ini bahasa Inggris *Clinical Practice Guideline* (CPG) bertujuan menghindari kekeliruan dalam penerjemahan, karena CPG dalam metode penyusunan lebih merupakan suatu bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK), sementara bila *Clinical Practice Guideline* diterjemahkan perkata ke dalam Bahasa Indonesia sebagai Panduan Praktik Klinik (PPK) menyebabkan perbedaan mendasar karena PPK merupakan suatu pedoman yang digunakan di rumah sakit (disamping *clinical pathway* dan algoritme); sebagai implementasi CPG di rumah sakit.

Terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu penyusunan CPG ini sejak awal hingga diterbitkan, khususnya PT Pfizer Indonesia sebagai sponsor. Harapan kami adalah semoga CPG ini bermanfaat bagi para klinisi di Indonesia yang terlibat pada tata laksana IIAK, dan lebih dari itu, sebesar manfaat bagi kasus yang ditatalaksana.

Wassalamu ‘alaikum wrwb.

Nurhayat Usman, dr, SpB(K)BD
Ketua Perhimpunan Spesialis Bedah Digestif Indonesia (IKABDI)

Clinical Practice Guideline (CPG)
Infeksi Intraabdomen Komplikata di Indonesia

Tim penyusun

1. DR Toar JM Lalisang, dr, SpB(K)BD
Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
RSUPN dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta
2. Nurhayat Usman, dr, SpB(K)BD
Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran,
RSUP dr Hasan Sadikin, Bandung
3. Iswanto Hendrawijaya, dr, SpB(K)BD
Laboratorium Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga,
RSUD dr Soetomo, Surabaya.
4. DR Adeodatus Yuda Handaya, dr, SpB(K)BD, FInaCS, FMAS
Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada,
RSUP dr Sardjito, Yogyakarta.
5. Safruddin Nasution, dr, MM, SpB(K)BD
Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara,
RSUP Adam Malik, Medan.
6. Rofi Yuldi Saunar, dr, SpB(K)BD
KSMF Bedah, RSUP Fatmawati, Jakarta.
7. Anis Karuniawati, dr, SpMK, PhD
Departemen Medik Mikrobiologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
8. DR Tonny Loho, dr, SpPK(K), DMM
Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
RSUPN dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta.
9. DR Yefta Moenadjat, dr, SpBP(K),
Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
RSUPN dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta.
10. Indah S. Widyahening, dr, MS, MSc-CMFM, PhD.
Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas,
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Komite pengawas

Perhimpunan dokter spesialis bedah digestif Indonesia (IKABDI)

Panel

Ketua

DR Toar JM Lalisang, dr, SpB(K)BD

Kelompok kerja

Tata laksana bedah

1. DR Toar JM Lalisang, dr, SpB(K)BD
2. Nurhayat Usman, dr, SpB(K)BD
3. Iswanto Hendrawijaya, dr, SpB(K)BD
4. DR Adeodatus Yuda Handaya, dr, SpB(K)BD, FIInaCS FMAS
5. Safruddin Nasution, dr, MM SpB(K)BD
6. Rofi Yuldi Saunar, dr, SpB(K)BD
7. DR Yefta Moenadjat, dr, SpBP(K)

Tata laksana antibiotik

1. Anis Karuniawati, dr, SpMK, PhD
2. DR Tonny Loho, dr, SpPK(K), DMM

Metodologi penyusunan pedoman

1. DR Yefta Moenadjat, dr, SpBP(K)
2. Indah S. Widyahening, dr, MS, MSc-CMFM, PhD.

Tim pengumpulan data Indonesia

1. DR Toar JM Lalisang, dr, SpB(K)BD
2. Nurhayat Usman, dr, SpB(K)BD
3. Iswanto Hendrawijaya, dr, SpB(K)BD
4. DR Adeodatus Yuda Handaya, dr, SpB(K)BD, FIInaCS, FMAS
5. Safruddin Nasution, dr, MM SpB(K)BD
6. Rofi Yuldi Saunar, dr, SpB(K)BD

Pertemuan

1. Bandung, Februari 2017
2. Denpasar, April 2017
3. Bandung, Februari 2018

Peninjau

1. Internal.
Perhimpunan dokter spesialis bedah digestif Indonesia (IKABDI)

2. Eksternal.

Prof. Rianto Setiabudi, MD. PhD. Department of Clinical Pharmacology,
Faculty of Medicine, Universitas Indonesia.

Persetujuan

dr Massimo Sartelli, Surgical Department, University of Macerata, Italy dan
dr John E. Mazuski, Washington University in St. Louis, St. Louis keduanya
telah menyetujui adaptasi CPG yang telah mereka susun.

Sekretariat

Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
RS dr Cipto Mangunkusumo
Jl Diponegoro 71 Jakarta Pusat 10430
Tel. +62213100050
Alamat email: digestive.rscm@gmail.com

Pemangku

Pelaksana : DR Yefta Moenadjat, dr, SpBP(K)
Advokasi : DR Toar JM Lalisang, dr, SpB(K)BD
Sponsoring organization : PT Pfizer Indonesia
Penerbit : Perhimpunan Spesialis Bedah Digestif
Indonesia (IKABDI)
Alamat : Sub Bagian Bedah Digestif
UPF Bagian Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
RSUP Hasan Sadikin
Jl. Pasteur No. 38 Bandung. Jawa Barat 40161
Tel/Faks: +62 22 - 2034574
Email: digestifbdg@gmail.com
ISBN e book : 978-602-52137-1-7
Publikasi : Surgical Infections: Mary Ann Liebert, Inc.
<https://www.liebertpub.com/loi/sur>

Pernyataan terbebas dari kepentingan

Meski penyelenggaraan proses penyusunan CPG ini mendapat dukungan dari perusahaan industri farmasi, namun dipastikan bahwa tidak ada personal dari industri farmasi terlibat dalam penyusunan CPG. Pernyataan bebas konflik ditandatangani dan diunggah pada situs GRADE. Dukungan dana dari PT Pfizer Indonesia dialokasikan pada penyelenggaraan pertemuan para anggota tim penyusun, dan pencetakan buku serta publikasi.

Daftar Isi

	Halaman
Kata pengantar	i
Tim penyusun	ii
Daftar Isi	v
Ringkasan eksekutif	vi
Introduksi	1
Metode	3
Adaptasi	4
Implementasi	7
Evaluasi dan audit	8
Rencana perbaruan	8
Kelebihan dan keterbatasan	8
Pernyataan dan Rekomendasi	11
Referensi	41

Ringkasan eksekutif

1. Infeksi intraabdomen komplikata

a. Definisi

- 1) Infeksi intraabdomen (IIA) adalah suatu infeksi di rongga abdomen yang memiliki spektrum dengan rentang luas menyangkut kondisi klinik, luasnya kerusakan anatomik, mikroorganisme yang terlibat, faktor risiko dan tata laksana (Rekomendasi 1C).

b. Klasifikasi

- 2) Infeksi intraabdomen (IIA) diklasifikasikan secara klinis dan jenis layanan kesehatan. Secara klinis dibedakan menjadi infeksi intraabdomen non-komplikata (IIANK) dan infeksi intraabdomen komplikata (IIAK), sedangkan dalam perspektif jenis layanan kesehatan dibedakan menjadi infeksi yang berhubungan dengan komunitas dan infeksi yang berhubungan dengan layanan di rumah sakit (Rekomendasi 1C).
- 3) IIAK yang terdokumentasi di Indonesia tergolong risiko tinggi (Rekomendasi TG).

c. Patofisiologi

- 4) IIAK terjadi sebagai konsekuensi adanya defek (disrupsi integritas) struktur organ bersangkutan menyebabkan mikroorganisme komensal di organ intraabdomen berongga mengontaminasi peritoneum (peritonitis sekunder) dan/atau mengalami translokasi ke sirkulasi (bakteremia) dan menyebar melalui aliran limfatik (Rekomendasi 2B).
- 5) Dalam perkembangan IIAK, disamping virulensi mikroorganisme patogen, faktor individu (faktor risiko, komorbid) berperan sangat penting (Rekomendasi 2B).

d. Etiologi

- 6) Pada umumnya infeksi pada peritonitis primer disebabkan monomikroba, peritonitis sekunder disebabkan polimikroba, sedangkan peritonitis tersier disebabkan polimikroba sebagaimana peritonitis sekunder ditambah mikroorganisme resisten, anaerob dan jamur (Rekomendasi TG).
- 7) Bila peritonitis primer disebabkan oleh tuberkulosis, maka dikategorikan ke dalam IIAK, karena memerlukan tata laksana bedah dan pemberian obat antituberkulosis (Rekomendasi TG).
- 8) Klasifikasi IIA berdasarkan perspektif yang terjadi di komunitas maupun di rumah sakit/pelayanan kesehatan belum termasuk di dalam CPG ini, karena semua pasien yang termasuk kategori tersebut memiliki potensi yang sama untuk berkembang menjadi IIA (Rekomendasi TG).

e. Faktor risiko

- 9) Pasien berusia lanjut, kasus dengan komorbid, mereka yang berstatus gizi buruk, dan mereka dengan penurunan sistem imun memiliki kecenderungan mengalami IIAK (Rekomendasi 2B).

10) Pasien dengan keterlambatan diagnosis, resusitasi dan inisiasi pemberian antibiotik empirik memiliki risiko kegagalan tata laksana (Rekomendasi 1B).

f. Komplikasi

11) Komplikasi yang umum terjadi akibat IIAK adalah disfungsi organ dan gangguan proses penyembuhan luka abdomen (Rekomendasi 1B).

2. Pemeriksaan klinis, laboratorik, dan pencitraan untuk IIAK

a. Klinis

12) Pemeriksaan klinis sangat penting dalam menentukan langkah diagnostik berikutnya dan merencanakan tata laksana (Rekomendasi 1C).

13) Pemeriksaan laboratorik dan pencitraan disesuaikan dengan temuan klinis, usia pasien, ketersediaan sumber daya (Rekomendasi 1C).

14) Secara klinis dijumpai pasien dengan sindrom sepsis (penurunan kesadaran, hipertermia/hipotermia) disertai gejala dan tanda peritonitis (nyeri abdomen, distensi abdomen, *muscular rigidity*, *defense muscular*, bising usus melemah) (Rekomendasi 2B).

b. Pemeriksaan laboratorik

15) Spesimen yang representatif untuk tujuan diagnostik adalah jaringan yang diambil dari lokasi infeksi (Rekomendasi 1C).

16) Evaluasi mikroorganisme penyebab infeksi beserta uji sensitivitas direkomendasikan untuk dilakukan secara rutin pada subjek dengan risiko terinfeksi oleh mikroorganisme resisten (riwayat pemberian antibiotik spektrum luas) dan pada pasien kritis (Rekomendasi 1B).

17) Pemeriksaan spesimen intraperitoneum secara rutin tidak direkomendasikan pada subjek dengan risiko rendah maupun untuk tujuan pedoman pemberian antibiotik (Rekomendasi 1B).

18) Pemeriksaan spesimen intraperitoneum untuk biakan mikroorganisme dan uji kepekaan antibiotik yang ditujukan untuk tujuan epidemiologi, penyusunan pedoman penatagunaan antibiotik direkomendasikan untuk dilakukan secara periodik (Rekomendasi 2C).

19) Spesimen intraperitoneum diambil pada tiap kesempatan melakukan operasi ulang (Rekomendasi 1C).

20) Pemeriksaan jumlah leukosit, hitung jenis leukosit, *C-reactive protein* (CRP) atau *procalcitonin* (PCT) pada spesimen darah merupakan penanda respon inflamasi; bukan penanda infeksi (Rekomendasi 1B).

21) Uji fungsi beberapa organ diperlukan untuk mendapatkan informasi disfungsi organ yang diperlukan untuk menunjukkan derajat keparahan sepsis (Rekomendasi 2A).

22) Biakan mikroorganisme dan uji kepekaan antibiotik dari spesimen intraabdomen berperan sebagai dasar dalam menentukan antibiotik yang tepat (Rekomendasi 1A).

c. Pencitraan

Pencitraan yang dimanfaatkan dalam deteksi patologi intraabdomen adalah foto polos abdomen, *ultrasound* (US, atau ultrasonografi, USG), *computerized tomography* (CT) *scan* (atau, CT *scan*) dan *magnetic resonance imaging* (MRI).

- 23) Pencitraan tidak merupakan tindakan rutin dalam upaya deteksi patologi intraabdomen pada IIAK. Bila IIAK sudah terdeteksi secara klinik, maka tidak ada indikasi pemeriksaan pencitraan. Sebaliknya, indikasi pencitraan timbul bila secara klinik dijumpai keraguan (Rekomendasi 2A).
- 24) Foto polos pada posisi tegak (*erect*) menunjukkan adanya bayangan radiolusen subdiafragma kanan terkait distribusi udara pascaperforasi saluran cerna pada lokasi tertinggi di rongga abdomen, terutama di bagian oral (proksimal) (Rekomendasi 2B).
- 25) Pada IIAK, USG merupakan pilihan pertama dalam upaya deteksi cairan patologik intraabdomen melalui pencitraan (Rekomendasi 1A).
- 26) Pada IIAK, dalam kondisi patologi intraabdomen tidak terdeteksi melalui pemeriksaan USG, maka dilakukan pemeriksaan CT *scan* (Rekomendasi 1C).
- 27) *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) diperlukan untuk deteksi patologi intraabdomen pada IIAK dengan kehamilan (Rekomendasi 1A).
- 28) Foto polos abdomen posisi tegak (*erect*) menunjukkan adanya bayangan radiolusen subdiafragma kanan, gambaran USG dan CT *scan* menunjukkan adanya cairan patologik di lokasi infeksi (Rekomendasi TG).

d. Sistem skoring yang secara praktis dapat digunakan sebagai pedoman prediksi luaran IIAK

- 29) Sistem skoring yang digunakan terdiri dari skor pritonitis (Boey Score), skor ICU (APACHE) dan skor derajat keparahan gagal organ (*general organ failure severity* (ICU) *scores* misalnya skor *sequential organ failure assessment*, SOFA) akan memudahkan praktisi mengikuti perkembangan penyakit pasien kritis di ICU (Rekomendasi TG).

3. Prognosis dan faktor prognostik

- 30) Prognosis pada IIAK buruk pada IIAK pada risiko tinggi, dan keterlambatan deteksi serta tata laksana >24jam (Rekomendasi 1C).
- 31) Pasien yang tergolong risiko tinggi adalah: mereka yang dirawat di rumah sakit sekurangnya selama 48 jam dalam kurun waktu 90 hari terakhir, menjalani perawatan di rumah oleh petugas profesional layanan rawat rumah dalam kurun waktu 30 hari terakhir, mendapatkan pengobatan melalui jalur intravena, mendapatkan layanan perawatan luka, mendapatkan layanan *renal replacement therapy* dalam 30 hari terakhir, mendapat terapi antibiotik spektrum luas dalam waktu 90 hari terakhir, mengalami infeksi pascabedah, diketahui terinfeksi oleh mikroorganisme resisten dan/atau berpotensi terinfeksi oleh mikroorganisme oportunistik, dan mereka yang

memiliki status fisiologik (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, APACHE) II score >10 (Rekomendasi 2B).

4. Prinsip tata laksana IIAK

a. Tata laksana bedah

- 32) Dalam merencanakan tata laksana awal *source control* dan terapi antibiotik empirik, pertimbangkan karakteristik pasien (terkait risiko tinggi kegagalan) serta terjadinya infeksi pascabedah (Rekomendasi 2C).
- 33) Tindakan *source control* merupakan prosedur rutin untuk pengendalian infeksi secara fisik (bedah) dengan cara mengeluarkan cairan dan jaringan infeksius dalam mencegah kontaminasi lebih lanjut pada pasien IIAK, kecuali pada pasien yang dihadapkan pada masalah klinik tertentu (misalnya *pelvic inflammatory diseases*, pankreatitis akut), atau diperoleh bukti bahwa tata laksana non–bedah akan memberikan luaran lebih baik (Rekomendasi 1A).
- 34) Tindakan *source control* dilaksanakan dalam waktu 24 jam setelah IIAK terdeteksi, kecuali bila tata laksana non–bedah atau penundaan memberikan luaran yang baik (Rekomendasi 1B).
- 35) Tindakan *source control* dilaksanakan secara *urgent* pada pasien sepsis atau syok septik (Rekomendasi 2C).
- 36) Untuk *source control* adekuat, terapkan metode yang kurang invasif sekurangnya sebagai tindakan sementara pada pasien dengan infeksi intraabdomen (Rekomendasi 1B).
- 37) Pertimbangkan metode alternatif atau sementara untuk tata laksana *source control* pada pasien dengan instabilitas hemodinamik (status fisiologi/ASA buruk), infeksi difus, dan iskemia usus yang memiliki risiko tinggi mengalami kegagalan *source control* awal (Rekomendasi 2B).
- 38) Lakukan prosedur laparotomi bertahap dengan penutupan abdomen temporer pada pasien IIAK kritis terutama pada kasus yang diperkirakan akan dihadapkan pada kondisi hipertensi intraabdomen, pasien dengan status fisiologi buruk, bila tindakan prosedur awal tidak memungkinkan mencapai *source control* adekuat, atau bila direncanakan suatu *second look laparotomy* pada iskemia mesenterika (Rekomendasi 1B).
- 39) Hindari *planned (scheduled) re–laparotomy* sebagai prosedur rutin pada pasien berisiko tinggi dengan peritonitis berat, bila tindakan *source control* adekuat dapat dicapai. Bagaimanapun, tindakan *on–demand re–laparotomy* memberikan hasil lebih baik dibandingkan *planned (scheduled) re–laparotomy* (Rekomendasi 1B).
- 40) Pada pasien yang menjalani laparotomi, debris dan kontaminan yang kasatmata harus dibuang dilanjutkan pembersihan melalui prosedur irigasi dengan cairan kristaloid secara adekuat sebelum melakukan penutupan

abdomen yang selama ini umumnya dihindari untuk menghindari kontaminasi lebih lanjut (Rekomendasi 2B).

b. Tata laksana preoperatif

- 41) Deteksi dini sepsis dan resusitasi cairan yang tepat merupakan esensi tata laksana. Restorasi *mean systemic arterial pressure* (MAP) pada 65–70 mmHg merupakan target awal yang baik dalam mengupayakan perbaikan hemodinamik pasien dengan sepsis (Rekomendasi 1A).
- 42) Kelebihan cairan (*fluid overload*) harus dihindari pada pasien dengan peritonitis umum (Rekomendasi 1C).

5. Tata laksana antibiotik

a. Antibiotik empirik pada IIAK

a1. Prinsip umum

- 43) Antibiotik empirik intravena diberikan dalam waktu satu jam setelah IIAK terdeteksi. (Rekomendasi 2C).
- 44) Pemberian antibiotik empirik harus didasari studi epidemiologi di daerah tertentu, faktor risiko kegagalan tata laksana, derajat keparahan klinik dan sumber infeksi (Rekomendasi 1C).
- 45) Dalam menentukan jenis antibiotik yang diberikan sebagai terapi empirik, beberapa pertimbangan yang harus diperhatikan adalah mikroorganisme resisten, risiko toksisitas, fungsi organ, dan kendali biaya (Rekomendasi 2C)
- 46) Pemilihan jenis antibiotik ditentukan oleh beberapa hal, antara lain: a) derajat keparahan, faktor risiko pejamu, dan data lokal. Pemberian antibiotik sebelumnya diikuti oleh risiko tinggi berkembangnya *multidrug resistant organisms* (MDRO). Antibiotik berspektrum luas direkomendasikan pada pasien dengan syok septik, MDRO, dan pemberian antibiotik sebelumnya (Rekomendasi 1B).
- 47) Efektivitas pemberian antibiotik empirik harus dievaluasi dalam waktu 48–72 jam setelah inisiasi. Bila pada kesempatan awal diberikan antibiotik berspektrum luas, diperlukan penyesuaian antibiotik ke jenis antibiotik berspektrum sempit berdasarkan hasil biakan (Rekomendasi 2B).
- 48) Pemberian antibiotik harus sesuai dengan formularium nasional (Rekomendasi 1C).

a2. Pemilihan antibiotik empirik pada IIAK

a2.1. Pendekatan umum

- 49) Lakukan evaluasi terhadap kemungkinan risiko pasien terinfeksi *Enterococcus spp.*, MRSA, Gram–negatif resisten, dan *Candida spp.* (Rekomendasi 2B).
- 50) Berikan antibiotik berspektrum lebih luas sebagai terapi empirik awal pada pasien tergolong risiko tinggi. Pertimbangkan untuk memberikan antibiotik tambahan sebagai terapi empirik pada pasien yang diduga kuat terinfeksi

oleh *Enterococcus spp.*, MRSA, Gram–negatif resisten, dan *Candida spp.* (Rekomendasi 2B).

a2.2 Antibiotik empirik untuk IIAK

- 51) Antibiotik golongan *aminoglycoside* diberikan sebagai lini pertama untuk terapi empirik namun dengan pertimbangan efek nefrotoksik dan tidak diberikan secara rutin, melainkan berdasarkan indikasi (Rekomendasi 1C).
- 52) *Meropenem* diberikan sebagai terapi empirik pada pasien berisiko tinggi (Rekomendasi 1A).
- 53) *Ertapenem* diberikan sebagai terapi empirik pada risiko rendah (Rekomendasi 1A).
- 54) *Doripenem* diberikan sebagai terapi empirik pada pasien berisiko tinggi (Rekomendasi 2C).
- 55) Pemberian *imipenem–cilastatin* diberikan sebagai terapi empirik pada pasien berisiko tinggi (Rekomendasi 2C).
- 56) Jangan memberikan *tigecycline* untuk terapi empirik secara umum (Rekomendasi 1B).
- 57) Pertimbangkan pemberian *tigecycline* pada pasien dewasa dengan infeksi yang disebabkan patogen resisten terhadap satu komponen dari antibiotik kombinasi yang diberikan, bila antibiotik lain tidak menunjukkan kesesuaian (Rekomendasi 2B).

b. Antibiotik definitif pada IIAK

- 58) Faktor yang berperan utama dalam pemilihan antibiotik yang akan diberikan pada pasien kritis terdiri dari tiga hal: 1) derajat keparahan penyakit, 2) lingkungan lokal, dan 3) faktor risiko pejamu. Pemberian antibiotik sebelumnya diikuti oleh berkembangnya *multidrug resistant organisms* (MDRO). Antibiotik berspektrum luas, termasuk terapi kombinasi berbagai jenis antibiotik direkomendasikan pada pasien dengan syok septik, MDRO, dan riwayat pemberian antibiotik sebelumnya (Rekomendasi 1B).
- 59) Durasi pemberian antibiotik pada pasien kritis didasari evaluasi bersama tim multidisipliner (Rekomendasi 1B).
- 60) Pada pasien dengan IIA tergolong tidak berat disertai tindakan *source control* adekuat, direkomendasikan pemberian antibiotik jangka pendek (3–5 hari) (Rekomendasi 1A).
- 61) Pada IIANK seperti apendisitis akut dan kolesistitis akut, pemberian antibiotik pascabedah tidak diperlukan (Rekomendasi 1A).
- 62) Pada pasien dengan IIAK persisten, keputusan untuk melanjutkan, merubah jenis antibiotik/pola pemberian, atau menghentikan pemberian antibiotik ditetapkan berdasarkan temuan klinik dan laboratorik (Rekomendasi 1A).

c. Antibiotik per oral

- 63) Pemberian antibiotik oral secara selektif dengan bioavailabilitas sebagai pengganti antibiotik intravena pada pasien dengan fungsi gastrointestinal

sudah kembali adekuat. Pemberian antibiotik jangka pendek untuk memenuhi kebutuhan pemberian antibiotik tidak melebihi waktu yang direkomendasikan (Rekomendasi 1B).

d. Antibiotik untuk IIAK yang disebabkan mikroorganisme anaerob

- 64) Infeksi oleh mikroorganisme anaerob menjadi suatu hal yang lazim sebagai konsekuensi logis dari pemberian antibiotik dosis tinggi dalam waktu lama yang ditujukan untuk eradikasi mikroorganisme aerob (Rekomendasi 1B).
- 65) *Metronidazole* merupakan pilihan pertama untuk mengatasi infeksi oleh mikroorganisme anaerob (Rekomendasi 2C).
- 66) Pemberian *metronidazole* sebagai pilihan anti-anaerob sebagai terapi empirik kombinasi (Rekomendasi 1B).
- 67) Jangan memberikan *clindamycin* sebagai suatu anti-anaerob dalam bentuk kombinasi untuk terapi empirik, kecuali *metronidazole* tidak dimungkinkan (Rekomendasi 2B).

6. IIAK akibat jamur

- 68) Pada pemeriksaan biakan spesimen intraabdominal selalu dimintakan biakan untuk jamur, khususnya *Candida spp.* (Rekomendasi 2A).
- 69) Dijumpainya *Candida spp.* Pada spesimen intraperitoneum menunjukkan prognosis buruk (Rekomendasi 1C).
- 70) Spesimen yang diperoleh dari pipa drainase tidak memiliki nilai diagnostik selain untuk menentukan adanya kolonisasi (Rekomendasi 2C).
- 71) Pemberian antijamur sistemik dipertimbangkan bila didapatkan spesimen intraperitoneum adekuat (diperoleh pada saat pembedahan atau melalui drainase eksternal 24 jam) menunjukkan *Candida*, tanpa memperhatikan konsentrasinya maupun pertumbuhan bakteri (Rekomendasi 2A).
- 72) Pemberian antijamur sebagai terapi empirik tidak direkomendasikan secara rutin, namun pada pasien IIAK dengan faktor risiko yang terdokumentasi, yaitu IIAK-RS, infeksi pada pasien dengan riwayat operasi sebelumnya, kebocoran anastomosis, pankreatitis nekrotikans dan kegagalan terapi antibiotik (Rekomendasi 2C).
- 73) Antijamur tidak diberikan berdasarkan hasil biakan positif pada sampel yang diambil dari drain terutama drain yang ditempatkan lebih dari 24 jam (Rekomendasi TG).
- 74) Jangan memberikan antijamur secara rutin sebagai terapi empirik pada pasien berisiko tinggi (Rekomendasi 1B).
- 75) Pertimbangkan pemberian antijamur sebagai terapi empirik pada pasien kritis dengan infeksi yang bersumber pada saluran cerna bagian atas (Rekomendasi 2B).

6.1. Tata laksana IIAK akibat jamur: jenis antijamur, dan *timing* pemberian

- 76) Jangan memberikan *amphotericin B* atau formulasi dalam bentuk lipid secara rutin untuk terapi empirik atau terapi yang ditujukan dalam tata laksana IIAK akibat *Candida* (Rekomendasi 2B).
- 77) Pertimbangkan pemberian *fluconazole* untuk *preemptive* dan tata laksana infeksi oleh strain *Candida albicans* pada pasien yang tergolong non-kritis (Rekomendasi 2B).
- 78) Pertimbangkan pemberian *voriconazole* untuk terapi empirik atau terapi yang ditujukan dalam tata laksana infeksi oleh *strain Candida* yang tidak sensitif (Rekomendasi 2B).
- 79) Pertimbangkan pemberian *echinocandin* (*anidulafungin* atau *micalfungin*) untuk terapi empirik atau tata laksana infeksi oleh *Candida spp.* tergolong kritis (Rekomendasi 1B).

7. Evaluasi keberhasilan

Faktor risiko kegagalan tata laksana

- 80) Dalam melakukan penilaian terhadap kegagalan tata laksana kasus dengan infeksi intraabdomen, beberapa faktor yang diperhitungkan antara lain adalah adanya sepsis atau syok septik, usia sangat muda atau sangat tua, kondisi komorbid, beratnya IIA, adekuasi *source control* awal, adanya mikroorganisme resisten atau oportunistik (Rekomendasi 1B).
- 81) Tindakan *source control* dan antibiotik inadkuat keduanya merupakan faktor yang dapat dimodifikasi pada pasien IIAK kritis yang ditatalaksana di ICU. Disfungsi organ yang dijumpai pada pasien IIAK kritis disertai luaran yang buruk (Rekomendasi 1B).
- 82) Pasien dengan dua faktor risiko, peritonitis difus, dan *source control* inadkuat (Rekomendasi 2B).
- 83) Pasien yang dirawat sekurangnya 48 jam dalam kurun waktu 90 hari terakhir, berada dalam perawatan *home-care* oleh perawat dalam kurun waktu 30 hari terakhir, mendapatkan terapi melalui jalur intravena, perawatan luka, atau *renal replacement therapy* dalam kurun waktu 30 hari terakhir; mendapatkan terapi antibiotik spektrum luas kurun waktu 90 hari terakhir, mengalami infeksi pascabedah, dan diketahui terinfeksi oleh patogen resisten dan berpotensi terinfeksi oleh mikroorganisme resisten atau oportunistik (Rekomendasi 2B).
- 84) Pasien dengan *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II ≥ 10 memiliki kegagalan tata laksana (Rekomendasi 1B).

Pendahuluan

Infeksi intraabdomen komplikata (selanjutnya disingkat IIAK, dalam bahasa Inggris dikenal dengan sebutan *complicated intraabdominal infection*, disingkat cIAI atau sebelumnya disebut sepsis intraabdomen (SIA, dalam bahasa Inggris di sebut *intraabdominal sepsis*, IA) hingga kini masih tetap merupakan masalah serius bagi para spesialis bedah, perawatan intensif dan disiplin ilmu terkait lainnya di berbagai negara termasuk di Indonesia, meski berbagai upaya perbaikan telah dilakukan di berbagai lini dalam pencegahan infeksi khususnya kewaspadaan universal sejalan dengan ketentuan akreditasi *Joint Commission International* yang diterapkan di seluruh rumah sakit di Indonesia,¹ tata laksana sepsis sesuai konsep *surviving sepsis campaign*^{2,3} serta penatagunaan antibiotik (*antibiotic stewardship*)⁴ dan tata laksana antibiotik rasional menurut Gyssens.^{5,6}

IIAK menjadi fokus perhatian para spesialis bedah yang berkecimpung di bidang emergensi sejak entitas ini diungkap pada tahun 1992.^{7,8} Masalah yang dikemukakan pada IIAK ini adalah tingginya mortalitas dikaitkan dengan beragamnya tata laksana.⁷ Tingginya mortalitas IIAK tidak hanya di Indonesia namun di berbagai belahan dunia dengan angka bervariasi yang berkisar antara 3–42%.⁹ Di Indonesia, meski data akurat mengenai angka mortalitas dan morbiditas secara keseluruhan sulit diperoleh, prevalensi kejadian IIAK di enam pusat layanan tersier (yaitu, RSUPN dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta, RSUP Fatmawati, Jakarta, RSUP dr Hasan Sadikin, Bandung, RSUP dr Sardjito, Yogyakarta, RSUP Adam Malik, Medan, dan RSUD dr Soetomo, Surabaya) pada pertengahan tahun 2017 adalah 10% dengan mortalitas 16,6%.^(7,8) Kendala mendapatkan data akurat prevalensi IIAK di Indonesia disebabkan IIAK sebagai suatu entitas klinik tidak dicantumkan dalam rekam medik karena bukan diagnosis suatu penyakit yang tercantum di *International Classification of Diseases (ICD)* ver.10,¹² namun sepsis^{13–15} yang bersumber di abdomen.

Untuk menurunkan angka mortalitas, meningkatkan keberhasilan tata laksana dan mendapatkan luaran yang baik, maka seyogyanya tata laksana IIAK yang sejalan dan merupakan bagian integral dari program pemberantasan sepsis. Hal ini dimungkinkan bila didapatkan kesamaan persepsi dan keseragaman tata laksana, untuk tujuan tersebut disusunlah suatu *clinical practice guidelines* (CPG, selanjutnya dalam *guideline* ini digunakan ‘CPG’ untuk menghindari pengertian berbeda bila diterjemahkan ke dalam Bahasa Indonesia) mengenai IIAK. CPG ditujukan untuk menyamakan persepsi dan memperkecil keberagaman (namun tidak untuk eradikasi total suatu keberagaman) dan merupakan bagian dari upaya peningkatan kualitas pelayanan yang akan menurunkan mortalitas (dan morbiditas) serta mengurangi resistensi antibiotik karena merupakan pedoman dalam menentukan panduan bagi para klinisi dalam tata laksana dalam koridor ilmiah (berbasis bukti tertinggi dan terkini), penyusunan protokol tata laksana dan

merupakan acuan bagi pembuat kebijakan. Untuk mencapai tujuan ini, CPG disusun mengikuti ketentuan *Institute of Medicine (IoM)*¹⁶ tentang konsep CPG modern dan harus diperbarui secara berkesinambungan.

Hingga tahun 2017 dijumpai dua publikasi perbaruan CPG mengenai IIAK.^{17,18} Meski demikian, beberapa CPG yang dihasilkan di negara maju tersebut sulit untuk diimplementasikan di Indonesia. Hal ini disebabkan masalah yang dihadapi di Indonesia berbeda karena perbedaan karakteristik dengan populasi di negara maju. Mayoritas kasus yang datang di keenam pusat layanan tersier di Indonesia memiliki variasi yang cukup tinggi namun memiliki kesamaan, yaitu kasus yang ditangani dalam kondisi lanjut dan dijumpai keterlambatan diagnosis dan tata laksana awal. Keterlambatan berasal dari aspek pasien (baik dengan alasan geografik, finansial, budaya/kepercayaan) maupun keterlambatan dari aspek medik/penyelenggara layanan primer/sekunder (termasuk keterlambatan diagnosis akibat keterbatasan sarana/prasarana). Selain perbedaan karakteristik populasi, berbagai faktor lain diutarakan dalam literatur berkontribusi sebagai faktor kendala dalam praktik berbasis bukti khususnya di beberapa negara berkembang antara lain¹⁹ 1) bukti yang dihasilkan oleh berbagai penelitian berkualitas tinggi (meta-analisis, *systematic review*) di tingkat nasional sangat minim. Hal ini terjadi karena dalam praktik selama ini data dalam rekam medik tidak disiapkan untuk tujuan riset; hal ini merupakan masalah nasional, 2) kelangkaan sumberdaya manusia yang memiliki kemampuan translasi pengetahuan 3) konflik kepentingan dalam penelitian, 4) fakta bahwa penelitian di bidang kedokteran atau kesehatan kerap dianggap sebagai komponen akhir dari strategi proses pengembangan, dan 5) kendala implementasi kebijakan berbasis bukti. Hal lain yang menjadi kendala dalam penyusunan CPG beberapa faktor yang menjadi karakteristik bedah yang berbeda dengan karakteristik medis. Dalam *evidence-based medicine* (EBM), bukti yang memiliki tingkat tertinggi (*level of evidence* I, LOE 1) dengan rekomendasi A menghasilkan standar (memiliki konsekuensi bila tidak dilaksanakan) diperoleh berdasarkan penelitian meta-analisis dan *systematic review* dengan desain *randomized control trial* (RCT). Sementara di bidang bedah, hingga tahun 2012 tidak pernah ditemukan penelitian dengan tingkat bukti 1–2 berdasarkan prinsip EBM (karena tidak dimungkinkan melakukan randomisasi kasus/teknik bedah terkait dengan isu etik). Oleh karenanya, dalam penerapan praktik bedah berbasis bukti (*evidence-based surgery*, EBS), rekomendasi pada CPG umumnya disusun berdasarkan bukti terbaik yang didominasi oleh penelitian dengan tingkat 2–3.²⁰

Dalam upaya peningkatan kualitas pelayanan bedah khususnya dalam tata laksana IIAK di Indonesia diperlukan suatu CPG yang sesuai kondisi spesifik Indonesia. Tujuannya jelas agar didapatkan kesamaan persepsi mengenai pemeriksaan dan tata laksana berbasis bukti yang spesifik karakteristik Indonesia yang selanjutnya berperan sebagai acuan kualitas pelayanan bedah di Indonesia. Kualitas pelayanan bedah yang diselenggarakan di Indonesia ini tidak mungkin dinilai berdasarkan

parameter yang ditetapkan di negara maju/berkembang. Bila CPG yang spesifik Indonesia ini telah tersusun, maka kualitas pelayanan yang diberikan ditentukan dengan CPG ini sebagai acuan. Hal ini penting, karena kematian (pada kasus–sulit yang umum dijumpai di Indonesia) sebagai luaran pelayanan bukan berarti kualitas pelayanan tidak baik; sebaliknya, pelayanan yang selama ini dianggap baik namun tidak didasari pada bukti apalagi berakhir dengan kegagalan tata laksana merupakan pelayanan dengan kualitas yang buruk.

Dalam Pedoman Penyusunan Standar Pelayanan Kedokteran yang diterbitkan oleh Konsorsium Upaya Kesehatan Direktorat Jendral Bina Upaya Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014, format CPG disebut sebagai Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK).²¹

Metode

Penyusunan CPG dimulai dari penentuan ruang lingkup dan pertanyaan kunci oleh peserta panel yang terdiri dari anggota. Hal ini dicapai dalam dua pertemuan di awal 2017. Ruang lingkup pada CPG ini adalah infeksi intraabdomen komplikata (IIAK) pada dewasa. Pertanyaan kunci pada penyusunan CPG merupakan hal–hal yang menjadi pertanyaan dalam praktik di lapangan:

- 1) Infeksi intraabdomen komplikata (IIAK):
 - a. Apakah definisi IIAK?
 - b. Bagaimana klasifikasi IIAK?
 - c. Bagaimana patofisiologi IIAK?
 - d. Apakah etiologi IIAK?
 - e. Apakah komplikasi IIAK?
- 2) Bagaimana deteksi IIAK secara klinis, laboratorik, dan pencitraan?
 - a. Parameter klinik apa yang memberi petunjuk adanya IIAK?
 - b. Parameter laboratorik apa yang memberi petunjuk adanya IIAK?
 - c. Parameter pencitraan apa yang memberi petunjuk adanya IIAK?
 - d. Apakah ada sistem skoring yang secara praktis dapat digunakan sebagai pedoman dalam menegakkan diagnosis maupun melakukan evaluasi tata laksana IIAK?
- 3) Apakah ada faktor prognostik yang secara praktis dapat digunakan sebagai pedoman dalam tata laksana IIAK?
- 4) Bagaimana prinsip tata laksana IIAK?
 - a. Tata laksana bedah
 - b. Tata laksana preoperatif
- 5) Bagaimana prinsip, indikasi dan *timing* pemberian antibiotik pada IIAK?
 - a. Antibiotik empirik apa yang diberikan pada kesempatan pertama?
 - b. Antibiotik apa yang diberikan sebagai terapi definitif pada IIAK?

- c. Bagaimana dengan pemberian antibiotik untuk mikroorganisme anaerob di Indonesia?
- 6) Bagaimana dengan IIAK akibat jamur dan tata laksana antijamur di Indonesia?
- 7) Bagaimana evaluasi keberhasilan tata laksana IIAK?

Pertanyaan tersebut diajukan pada kondisi berbeda, yaitu di rumah sakit dengan sarana dan prasarana terbatas (pusat layanan sekunder) dan di rumah sakit rujukan (pusat layanan tersier). Dalam menjawab beberapa pertanyaan di atas mungkin akan didapatkan lebih dari satu pernyataan atau rekomendasi. Langkah berikutnya adalah melakukan adaptasi sebagaimana diuraikan berikut.

Adaptasi

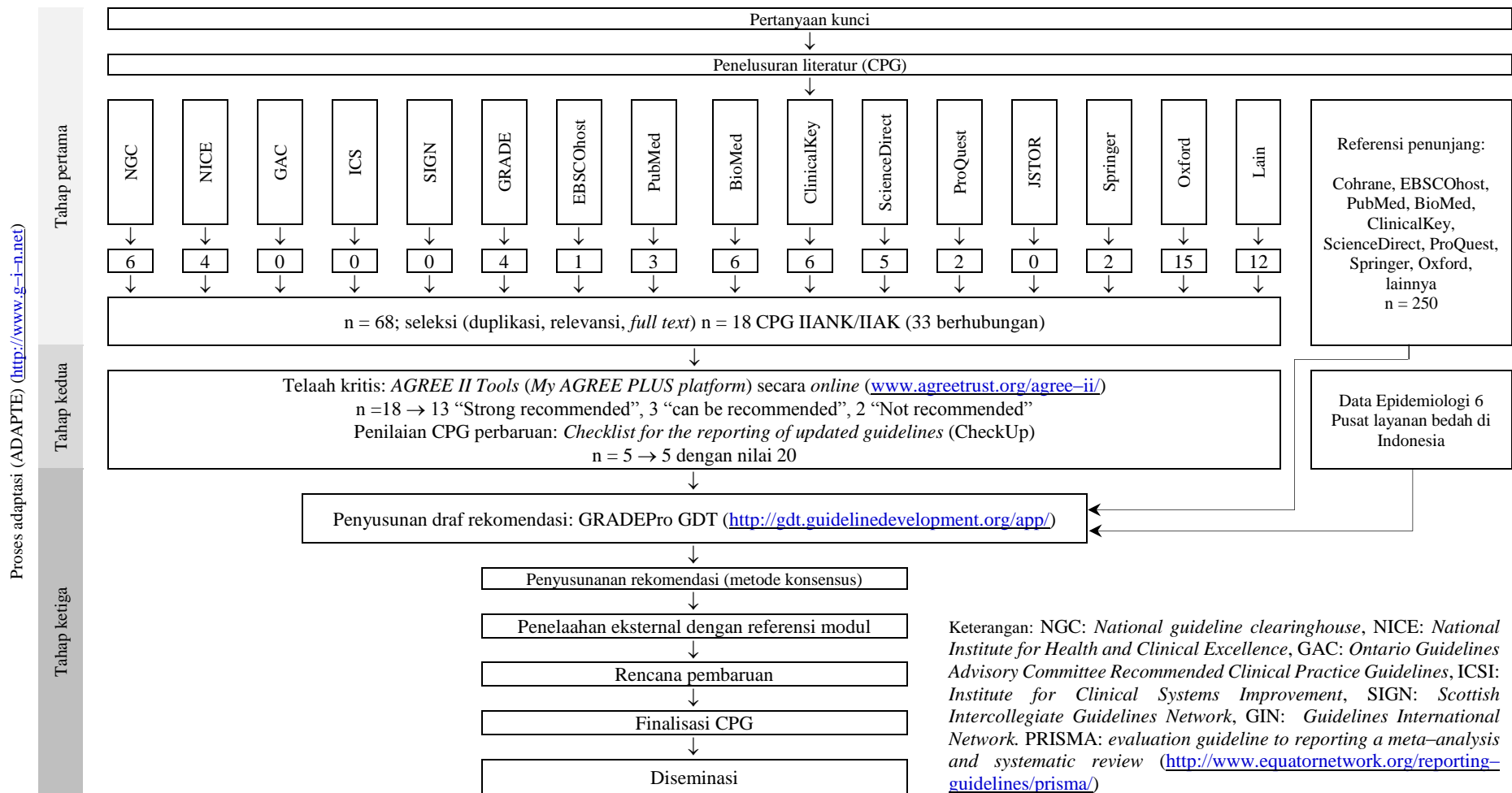
Sejak awal disadari bahwa untuk menyusun suatu CPG *de novo*²² berdasarkan bukti sendiri akan dihadapkan pada kendala berupa ketersediaan data dan bukti berkualitas baik di Indonesia, yang merupakan hal umum dijumpai di negara berkembang terutama di Asia.^{23,24} Oleh karenanya, penyusunan CPG dilakukan melalui adaptasi beberapa CPG IIAK yang ada. Adaptasi dilakukan melalui beberapa langkah sebagaimana direkomendasikan dalam *ADAPTE Resource Toolkit for Guideline Adaptation version 2.0*,²⁵ yang terdiri dari tiga tahap yaitu fase persiapan, fase adaptasi, dan fase final (bagan 1 di halaman 7).

Fase pertama termasuk langkah awal yang diuraikan pada paragraf sebelumnya, yaitu menentukan ruang lingkup dan merumuskan pertanyaan klinik dilanjutkan penelusuran CPG mengenai IIAK di beberapa situs *database* untuk *guideline*, antara lain *National Guideline Clearinghouse* (NGC), *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), *Ontario Guidelines Advisory Committee* (GAC), *Recommended Clinical Practice Guidelines*, *Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) dan *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN,). Selain situs *database* untuk *guideline* tersebut, ditelusuri pula beberapa *database* literatur elektronik, antara lain PubMed, EBSCOhost, ScienceDirect, ClinicalKey, JSTOR, ProQuest, Springer dan Oxford. Penelusuran dilakukan menggunakan kata kunci dalam Bahasa Inggris yaitu “clinical practice guideline” OR “CPG” OR “guidelines” OR “consensus” AND “intraabdominal infection” OR “IAIs” AND “complicated intraabdominal infection” OR “cIAIs”, serta “full text”. Sebagai tambahan, selain CPG, juga ditelusuri artikel pendukung terkait; terdiri dari meta-analisis, *systematic review* dan studi lainnya menggunakan kata kunci yang sama di *Cochrane library* dan beberapa situs yang disebutkan sebelumnya. Setelah CPG berhasil diidentifikasi, dilakukan seleksi terhadap adanya duplikasi, kesesuaian inklusi dan keberadaan artikel lengkap (*full text*).

Pada fase kedua, dilakukan telaah kritis^{26–28} menggunakan perangkat AGREE II *Critical appraisal tools*, yaitu AGREE II Tools (My AGREE PLUS platform) secara *online*. *Tools* ini melakukan penilaian terhadap 23 *item* (dengan skor 1 hingga 7 untuk masing–masing *item*) yang terbagi dalam 6 *domain*, yaitu lingkup dan tujuan, keterlibatan pemangku kepentingan, sistematika penyusunan, kejelasan presentasi, kemampuan pelaksanaan, dan kebebasan editorial. Kualitas keseluruhan dari CPG ini dianalisis dan beberapa CPG yang memiliki peringkat tertinggi di kelompokkan dalam tabel. Kualitas dimaksud adalah struktur yang mengacu pada format dan kandungan isi CPG berdasarkan azas kekinian. Penilaian dilakukan oleh beberapa anggota panel secara independen. Hasil telaah kritis ini berupa kumulasi skor penilaian yang menempatkan suatu CPG berada di antara tiga kategori, yaitu 1) *strong recommended*, 2) *can be recommended* dan 3) *not recommended*. Semakin besar angka capaian, semakin besar potensi mendapatkan nilai yang menunjukkan kategori *strong*. Khusus untuk CPG yang merupakan perbaruan dari CPG sebelumnya, dilakukan penilaian lebih lanjut menggunakan *tools* khusus untuk perbaruan, yaitu *Checklist for the Reporting of Updated Guidelines (CheckUp)*.²⁹ Terdapat 16 *item* yang dinilai dengan skor 1–4 untuk masing–masing *item*. Nilai skor terbaik adalah 16.²⁹

Pada penelusuran literatur, dijumpai 68 *guidelines* dengan *full text* dari beberapa sumber yang dapat diunduh. Pada proses seleksi, dijumpai 33 berupa CPG berhubungan dengan infeksi intraabdomen dan 18 diantaranya berupa CPG yang secara khusus membahas IAIs dan cIAIs. Selanjutnya delapanbelas CPG yang disebutkan terakhir ditelaah menggunakan AGREE II *tools* dan didapatkan 13 CPG tergolong *strong recommended*, 3 tergolong *can be recommended* dan 2 *not recommended*. Tahap berikutnya adalah melakukan penilaian terhadap proses pembaruan menggunakan CheckUp. Pada penilaian lima CPG yang merupakan perbaruan, didapatkan kelimanya memiliki nilai sama.³⁰ Langkah selanjutnya adalah menentukan CPG yang berstatus ‘*strong recommended*’, terbaru, dengan memerhatikan aspek waktu; dalam hal ini dua CPG terbaru pada tahun 2017.

Pada fase ketiga, beberapa pertanyaan kunci yang diajukan pada awal penyusunan CPG tersebut dicari jawabannya pada kedua CPG terpilih, dengan pertimbangan pada data karakteristik kasus di Indonesia.¹⁰ Draf dikaji oleh setiap anggota melalui komunikasi elektronik. Jawaban pertanyaan yang sesuai diadaptasi sebagai rekomendasi. Rekomendasi disusun berdasarkan hirarki bukti yang digunakan oleh Guyatt dkk pada GRADE^{31,32} (tabel 1–3 halaman 10–11) dengan mempertimbangkan perubahan deskriptor (2012 dan 2016), kesesuaian dengan karakteristik di Indonesia, manfaat dan risiko, serta kendali biaya.³³



Bagan 1. Proses adaptasi CPG menurut ADAPTE dimulai tahap I (fase persiapan/*setup*) dilengkapi proses penelusuran literatur mengenai *guideline* sebagaimana tertera pada kotak atas dilanjutkan penelusuran literatur pendukung pada berbagai situs *database*. Pada tahap II dilakukan telaah kritis menggunakan *AGREE II tools* dan *CheckUp* untuk perbaruan. Tahap III merupakan tahap terakhir terdiri dari penyusunan rekomendasi berdasarkan CPG terbaik yang disesuaikan dengan karakteristik Indonesia. Pada finalisasi dilakukan peninjauan eksternal, dilanjutkan diseminasi.

Pada penyusunan rekomendasi dimanfaatkan sarana *tools* penyusunan CPG secara *online* yaitu GRADEPro GDT di situs GRADE. Sesuai metode GRADE, beberapa faktor menjadi pertimbangan dalam menentukan kualitas bukti, antara lain:³²

- 1) Metodologi mendasar.
 - a. Tinggi: *randomized control trials* (RCT).
 - b. Sedang: RCT dengan *grading* rendah atau suatu studi observasional dengan *grading tinggi*.
 - c. Rendah: studi observasional dengan RCT.
 - d. Sangat rendah: studi dengan kontrol atau pendapat pakar atau bukti lainnya.
- 2) Beberapa faktor yang diketahui meningkatkan kekuatan suatu bukti.
 - a. Besaran efek yang tinggi (bukti langsung, risiko relatif >2 tanpa faktor perancu).
 - b. Besaran efek yang sangat tinggi dengan risiko relatif >5 tanpa adanya keraguan mengenai validitas (dua tingkat).
 - c. *Dose-response gradient*.
- 3) Beberapa faktor yang diketahui menurunkan kekuatan suatu bukti
 - a. Metodologi dari suatu RCTs menunjukkan bias.
 - b. Inkonsistensi hasil, termasuk masalah dalam *subgroup analysis*
 - c. Bukti tidak langsung (perbedaan populasi, intervensi, *control*, luaran, komparasi).
 - d. Impresi hasil.
 - e. Bias pada laporan.

Rekomendasi yang tidak sesuai dengan kondisi di Indonesia tidak diadaptasi melainkan mengacu pada data di Indonesia. Penetapan rekomendasi oleh kelompok kerja dilakukan menurut metode konsensus.

Setelah rekomendasi tersusun, maka fase terakhir yaitu finalisasi diawali oleh penyusunan laporan sesuai format GRADE. Laporan ini selanjutnya ditelaah secara eksternal oleh perhimpunan spesialis bedah digestif Indonesia (IKABDI). Setelah beberapa penyempurnaan pascaproedur penelaahan, dimintakan izin untuk adaptasi pada tim penyusun CPG yang diadopsi, yaitu *recommendations by the 2016 WSES Consensus Conference* dan *a revised CPG of the Surgical Site Infection Society 2017* untuk selanjutnya dilakukan diseminasi dalam bentuk format tercetak (bahasa Indonesia) dan manuskrip publikasi (bahasa Inggris).

Implementasi

CPG ini akan diajukan sebagai PNPk ke Dirjen Bina Upaya Kesehatan Departemen Kesehatan RI. Implementasi di lapangan diwujudkan dalam penyusunan panduan praktik klinik (PPK), *clinical pathway CP*, prosedur tata laksana dan algoritme di masing-masing rumah sakit.

Evaluasi dan audit

CPG ini akan dievaluasi dan diaudit selama dua tahun setelah diseminasi oleh IKABDI.

Rencana perbaruan

CPG ini akan diperbarui selambatnya dalam waktu empat tahun setelah diseminasi.

Kelebihan dan keterbatasan

CPG ini merupakan adaptasi dari dua CPG yang mendapat penilaian terbaik setelah suatu telaah kritis dan penilaian proses pembaruan yang kemudian digabungkan dan mengakomodasi data yang dihadirkan dari penelitian nasional; hal ini merupakan kelebihan CPG ini dibandingkan dua CPG terbaik tersebut, untuk tingkat nasional.

Sebagaimana disampaikan di pendahuluan, tidak ada data penelitian nasional yang merupakan penelitian dengan tingkat bukti tertinggi, sehingga mengadaptasi penelitian di negara maju dan sudah terangkum dalam beberapa pernyataan; hal ini merupakan keterbatasan dari CPG ini.

Tabel 1. Kelas rekomendasi GRADE berdasarkan hirarki dari Guyatt dkk.³²

Rekomendasi		Manfaat/Risiko	Kualitas bukti pendukung	Implikasi
2012	2016			
1A	Rekomendasi kuat didukung bukti berkualitas tinggi	Manfaat jelas mengungguli risiko	RCT tanpa limitasi penting atau tersamarkan oleh hasil yang diperoleh dari suatu studi observasional	Direkomendasi kuat untuk semua pasien pada kondisi apapun tanpa pengecualian
1B	Rekomendasi kuat didukung bukti berkualitas moderat	Manfaat jelas mengungguli risiko	RCT dengan limitasi penting (inkonsistensi hasil, <i>flaw</i> metodologi, konklusi yang tidak tepat) atau hasil eksepsional yang diperoleh dari suatu studi observasional	Direkomendasi kuat untuk semua pasien pada kondisi apapun tanpa pengecualian
1C	Rekomendasi kuat didukung bukti berkualitas rendah dan /atau sangat rendah	Manfaat jelas mengungguli risiko	Studi observasional atau serial kasus	Direkomendasi kuat namun mungkin akan berubah bila dijumpai bukti dengan kualitas lebih baik
2A	Rekomendasi lemah didukung bukti berkualitas tinggi	Manfaat dan risiko seimbang	RCT tanpa limitasi penting atau tersamarkan oleh hasil yang diperoleh dari suatu studi observasional	Rekomendasi lemah Hasil terbaik tergantung individu, kondisi atau nilai-nilai sosial tertentu
2B	Rekomendasi lemah didukung bukti berkualitas moderat	Manfaat dan risiko seimbang	RCT dengan limitasi penting (inkonsistensi hasil, metodologi yang bersifat <i>flaw</i> , konklusi yang tidak tepat) atau hasil eksepsional yang diperoleh dari suatu studi observasional	Rekomendasi lemah Hasil terbaik tergantung individu, kondisi atau nilai-nilai sosial tertentu
2C	Rekomendasi lemah didukung bukti berkualitas rendah dan /atau sangat rendah	Tidak ada kepastian antara manfaat dan risiko	Studi observasional atau serial kasus	Rekomendasi sangat lemah. Alternatif lain mungkin menunjukkan hasil lebih baik
TG	Rekomendasi tidak masuk dalam <i>grade</i>	Tidak ada kepastian antara manfaat dan risiko	Hanya didasari pernyataan <i>best practice</i> *	Rekomendasi sangat lemah. Alternatif lain mungkin menunjukkan hasil lebih baik

Keterangan: TG tidak termasuk dalam *grade*

*Kriteria untuk pernyataan mengenai *best practice*:³⁴ 1) Apakah pernyataan tersebut jelas dan mampu laksana? 2) Apakah pesan tersebut diperlukan? 3) Apakah jelas manfaatnya lebih baik dibandingkan risikonya? 4) Apakah bukti yang ada sulit ditelusuri, dikumpulkan dan disimpulkan? 5) Apakah rasionalisasinya jelas? 6) Apakah tidak sebaiknya dikategorikan dalam format formal GRADE? GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*.

Tabel 2. Faktor–faktor yang menentukan kuatnya rekomendasi.³²

Pertimbangan	Proses rekomendasi
Bukti tinggi dan moderat (<i>adakah bukti berkualitas tinggi atau moderat?</i>)	Semakin tinggi bukti maka rekomendasi semakin kuat
Kepastian mengenai keseimbangan antara manfaat dan risiko (<i>adakah kepastian?</i>)	Semakin besar perbedaan antara konsekuensi yang diharapkan dan tidak diharapkan serta adanya kepastian mengenai perbedaan tersebut maka rekomendasi semakin kuat
Kepastian mengenai kesamaan nilai (<i>adakah kepastian mengenai kesamaan nilai?</i>)	Semakin besar kepastian atau kesamaan nilai maka rekomendasi semakin kuat
Implikasi sumberdaya (<i>adakah sumberdaya yang layak dapat diharapkan memberi manfaat?</i>)	Semakin rendah biaya suatu intervensi dan semakin rendah sumberdaya yang digunakan maka rekomendasi semakin kuat

Tabel 3. Implikasi dari kekuatan rekomendasi

Pasien	Mayoritas pasien dengan kondisi yang sama menginginkan penerapan rekomendasi, sebagian kecil tidak menginginkannya	Sebagian pasien dengan kondisi yang sama penerapan rekomendasi, sebagian besar tidak menginginkannya
Spesialis bedah	<ul style="list-style-type: none"> – Sebagian individu menerima rekomendasi. – Penerapan rekomendasi dapat digunakan sebagai indikator kualitas pelayanan. – Dalam pengambilan keputusan yang konsisten dengan nilai dan rujukannya, seorang individu tidak memerlukan bantuan formal. 	<p>Metode lain tampaknya lebih sesuai untuk kasus berbeda, dan tata laksana harus disesuaikan dengan individu tergantung kondisi pasien, norma–norma budaya dan rujukan lainnya (misal, sosio–ekonomi)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pembuat kebijakan akan membutuhkan debat yang penting serta melibatkan banyak pemangku kepentingan.
Penyelenggara pelayanan	Rekomendasi dapat diadaptasi sebagai penyusunan kebijakan dalam banyak kesempatan, termasuk untuk kegunaan indikator performa.	<ul style="list-style-type: none"> – Kebijakan yang disusun tampaknya berbeda di setiap daerah. – Indikator performa akan terfokus pada pertimbangan yang ditetapkan tata laksana.

Pernyataan dan Rekomendasi

1. Infeksi intraabdomen komplikata

a. Definisi

- 1) Infeksi intraabdomen (IIA) adalah suatu infeksi di rongga abdomen yang memiliki spektrum dengan rentang luas menyangkut kondisi klinik, luasnya kerusakan anatomik, mikroorganisme yang terlibat, faktor risiko dan tata laksana (Rekomendasi 1C).

Rasional

Infeksi intraabdomen (disingkat IIA, *intraabdominal infections*, disingkat IAI) merupakan respon inflamasi organ intraabdomen akibat infeksi mikroorganisme yang mencakup suatu spektrum dengan rentang luas,³⁵⁻³⁷ mulai dari proses purulensi terlokalisir hingga peritonitis fekal.³⁸ Masalah utama tidak hanya terletak pada patogenitas mikroorganisme semata, namun dipengaruhi oleh kondisi pejamu dan tindakan yang dilakukan.³⁹

b. Klasifikasi

- 2) IIA diklasifikasikan secara klinis dan jenis layanan kesehatan. Secara klinis dibedakan menjadi infeksi intraabdomen non-komplikata (IIANK) dan infeksi intraabdomen komplikata (IIAK), sedangkan dalam perspektif jenis layanan kesehatan dibedakan menjadi infeksi yang berhubungan dengan komunitas dan infeksi yang berhubungan dengan layanan di rumah sakit (Rekomendasi 1C).
- 3) IIAK yang terdokumentasi di Indonesia tergolong risiko tinggi (Rekomendasi TG).

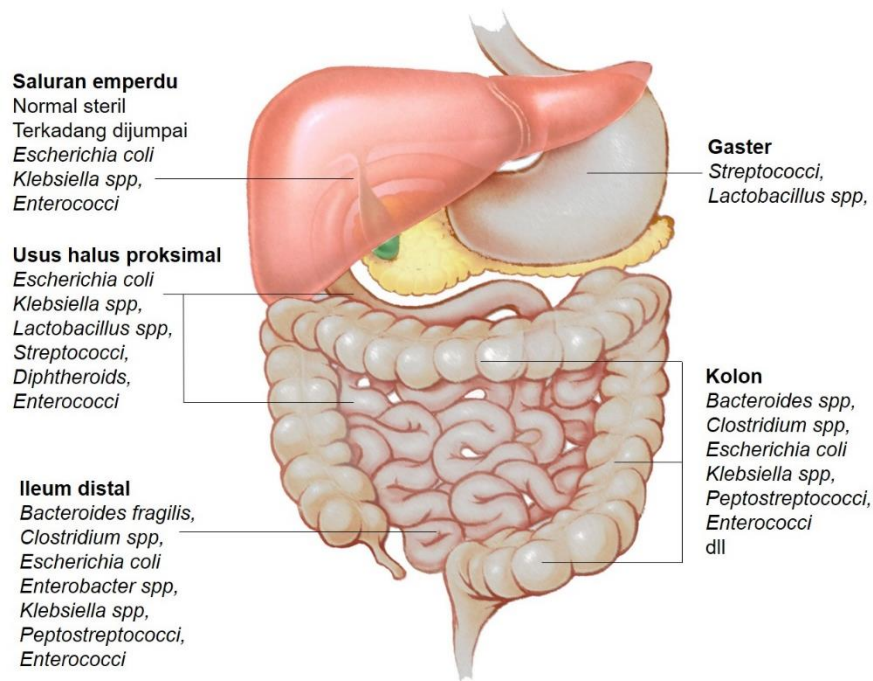
Rasional

Dalam perspektif klinis, IIA dibedakan menjadi dua jenis yaitu IIA non-komplikata (disingkat IIANK) dan IIA komplikata (disingkat IIAK).³⁷ Konsep ini telah diterima sejak 2009 dan digunakan hingga saat ini. Pada IIANK, proses infeksi terbatas pada satu organ tertentu, integritas struktur anatomik organ terkena masih tetap terpelihara. Termasuk dalam kategori ini antara lain adalah kolesistitis, apendisitis, divertikulitis, kolangitis, pankreatitis, salpingitis, dll., dengan atau tanpa penyulit peritonitis; tanpa perforasi.³⁷ Pada IIAK, dijumpai disrupsi integritas struktur anatomik organ (berongga) bersangkutan sehingga proses infeksi meluas ke luar organ tersebut yang menyebabkan peritonitis, baik lokal maupun difus.^{36,37,40}

Peritonitis

Terminologi ini menjelaskan proses inflamasi pada peritoneum oleh berbagai sebab; infeksi maupun non infeksi. Dalam penjelasan infeksi intraabdomen, peritonitis timbul sebagai respon terhadap mikroorganisme penyebab (bakteri, fungi) atau toksin yang diproduksi oleh mikroorganisme tersebut. Kondisi ini dianggap identik dengan sepsis yang berlokasi di rongga abdomen (oleh karenanya kerap disebut: sepsis intraabdomen).³⁷ Peritonitis diklasifikasikan sebagai berikut.

Peritonitis primer. Merupakan peritonitis bakterial difus tanpa perforasi.³⁷ Dikenal juga dengan sebutan peritonitis bakterial spontan yang diduga kuat sebagai akibat translokasi bakteri melintas dinding usus yang utuh.³⁹⁻⁴¹ Deitch menghadirkan bukti, bahwa insiden translokasi sebesar 67%, didasari temuan mikroorganisme yang sama dengan mikroorganisme di saluran cerna.^{42,43} Weigelt menghadirkan data pola mikroflora usus berdasarkan temuan pada studinya (gambar 1).⁴⁴ Hal yang perlu dijadikan catatan adalah, disamping translokasi bakteri terdapat beberapa faktor lain yang berperan dalam perkembangan sepsis pada satu individu.⁴⁵ Peritonitis primer yang banyak dijumpai di Indonesia adalah peritonitis yang disebabkan infeksi oleh *mycobacterium tuberculosis*; menimbulkan masalah pelik di klinik.



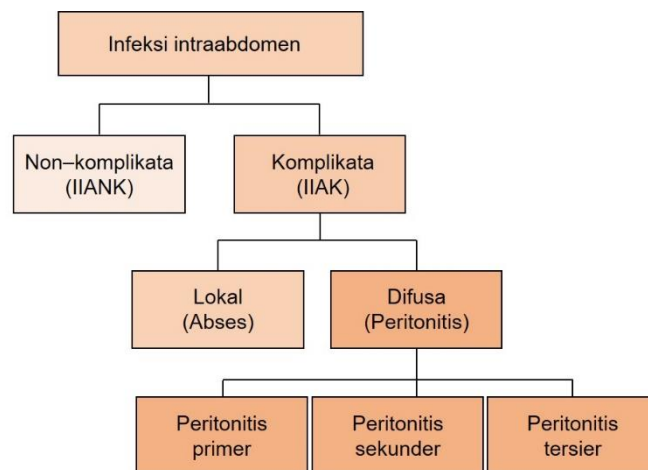
Gambar 1. Flora normal pada saluran gastrointestinal. Dimodifikasi dari Weigelt.⁴⁴

Peritonitis sekunder. Dalam perspektif infeksi, peritonitis dapat berupa peritonitis lokal atau peritonitis difus yang berasal dari defek pada dinding organ (berongga) intraabdomen.

- a) Peritonitis lokal umumnya secara anatomik terbatas di dalam suatu rongga yang disebut abses intraabdomen (AIA). AIA dibedakan berdasarkan 1) lokasi yaitu abses intraperitoneum (misal: subfrenal, subhepatik, *retrocavity of the epiploon* atau gastro-splanik dan pankreatiko-splanik), pelvikum, parakolika, mesenterika; abses retroperitoneum, dan abses parenkim: hepatic, splanik, pankreatik, renal. 2) atau jumlahnya (abses soliter, atau multipel di satu atau beberapa lokasi).³⁷
- b) Peritonitis difus dijumpai dalam beberapa bentuk, yaitu: (1) Peritonitis akut pada respon inflamasi akut diikuti perforasi organ endoabdomen sebagaimana dijumpai pada iskemia usus dan peritonitis pelvikum; (2) Peritonitis pascabedah akibat dehisiensi jahitan anastomosis maupun puntung usus, perforasi iatrogenik dan devaskularisasi; dan (3) Peritonitis pascatrauma pada trauma abdomen tertutup maupun terbuka.³⁷

Peritonitis sekunder sebagai akibat langsung dari perforasi suatu organ berongga dapat pula bersifat steril; misalnya pada perforasi ulkus gastroduodenum yang bersifat kimiawi.¹⁷

Peritonitis tersier. Merupakan peritonitis primer atau sekunder yang berkelanjutan, baik bersifat persisten atau rekuren yang terjadi sekurangnya dalam waktu 48 jam setelah ditatalaksana secara tepat menerapkan modalitas bedah dan pemberian antibiotik; sesuai konsensus forum sepsis 2005.^{40,44,46} Peritonitis tersier kerap dijumpai pada kasus dengan infeksi mikroorganisme resisten,⁴⁷⁻⁴⁹ faktor komorbid, mereka yang disertai kelemahan fungsi imun, dirawat di rumah sakit dalam waktu berkepanjangan.^{44,50} Peritonitis tersier dihadapkan pada prognosis lebih buruk dibandingkan peritonitis sekunder.^{51,52}



Gambar 1. Klasifikasi infeksi intraabdomen. Keduanya (IIANK/IIAK) dapat terjadi di komunitas maupun di rumah sakit (IIAK-kom atau IIAK-RS).

Dalam perspektif penyelenggaraan pelayanan kesehatan, IIA dibedakan menjadi dua jenis. Pertama, IIA yang didapat di rumah sakit/sarana pelayanan kesehatan

(disingkat IIA–RS, *healthcare-associated intra-abdominal infections*, disingkat HA–IAI)⁵³ yang dihadapkan pada prognosis lebih buruk,^{51,52} terkait mikroorganisme penyebab.^{47–49} Kedua, infeksi yang didapat di komunitas (disingkat IIA–kom, *community-acquired intra-abdominal infections*, disingkat CA–IAI).^{35,39,54–57} Hingga saat ini di Indonesia belum ada data mengenai angka kejadian yang dibedakan dalam kategori IIA–kom dan IIA–RS.

c. Patofisiologi

- 4) Infeksi intraabdomen komplikata terjadi sebagai konsekuensi adanya defek (disrupsi integritas) struktur organ bersangkutan menyebabkan mikroorganisme komensal di organ intraabdomen berongga mengontaminasi peritoneum (peritonitis sekunder) dan/atau mengalami translokasi ke sirkulasi dan menyebar melalui aliran limfatik (Rekomendasi 2B).
- 5) Dalam perkembangan infeksi intraabdomen komplikata, disamping virulensi mikroorganisme patogen, faktor individu (faktor risiko, komorbid) berperan sangat penting (Rekomendasi 2B).

Rasional

Peritoneum adalah mesotel yang membentuk selaput serosa melapisi organ visera di rongga abdomen (peritoneum viseralis) memisahkannya dengan organ di sekitar termasuk dinding abdomen (peritoneum parietal)⁵⁸ dan retroperitoneum.⁵⁹ Peritoneum ini memiliki inervasi sistem saraf somatik; menjelaskan terjadinya nyeri terlokalisir yang hebat akibat inflamasi peritoneum atau pada trauma. Secara fungsional, peritoneum yang mencakup area seluas satu meter persegi merupakan tempat berlangsungnya proses pertukaran (sebagaimana kapiler), mengandung 100 mL cairan peritoneum dengan makrofag dan limfosit. Adanya cairan di antara kedua lapis peritoneum memungkinkan pergerakan organ visera (fungsi mekanik).⁵⁸ Peritoneum berperan pula dalam fungsi metabolisme (sintesis khususnya dalam fungsi imunologi),^{60–63} fungsi endokrin dan homeostasis.⁶⁰ Bersama omentum, peritoneum berperan penting dalam mekanisme proteksi. Interaksi kolaboratif ini penting dalam mencegah/membatasi penyebaran kontaminan;^{60,64–67} mesotel mengeluarkan zat bersifat *attractant* yang menyebabkan adhesi omentum berkonglomerasi melokalisir daerah infeksius.

Bila omentum tidak berhasil melokalisir infeksi dan terjadi perluasan infeksi, maka tekanan negatif yang timbul akibat relaksasi diafragma menyebabkan cairan peritoneum yang mengandung mikroorganisme mengalir ke sistem fenestra diafragma yang memiliki kekhususan, untuk kemudian dialirkan ke sistem limfatik.^{42,43,68} Aliran limfatik ini melalui duktus torasikus secara cepat mencapai

sistem vena sistemik yang akhirnya akan memengaruhi mekanisme pertahanan pejamu.^{37,42,43}

Kerusakan jaringan memicu dilepaskannya beberapa mediator inflamasi dan radikal bebas diikuti peningkatan permeabilitas vaskular dan peritoneum. Studi menunjukkan ekspresi TNF α , IFN γ , dan interleukin lain yang berperan pada infeksi intraabdomen.^{18,66,69} Peningkatan permeabilitas vaskular dan peritoneum ini diikuti teraktivasinya beberapa faktor kaskade koagulasi dan sistem komplemen di daerah terjadinya kontaminasi yang berperan penting pada proses opsonisasi bakteri. Adanya pergerakan diafragma sebagai diuraikan sebelumnya menyebabkan absorpsi mikroorganisme teropsonisasi ke pembuluh limfe dan selanjutnya ditransportasi ke sistem retikuloendotel untuk dihancurkan. Secara simultan, sistem komplemen mengundang neutrofil ke daerah infeksi untuk opsonisasi bakteri melalui tiga mekanisme, yaitu 1) ekspresi dan pelepasan sitokin lebih lanjut untuk proses propagasi respon inflamasi, 2) fagositosis dan penghancuran bakteri melalui proses *respiratory burst*, 3) sekresi *neutrophil extracellular traps* (NET) yang mengandung DNA, kromatin dan *serine proteases*. NET menghancurkan organisme ekstrasel tanpa fagositosis dan berperan sebagai barier fisik mencegah penyebaran patogen.³⁷ Selain itu, jaringan rusak mengekspresi *tissue factor* yang berfungsi mengaktifasi kaskade koagulasi, menyebabkan dihasilkannya fibrin yang diperlukan untuk membungkus bakteri/produk toksiknya dalam suatu kantong (pembentukan abses). Proses seluler ini menimbulkan efek sistemik saat mediator yang dilepaskan di tingkat lokal beredar di sirkulasi, sehingga peningkatan permeabilitas vaskular akan diikuti oleh relaksasi otot polos yang menyebabkan kolaps vaskular di perifer. Radikal bebas yang dilepaskan akan menyebabkan peroksidasi lipid membran sel dan mitokondria yang mengundang lebih lanjut dilepaskannya produk toksik sel (*toxic granulation products*).^{37,70,71} Mesotel mengalami apoptosis dan mengalami kehilangan fungsi proteksi.^{58,66,72} Di jaringan rusak, granulosit dan makrofag melekat karena peran kemoatraktan dari faktor komplemen dan pelepasan sitokin fase akut seperti interleukin, *tumor necrosis factor* dan interferon. Berbagai sitokin ini dilepas ke sirkulasi perifer dan menimbulkan gejala demam, pelepasan kortisol, sintesis protein fase akut, leukositosis dan aktivasi diferensiasi limfosit. Bersamaan dengan kejadian tersebut, trombosit yang dikenal berperan dalam hemostasis terlibat secara aktif dalam penghancuran mikroorganisme teropsonisasi setelah berikatan dengan immunoglobulin (dalam hal ini, IgG).⁷³ Semakin berat infeksi, semakin banyak trombosit terlibat; karenanya pada kondisi sepsis berat dapat dijumpai trombositopenia.⁷⁴⁻⁷⁶

Manifestasi klinik yang timbul dikenal dengan sebutan *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) atau sepsis bila jelas dijumpai bukti objektif infeksi.^{13,14} Pada kondisi ini dijumpai gangguan distribusi sirkulasi mikro yang bersifat menyeluruh sehingga terjadi maldistribusi sirkulasi dengan gangguan perfusi

sistemik yang selanjutnya diikuti kegagalan multiorgan sistemik.⁷⁷⁻⁷⁹ Bila pada definisi sebelumnya (*surviving sepsis campaign* 2012) disfungsi atau kegagalan organ menempatkan sepsis dalam kriteria syok septik,³ maka berdasarkan definisi 2016, disfungsi organ termasuk dalam kriteria sepsis.⁸⁰ Sepsis diakibatkan infeksi intraabdomen hingga saat ini dikenal dengan sebutan sepsis intraabdomen.^{58,66,81}

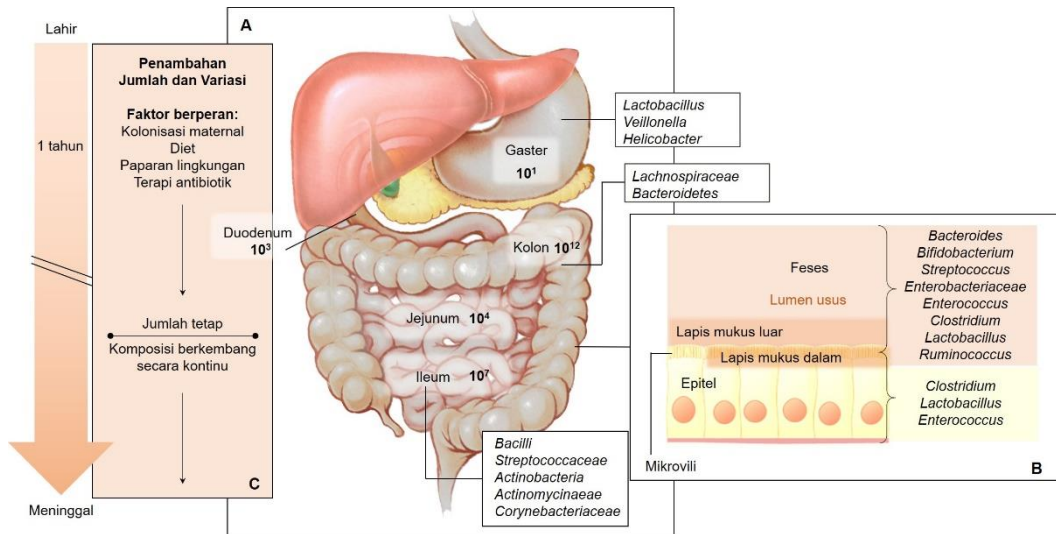
d. Etiologi

- 6) Pada umumnya infeksi pada peritonitis primer disebabkan monomikroba, peritonitis sekunder disebabkan polimikroba, sedangkan peritonitis tersier disebabkan polimikroba sebagaimana peritonitis sekunder ditambah mikroorganisme resisten, anaerob dan jamur (Rekomendasi TG).
- 7) Bila peritonitis primer disebabkan oleh tuberculosis, maka dikategorikan ke dalam IIAK, karena memerlukan tata laksana bedah dan pemberian obat antituberkulosis (Rekomendasi TG).
- 8) Klasifikasi IAI berdasarkan perspektif yang terjadi di komunitas maupun di rumah sakit/pelayanan kesehatan belum termasuk di dalam CPG ini, karena semua pasien yang termasuk kategori tersebut memiliki potensi yang sama untuk berkembang menjadi IIA (Rekomendasi TG).

Rasional

Peritonitis primer hampir selalu dikaitkan dengan etiologi monomikroba, dan mikroorganisme penyebab infeksi tergantung pada demografik pasien. Misalnya, perempuan muda usia yang sehat terinfeksi oleh *streptococcus*, pasien sirosis oleh bakteri Gram negatif atau *enterococcus*, dan dialisis peritoneum oleh *Staphylococcus aureus*.^{40,64} Peritonitis spontan dijumpai pula pada tuberculosis serta peritonitis granulomatosis lainnya.³⁷ Pembedahan pada peritonitis tuberculosis ditujukan pada kasus – kasus dengan komplikasi akut seperti perforasi, abses atau fistula, perdarahan massif, obstruksi total, atau obstruksi yang tidak responsive terhadap terapi medikamentosa. Tercatat sekitar 20–40% pasien dengan tuberculosis abdomen mengalami abdomen akut yang membutuhkan tindakan bedah.

Peritonitis sekunder kerap bermula dari polimikroba baik aerob dan anaerob endogen yang bersifat komensal,⁴⁴ yang mengontaminasi peritoneum sebagai konsekuensi adanya lesi atau inflamasi pada organ viseral. Karenanya pengetahuan mengenai mikroflora menjadi sangat penting untuk memahami penyebab infeksi.^{39,44} Pola mikroflora pada manusia menurut Sekirov sebagaimana tertera pada gambar 3.⁸²



Gambar 2. Mikroflora pada usus yang kerap dikaitkan dengan penyebab infeksi intraabdomen. Dimodifikasi dari Sekirov dkk.⁸²

Tabel 4. Patogen yang berhubungan dengan peritonitis

Lokasi infeksi	Mikroorganisme aerob yang umum dijumpai	Mikroorganisme anaerob yang umum dijumpai
Peritonitis bakterial primer		
Anak (spontan)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus group A</i>	—
Sirosis	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>S pneumoniae</i>	—
Dialisis peritoneal	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i>	—
Peritonitis bakterial sekunder		
Gastroduodenum	<i>Streptococcus</i> , <i>E coli</i>	—
Saluran empedu	<i>E coli</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>Enterococcus</i>	<i>Clostridium spp</i> or <i>Bacteroides spp</i> (keduanya jarang)
Usus halus dan usus besar	<i>E coli</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>Proteus spp</i>	<i>B fragilis dll</i> <i>Bacteroides spp</i> , <i>Clostridium spp</i>
Apendisitis	<i>E coli</i> , <i>Pseudomonas spp</i>	<i>Bacteroides spp</i>
Abses	<i>E coli</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>Enterococci</i>	<i>B fragilis dll</i> <i>Bacteroides spp</i> , <i>Clostridium spp</i> , <i>Coccus anaerobic</i>
Hepar	<i>E coli</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>Enterococci</i> , <i>Staphylococci</i>	<i>Bacteroides spp</i> (jarang)
Limpa	<i>Staphylococci</i> , <i>Streptococci</i>	—

Peritonitis bakterial tersier

Semua yang disebutkan di atas ditambah dengan <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resisten <i>Enterobacter spp</i> resisten <i>Enterococci</i> resisten <i>MRSA</i> , <i>Staphylococcus</i> koagulase–negatif, dan <i>Candida spp</i>	Semua yang disebutkan di atas
---	-------------------------------

Keterangan: *MRSA* = *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Dikutip dari Weigelt.⁴⁴

Jumlah dan variasi mikroorganisme meningkat secara progresif pada lesi saluran cerna yang letaknya lebih ke distal.^{82–84} Di sisi proksimal (gaster dan duodenum jumlah mikroflora sangat sedikit, dan infeksi akibat perforasi gaster maupun duodenum jarang terjadi.⁸⁵ Demikian pula halnya dengan usus halus, hingga ke ileum; yang merupakan area transisi.⁸⁵ Mikroflora yang umum dijumpai terdiri dari *aerobic coliform* dengan sedikit komponen anaerob (<10⁴ CFU/g). Pada sisi lebih ke distal (misal, kolon), dijumpai bakteri dengan konsentrasi lebih tinggi (10¹² anaerob obligat dan 10⁸ anaerob fakultatif dalam 1 gram feses). Dengan adanya perforasi, terjadi kebocoran yang mengakibatkan keluarnya mikroorganisme dari dalam lumen ke rongga peritoneum. Gaster dan duodenum yang umumnya mengandung mikroorganisme yang jauh lebih sedikit dibandingkan dengan usus yang letaknya lebih ke distal, karenanya infeksi maupun sekuel yang timbul tidak seberat perforasi usus yang letaknya lebih distal.

Cairan peritoneum yang awalnya steril karena dipertahankan oleh peran sistem pertahanan pejamu terkontaminasi oleh zat kimiawi menyebabkan peritonitis kimiawi; akan diikuti oleh invasi mikroorganisme dan dalam waktu enam jam berkembang menjadi peritonitis bakterial. Infeksi diperberat karena adanya sinergi antara mikroorganisme aerob misalnya *Escherichia coli*, yang mereduksi konsentrasi oksigen yang memfasilitasi pertumbuhan mikroorganisme obligat anaerob seperti *Bacteroides fragilis* ditambah adanya materi lain seperti cairan empedu dan feses. Perforasi kolon dengan peritonitis fekal yang tidak ditatalaksana akan berkembang pesat dan bersifat fatal karena terjadi absorpsi mikroorganisme patogen (lebih dari 400 spesies bakteri) disertai toksinnya dari rongga peritoneum menyebabkan septikemia.⁴⁴

Pada peritonitis tersier, mikroorganisme penyebab umumnya adalah mikroorganisme sebagaimana dijumpai pada peritonitis sekunder, khususnya mikroorganisme yang resisten terhadap antibiotik (misal, *MRSA*, *MRSE*, dsb), ditambah mikroorganisme anaerob enterik dan beberapa jenis jamur.^{48,86–88}

Mikroorganisme penyebab pada IIA–RS umumnya merupakan gabungan sejumlah mikroorganisme enterik, antara lain mikroorganisme Gram–negatif utama yaitu

Escherichia coli dan, *Enterobacteriaceae* lain seperti *Klebsiella spp.* Mikroorganisme lain yang jarang ditemukan antara lain *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococci*, dan *Enterococci*. Mikroorganisme anaerob enterik yang mungkin dijumpai adalah *Bacteroides spp.*, didominasi oleh *B. fragilis* yang umumnya dijumpai bila sumber infeksi berasal dari saluran cerna bagian distal. Mikroorganisme penyebab pada IIA–RS umumnya bervariasi lebih banyak. Sebagian besar merupakan flora enterik, ditambah mikroorganisme lain seperti *staphylococci*. Insiden *Escherichia coli* sebagai penyebab semakin menurun, sementara insiden *Enterobacteriaceae* seperti *Enterobacter spp.* seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter spp.* mengalami peningkatan. *Streptococci* jarang dijumpai sebaliknya Gram positif lain seperti *Enterococcus spp.* lebih sering dijumpai terutama pada subjek pascabedah. *Staphylococci*, baik *coagulase–negative* maupun *Staphylococcus aureus*, meski jarang masih tetap lebih umum dijumpai dibandingkan subjek dengan IIA–kom. Frekuensi mikroorganisme anaerob lebih jarang dijumpai pada IIA–RS dibandingkan dengan IIA–kom. Pada IIA–RS juga teridentifikasi patogen non–bakterial seperti jamur, terutama *Candida spp.*; dijumpai pada subjek yang mendapatkan antibiotik spektrum luas sebelumnya.^{17,89} Bagaimanapun, data di Indonesia menunjukkan mikroorganisme penyebab masih didominasi oleh *Escherichia coli*, sementara *Pseudomonas aeruginosa* yang beberapa tahun silam dilaporkan sebagai penyebab dominan sepsis pada tahun 2016 sudah berada jauh di bawah.¹⁰

e. Faktor risiko

- 9) Pasien berusia lanjut, kasus dengan komorbid, mereka yang berstatus gizi buruk, dan mereka dengan penurunan sistem imun memiliki kecenderungan mengalami IIAK (Rekomendasi 2B).
- 10) Pasien dengan keterlambatan diagnosis, resusitasi dan inisiasi pemberian antibiotik empirik memiliki risiko kegagalan tata laksana (Rekomendasi 1B).

Rasional

Pengertian mengenai ‘risiko’ pada IIAK masih belum terlalu jelas, apakah berisiko mengalami IIAK atau kegagalan tata laksana. Umumnya yang dimaksud dengan risiko tinggi adalah mereka yang berisiko mengalami kegagalan tata laksana. Pasien–pasien yang tergolong pada kelompok risiko tinggi ini adalah mereka yang dihadapkan pada kemungkinan besar dijumpainya mikroorganisme resisten. Tata laksana ditujukan memberikan antibiotik yang tepat.

f. Komplikasi

- 11) Komplikasi yang umum terjadi akibat IIAK adalah disfungsi organ dan gangguan proses penyembuhan luka abdomen (Rekomendasi 1B).

Rasional

Disfungsi organ multipel sebagai komplikasi dijumpai pada 73,5% kasus sebagaimana dilaporkan Barie dkk.⁹⁰ Meski sangat jarang, dilaporkan kejadian *pylephlebitis* dengan angka mortalitas tinggi,^{91,92} dan Fournier's *gangrene*.⁹³ Dehisensi anastomosis usus dilaporkan sebagai komplikasi bervariasi antara 6,3% hingga 8,5%.^{94,95} Studi lain yang membandingkan penutupan fascia pascatindakan *damage control surgery* pada infeksi intraabdomen dengan trauma tumpul dan trauma tembus abdomen menyimpulkan bahwa risiko relatif waktu penutupan fascia lebih panjang 1,8 kali pada infeksi intraabdomen dibandingkan dengan kedua jenis trauma abdomen lainnya. Sementara risiko relatif mortalitas dalam waktu 90 hari pada subjek dengan infeksi intraabdomen yang dihadapkan pada penundaan penutupan fascia di atas delapan hari adalah 2,15 kali dibandingkan dua kelompok lainnya.⁹⁶

2. Pemeriksaan klinis, laboratorik, dan pencitraan untuk IIAK

Kriteria IIAK dipenuhi bila dijumpai gejala dan tanda klinis infeksi intraabdomen, pencitraan abdomen, dan pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan infeksi oleh mikroorganisme penyebab.^{35,40,97,98}

a. Klinis

- 12) Pemeriksaan klinis sangat penting dalam menentukan langkah diagnostik berikutnya dan merencanakan tata laksana (Rekomendasi 1C).
- 13) Pemeriksaan laboratorik dan pencitraan disesuaikan dengan temuan klinis, usia pasien, ketersediaan sumber daya (Rekomendasi 1C).

Parameter klinik apa yang memiliki nilai sebagai indikator IIAK?

- 14) Secara klinis dijumpai pasien dengan sindrom sepsis (penurunan kesadaran, hipertermia/hipotermia) disertai gejala dan tanda peritonitis (nyeri abdomen, distensi abdomen, *muscular rigidity*, *defense muscular*, bising usus melemah) (Rekomendasi 2B).

Rasional

Gejala yang paling menonjol dijumpai pada subjek dengan IIAK/IIAK adalah demam disertai nyeri abdomen. Nyeri abdomen perlu dideskripsikan lebih lanjut, apakah bersifat viseral (inflamasi pada peritoneum viseralis yang timbul akibat rangsang nosiseptor viseral oleh distensi, peregangan, kontraksi berlebihan atau iskemia)⁹⁹ atau somatik (respon inflamasi pada peritoneum parietal).⁵⁸ Nyeri abdomen akut yang bersifat lokal menunjukkan suatu proses pada organ terlibat atau daerah sekitarnya, sementara nyeri yang bersifat menyeluruh menunjukkan peritonitis difus. Nyeri spontan yang dieksaserbasi oleh gerakan pernapasan

menunjukkan adanya peritonitis sekunder. Keluhan lain yang kerap dijumpai adalah anoreksia, nausea–vomitus, abdomen membuncit dan gangguan defekasi.¹⁰⁰

Anamnesis terarah mengenai keluhan dan riwayat penyakit termasuk pengobatan yang sedang dijalani diperlukan untuk mendapatkan informasi mengenai kemungkinan penyebab dan faktor komorbid.^{99,101,102} Gejala yang dijumpai seringkali tidak menunjukkan karakteristik infeksi sehingga kerap dihadapkan pada keraguan diagnosis terutama pada subjek pediatrik dan usia lanjut,¹⁰³ subjek dengan penurunan kesadaran yang umum terjadi pada sindrom sepsis dan subjek yang berada dalam sedasi pada penggunaan ventilasi mekanik, serta subjek dengan gangguan sistem imun.¹⁰²

Pemeriksaan fisik bertujuan mendapatkan konfirmasi terhadap gejala/keluhan; data objektif mengenai segala sesuatu yang berhubungan dengan perubahan inflamatif struktur anatomi di rongga abdomen. Lebih lanjut, McNamara mengajukan deskripsi nyeri menggunakan mnemoni klasik yaitu PQRST, masing–masing terdiri dari: P3 = *positional, palliating, and provoking factors*; Q = *quality*; R3 = *region, radiation, referral*; S = *severity*; T3 = *temporal factors (time and mode of onset, progression, previous episodes)*.⁹⁹ Temuan klinik yang secara objektif kerap dijumpai adalah distensi abdomen dengan distribusi bervariasi tergantung organ yang terkena (kuadran atas atau menyeluruh). Dilatasi vena superfisial umumnya dijumpai pada beberapa penyakit kronis, bagaimanapun pada kasus infeksi (akut) jarang dijumpai.¹⁰⁴ Dengan adanya distensi, nyeri umumnya bersifat lebih konstan. Tanda khas yang menonjol adalah rigiditas otot dinding abdomen, *defense*, hilangnya peristaltik (ileus paralitik) dan hipomobilitas respiratorik.

Temuan klinik yang dijumpai pada subjek dengan sepsis antara lain penurunan derajat kesadaran yang bervariasi, hipertermia atau hipotermia (hipotermia lebih buruk karena mencerminkan *energy failure* pada distres (disfungsi) mitokondria yang dijumpai pada sepsis,^{70,71} takipnu/bradipnu, hipotensi, takikardia, dan edema bermakna.¹⁰⁵ Pengisian–ulang kapiler pada ujung jari umumnya terganggu (>2 detik) atau dijumpai *mottling*. Pada pemantauan, dapat dijumpai *mean arterial pressure* menurun (<65 mmHg), tekanan vena sentral menurun (<8 mmHg), penurunan saturasi oksigen. Penurunan tekanan parsial oksigen (PaO₂/FiO₂ <300, hipoksemia arterial), dan oliguria hingga anuria menunjukkan adanya disfungsi organ.¹⁴

Masalah yang kerap dijumpai di klinik adalah gejala yang tidak jelas maupun tidak khas diikuti konsekuensi keterlambatan diagnosis dan tata laksana, kondisi ini disebut *silent offender*.¹⁰⁶ IIA yang tidak menunjukkan manifestasi klinik (*occult IAI*) pada banyak kasus bermanifestasi sebagai disfungsi organ yang dibuktikan oleh nilai–nilai laboratorik.

b. Pemeriksaan laboratorik

- 15) Spesimen yang representatif untuk tujuan diagnostik adalah jaringan yang diambil dari lokasi infeksi (Rekomendasi 1C).
- 16) Evaluasi mikroorganisme penyebab infeksi beserta uji sensitivitas direkomendasikan untuk dilakukan secara rutin pada subjek dengan risiko terinfeksi oleh mikroorganisme resisten (riwayat pemberian antibiotik spektrum luas) dan pada pasien kritis (Rekomendasi 1B).
- 17) Pemeriksaan spesimen intraperitoneum secara rutin tidak direkomendasikan pada subjek dengan risiko rendah maupun untuk tujuan pedoman pemberian antibiotik (Rekomendasi 1B).
- 18) Pemeriksaan spesimen intraperitoneum untuk biakan mikroorganisme dan uji kepekaan antibiotik yang ditujukan untuk tujuan epidemiologi, penyusunan pedoman penatagunaan antibiotik direkomendasikan untuk dilakukan secara periodik (Rekomendasi 2C).
- 19) Spesimen intraperitoneum diambil pada tiap kesempatan melakukan operasi ulang (Rekomendasi 1C).
- 20) Pemeriksaan jumlah leukosit, hitung jenis leukosit, *C-reactive protein* (CRP) atau *procalcitonin* (PCT) pada spesimen darah merupakan penanda respon inflamasi; bukan penanda infeksi (Rekomendasi 1B).
- 21) Uji fungsi beberapa organ diperlukan untuk mendapatkan informasi disfungsi organ yang diperlukan untuk menunjukkan derajat keparahan sepsis (Rekomendasi 2A).

Parameter laboratorik apa yang memiliki nilai indikator IIAK?

- 22) Biakan mikroorganisme dan uji kepekaan antibiotik dari spesimen intraabdomen berperan sebagai dasar dalam menentukan antibiotik yang tepat (Rekomendasi 1A).

Rasional

Pada IIAK, sepsis dibuktikan dengan data objektif berupa tumbuhnya bakteri patogen pada biakan spesimen berupa jaringan. Berbeda dengan peritonitis primer (tidak termasuk dalam kategori IIAK karena tidak ada defek saluran cerna). Hasil uji kepekaan patogen yang tumbuh terhadap beberapa antibiotik digunakan sebagai dasar pemilihan terapi antibiotik definitif.

Pemeriksaan spesimen darah menunjukkan respon inflamasi sistemik ditunjukkan oleh adanya leukositosis ($>12.000 \text{ sel}/\mu\text{L}$) atau leukopenia ($<4.000 \text{ sel}/\mu\text{L}$), trombositopenia ($<100.000 \text{ sel}/\mu\text{L}$), pemanjangan waktu pembekuan (PTT dan aPTT >60 detik, *index normalized ratio*/INR $>1,5$ kali) peningkatan kadar glukosa darah ($>180 \text{ mg/dL}$), asidosis metabolik dengan penurunan eksese basa dan hiperlaktatemia ($>2 \text{ mmol}$), dan peningkatan *C-reactive protein* (CRP, $>10 \text{ mg/L}$) atau *Procalcitonin* (PCT, $>10 \text{ ng/mL}$). Sementara peningkatan bilirubin total (>4

mg/dL atau 70 mmol/L), peningkatan kreatinin (>0,5 mg/dL atau 44,2 mol/L) menggambarkan disfungsi organ.¹⁴

c. Pencitraan

Pencitraan yang dimanfaatkan dalam deteksi patologi intraabdomen adalah foto polos abdomen, *ultrasound* (US, atau ultrasonografi, USG), *computerized tomography* (CT) *scan* (atau, CT *scan*) dan *magnetic resonance imaging* (MRI).

- 23) Pencitraan tidak merupakan tindakan rutin dalam upaya deteksi patologi intraabdomen pada IIAK. Bila IIAK sudah terdeteksi secara klinik, maka tidak ada indikasi pemeriksaan pencitraan. Sebaliknya, indikasi pencitraan timbul bila secara klinik dijumpai keraguan (Rekomendasi 2A).
- 24) Foto polos pada posisi tegak (*erect*) menunjukkan adanya bayangan radiolusen subdiafragma kanan terkait distribusi udara pascaperforasi saluran cerna pada lokasi tertinggi di rongga abdomen, terutama di bagian oral (proksimal) (Rekomendasi 2B).
- 25) Pada IIAK, USG merupakan pilihan pertama dalam upaya deteksi cairan patologik intraabdomen melalui pencitraan (Rekomendasi 1A).
- 26) Pada IIAK, dalam kondisi patologi intraabdomen tidak terdeteksi melalui pemeriksaan USG, maka dilakukan pemeriksaan CT *scan* (Rekomendasi 1C).
- 27) *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) diperlukan untuk deteksi patologi intraabdomen pada IIAK dengan kehamilan (Rekomendasi 1A).

Rasional

Temuan objektif pada pencitraan sangat tergantung dari patologi yang terjadi. Adanya udara bebas akibat perforasi dapat dideteksi melalui pemeriksaan foto polos abdomen; pada posisi tegak maka bayangan radiolusen dapat dilihat di sub diafragma kanan. Cairan yang merupakan produk infeksius dapat dideteksi menggunakan USG, CT *scan* atau MRI. USG memiliki sensitivitas dan spesifisitas lebih rendah dibandingkan CT *scan*.^{107,108} Namun, untuk menghindari bahaya paparan radiasi dan azas kepraktisan di klinik (spesialis bedah memiliki kemampuan untuk melakukan USG) maka USG ditempatkan pada pilihan pertama sebelum CT *scan*.^{108–110} Suatu meta-analisis menunjukkan manfaat USG sebagai panduan intraoperatif yang baik dan mampuaksana.¹¹¹

Selain memiliki sensitivitas dan spesifisitas mengungguli USG, melalui pemeriksaan CT *scan* diperoleh skor yang dapat membedakan apendisitis yang mengalami komplikasi (perforasi) dan yang tidak.¹¹² Namun, CT *scan* tidak merupakan pemeriksaan rutin; diperlukan bila temuan USG bersifat inkonklusif atau negatif, baik untuk apendisitis maupun divertikulitis akut.^{113–115} Disimpulkan bahwa USG menunjukkan keunggulan dalam kepraktisan sebagai diagnostik dan

pendukung (*guidance*), sementara CT *scan* menempati posisi sebagai baku emas.^{107,113,114,116}

MRI bukan pemeriksaan rutin yang dilaksanakan, karena tidak semua rumah sakit memiliki fasilitas ini, terutama di unit emergensi.¹⁸ Pemeriksaan ini diindikasikan pada kehamilan dengan nyeri abdomen yang tidak terdeteksi menggunakan USG.^{117,118} Suatu *systematic review* dan meta-analisis terhadap kemampuan diagnosis MRI pada apendisitis akut menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas MRI untuk diagnosis apendisitis akut masing-masing adalah 94% (95% IK, 87–98%) dan 96% (95% IK, 95–97%).^{119,120}

Parameter pencitraan apa yang memiliki nilai sebagai indikator IIAK?

- 28) Foto polos abdomen posisi tegak (*erect*) menunjukkan adanya bayangan radiolusen subdiafragma kanan, gambaran USG dan CT *scan* menunjukkan adanya cairan patologik di lokasi infeksi (Rekomendasi TG).

d. Sistem skoring yang secara praktis dapat digunakan sebagai pedoman prediksi luaran IIAK

- 29) Sistem skoring yang digunakan terdiri dari skor pritonitis (Boey Score), skor ICU (APACHE) dan skor derajat keparahan gagal organ (*general organ failure severity (ICU) scores* misalnya skor *sequential organ failure assessment*, SOFA) akan memudahkan praktisi mengikuti perkembangan penyakit pasien kritis di ICU (Rekomendasi TG).

Rasional

Sistem faktor prognosis untuk IIAK sangat bermanfaat untuk praktik klinik, khususnya untuk tujuan riset dan audit. Sistem skoring yang digunakan dibagi dua kelompok besar, yaitu skor derajat keparahan gagal organ. Beberapa skor yang digunakan dapat dihitung pada beberapa kesempatan termasuk intraoperatif untuk menilai perluasan penyakit sementara *surgical scores* dapat bersifat spesifik untuk suatu penyakit, misalnya, *left-sided colonic Peritonitis Severity Score (PSS)*,¹²¹ beberapa sistem skoring untuk perforasi ulkus gastroduodenum seperti *Boey score*, *Jabalpur pritonitis index*, *Hacettepe score*, dan *PULP score*.^{118–121} Di Indonesia, pada tahun 2016 tercatat dua studi di lokasi berbeda terfokus pada prediksi kematian menggunakan PULP menunjukkan kemampuan prediksi 71–89%.^{126,127}

Faktor prognosis lain yang dapat dimanfaatkan secara luas untuk berbagai etiologi antara lain P-POSSUM, *Mannheim peritonitis index (MPI)*, *Peritonitis index altona (PIA)*,^{121,122,128} dan *WSES complicated IAI score* dari studi WISS.^{129,130} Skor MPI sangat praktis dan mudah dihitung termasuk intrabedah dengan memerhitungkan derajat peritonitis, usia, jenis kelamin, periode waktu antara perforasi dengan pembedahan, sumber sepsis, jenis eksudat (jernih, purulen, atau

fekal),^{131,132} namun penelitian lain menunjukkan sistem skor lain memiliki keunggulan secara praktis.^{133–135} Di sisi lain, kriteria sepsis menurut *surviving sepsis campaign 2016* dipertanyakan kepraktisannya dalam praktik.¹³⁰ Namun perlu dicatat, meski sistem skoring bermanfaat untuk tujuan riset, sistem yang ada tidak cukup akurat dalam memprediksi prognosis individu pasien. Faktor prognosis yang secara praktis dapat digunakan sebagai pedoman dalam tata laksana IIAK.

3. Prognosis dan faktor prognostik

- 30) Prognosis pada IIAK buruk pada IIAK pada risiko tinggi, dan keterlambatan deteksi serta tata laksana >24jam (Rekomendasi 1C).
- 31) Pasien yang tergolong risiko tinggi adalah: mereka yang dirawat di rumah sakit sekurangnya selama 48 jam dalam kurun waktu 90 hari terakhir, menjalani perawatan di rumah oleh petugas profesional layanan rawat rumah dalam kurun waktu 30 hari terakhir, mendapatkan pengobatan melalui jalur intravena, mendapatkan layanan perawatan luka, mendapatkan layanan *renal replacement therapy* dalam 30 hari terakhir, mendapat terapi antibiotik spektrum luas dalam waktu 90 hari terakhir, mengalami infeksi pascabedah, diketahui terinfeksi oleh mikroorganisme resisten dan/atau berpotensi terinfeksi oleh mikroorganisme oportunistik, dan mereka yang memiliki status fisiologik (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, APACHE) II score >10 (Rekomendasi 2B).

4. Prinsip tata laksana IIAK

Prinsip tata laksana IIAK terdiri dari tindakan *source control* yang adekuat dan antibiotik yang tepat, ditunjang tata laksana intensif pasien kritis.

a. Tata laksana bedah

- 32) Dalam merencanakan tata laksana awal *source control* dan terapi antibiotik empirik, pertimbangkan karakteristik pasien (terkait risiko tinggi kegagalan) serta terjadinya infeksi pascabedah (Rekomendasi 2C).
- 33) Tindakan *source control* merupakan prosedur rutin untuk pengendalian infeksi secara fisik (bedah) dengan cara mengeluarkan cairan dan jaringan infeksius dalam mencegah kontaminasi lebih lanjut pada pasien IIAK, kecuali pada pasien yang dihadapkan pada masalah klinik tertentu (misalnya *pelvic inflammatory diseases*, pankreatitis akut), atau diperoleh bukti bahwa tata laksana non–bedah akan memberikan luaran lebih baik (Rekomendasi 1A).
- 34) Tindakan *source control* dilaksanakan dalam waktu 24 jam setelah IIAK terdeteksi, kecuali bila tata laksana non–bedah atau penundaan memberikan luaran yang baik (Rekomendasi 1B).

- 35) Tindakan *source control* dilaksanakan secara *urgent* pada pasien sepsis atau syok septik (Rekomendasi 2C).
- 36) Untuk *source control* adekuat, terapkan metode yang kurang invasif sekurangnya sebagai tindakan sementara pada pasien dengan infeksi intraabdomen (Rekomendasi 1B).
- 37) Pertimbangkan metode alternatif atau sementara untuk tata laksana *source control* pada pasien dengan instabilitas hemodinamik (status fisiologi/ASA buruk), infeksi difus, dan iskemia usus yang memiliki risiko tinggi mengalami kegagalan *source control* awal (Rekomendasi 2B).
- 38) Lakukan prosedur laparotomi bertahap dengan penutupan abdomen temporer pada pasien IIAK kritis terutama pada kasus yang diperkirakan akan dihadapkan pada kondisi hipertensi intraabdomen, pasien dengan status fisiologi buruk, bila tindakan prosedur awal tidak memungkinkan mencapai *source control* adekuat, atau bila direncanakan suatu *second look laparotomy* pada iskemia mesenterika (Rekomendasi 1B).
- 39) Hindari *planned (scheduled) re-laparotomy* sebagai prosedur rutin pada pasien berisiko tinggi dengan peritonitis berat, bila tindakan *source control* adekuat dapat dicapai. Bagaimanapun, tindakan *on-demand re-laparotomy* memberikan hasil lebih baik dibandingkan *planned (scheduled) re-laparotomy* (Rekomendasi 1B).
- 40) Pada pasien yang menjalani laparotomi, debris dan kontaminan yang kasatmata harus dibuang dilanjutkan pembersihan melalui prosedur irigasi dengan cairan kristaloid secara adekuat sebelum melakukan penutupan abdomen yang selama ini umumnya dihindari untuk menghindari kontaminasi lebih lanjut (Rekomendasi 2B).

Rasional

Source control merupakan tindakan bedah yang dilakukan untuk mengatasi sumber infeksi.^{136,137} Meski dijumpai berbagai persepsi mengenai *source control*,¹³⁸ bukti menunjukkan bahwa tindakan ini diyakini merupakan tindakan utama yang efektif dan strategis mengatasi sepsis intraabdomen,¹³⁹ sekaligus diperlukan dalam menegakkan diagnosis penyebab; dilaksanakan setelah resusitasi cairan, bersamaan dengan pemberian antibiotik. Mekanisme pertahanan tubuh membatasi penyebarluasan (melokalisir) sumber infeksi dan produk infeksius melalui pembentukan jaringan fibrosa berupa kapsul pembungkus/dinding pembatas cukup tebal (definisi abses); antibiotik yang diberikan tidak dapat menembus kapsul ini. Untuk mengatasi sumber infeksi sekaligus membuang produk infeksius ini, tindakan bedah merupakan jalan keluar yang didasari pemikiran logis.¹⁴⁰⁻¹⁴² Masalah yang dihadapi dengan adanya benda asing adalah terbentuknya *biofilm* yang menjadi media tumbuh-kembang mikroorganisme yang sekaligus menyebabkan terganggunya mekanisme pertahanan tubuh di tingkat lokal.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Dalam keadaan seperti ini, infeksi tidak akan pernah dapat diatasi secara tuntas,

kecuali benda asing tersebut dikeluarkan.⁸⁰ Infeksi dikaitkan dengan adanya benda asing merupakan masalah yang kerap dijumpai berhubungan dengan IIAK–RS.¹⁴⁶ Berdasarkan prinsip ini, maka *source control* merupakan rekomendasi pada *surviving sepsis campaign* yang telah mengalami beberapa kali perbaruan.^{80,147,148}

Penundaan atau mengabaikan tindakan ini hanya akan berakhir dengan perburukan kondisi pasien yang meningkatkan mortalitas.^{139,142,149,150} Tindakan ini dilaksanakan sesegera mungkin (dalam 6 jam setelah resusitasi cairan)^{80,151,152} dengan maksimal dua hingga lima hari setelah terdeteksi (batasan ‘dini’),¹⁴² terdiri dari tindakan drainase, *débridement*, atau rekonstruksi anatomik (definitif).⁴⁹ Namun demikian, disadari kesulitan dalam menentukan kriteria bilamana hanya melakukan drainase saja, drainase disertai *débridement*, atau definitif. Pemilihan dan penerapan beberapa metode bedah tersebut sangat bergantung pada kondisi klinik yang dihadapi dan preferensi spesialis bedah yang melaksanakan tindakan yang didasari pertimbangan klinik. Acuan dalam pemilihan ini adalah melaksanakan tindakan yang memberikan efek maksimal dengan beban fisiologik seringan mungkin bagi pasien.^{80,153,154}

Drainase prinsipnya mengeluarkan produk infeksius yang merupakan beban dalam konteks sistem pertahanan tubuh, yang bila dibiarkan akan menguras energi dan menyebabkan penurunan fungsi pertahanan; yang bersinergi dengan beredarnya demikian banyak mediator proinflamasi.^{136,155,156} Drainase dilakukan secara perkutan atau pembedahan terbuka. Drainase perkutan dipertimbangkan sebagai prioritas pertama pada pasien dengan sepsis berat disertai beban fisiologi berat. Suatu *review* menunjukkan angka mortalitas pada laparotomi terbuka lebih tinggi dibandingkan dengan tindakan drainase saja.^{157,158} Namun adekuasi *source control* menjadi isu yang berperan sebagai faktor risiko kegagalan tata laksana dan mortalitas,^{136,159–161} Salah satu cara yang dianjurkan untuk mendapatkan adekuasi ini adalah drainase perkutan dengan panduan pencitraan.^{55,81,162}

Débridement tidak hanya berarti membuang *debris*, namun juga jaringan non–vital yang mengundang respon inflamasi. Agresivitas tindakan ini adalah mempertahankan hanya jaringan vital; yang ditentukan secara makroskopik. Menurut pengertian ini, jaringan yang meragukan tidak dapat ditoleransi karena sirkulasi mikro yang terganggu pada sepsis.^{98,138,151}

Irigasi (atau kerap disebut lavase) peritoneum merupakan suatu hal yang sangat dapat diterima karena efektif membersihkan sisa debris infeksius.¹⁶³ Namun dijumpai kontroversi dihubungkan dengan pendapat yang menyakini terjadinya perluasan infeksi; yang tidak didukung bukti kuat.^{137,164–166} Sementara irigasi cairan mengandung antibiotik mengundang demikian banyak kontroversi, sebagian besar mengacu pada studi eksperimental di tahun 1970an yang menunjukkan keunggulan irigasi larutan berantibiotik¹⁶⁷ hingga studi terakhir yang menunjukkan keunggulan penerapan konsep ini,^{166,168} namun di sisi lain, studi lain menunjukkan bahwa

pemanfaatan metode ini harus didasari bukti kuat ditambah pencegahan hipotermia dan kontrol glikemia.¹⁶⁹ Demikian pula halnya dengan metode lain yang melaporkan keberhasilan dengan salin hipertonik¹⁷⁰ maupun pemanfaatan larutan teroksidasi¹⁷¹ namun tidak ditunjang oleh tingkat bukti yang tinggi.

Tindakan definitif atau drainase dan atau *débridement* yang dilanjutkan dengan prosedur rekonstruksi anatomik/fisiologik dalam satu tahap dikerjakan bila kondisi pasien memungkinkan.^{98,136,172,173} Pada IIANK metode ini dapat dikerjakan pada hampir semua penyebab, namun pada IIAK harus dipertimbangkan secara individual.

Pada kasus dengan kondisi berat, hemodinamik tidak stabil, dengan topangan, maka tindakan awal dibatasi hanya drainase/*debridement*.¹⁷⁴ Tindakan definitif harus ditunda hingga hemodinamik stabil dan kondisi pasien memungkinkan untuk menjalani operasi. Hal ini merupakan strategi untuk mendapatkan hasil yang baik dengan mempertimbangkan beban yang dialami pasien, karena bagaimanapun tindakan bedah merupakan beban. Dengan demikian, operasi berulang adalah suatu konsekuensi yang menjadi bagian dari strategi.^{96,175}

Dalam konteks tersebut, dikenal dua kategori re-laparotomi, yaitu re-laparotomi yang direncanakan (*scheduled, planned*) dan re-laparotomi *on-demand*.^{176,177} Re-laparotomi yang direncanakan adalah re-laparotomi yang dilaksanakan dalam 36 hingga 48 jam setelah tindakan laparotomi pertama, baik dilaksanakan dalam satu maupun beberapa kesempatan. Tujuannya adalah untuk melihat, melaksanakan drainase, lavase, atau prosedur bedah lain yang diperlukan karena adanya residu atau fokus infeksi baru. Sekuen dari tindakan ini berakhir bila secara makroskopik dijumpai rongga abdomen telah bersih (disebut ‘temuan negatif’). Keputusan untuk melaksanakan tindakan termasuk jumlah sekuen ditentukan oleh spesialis bedah yang menangani pasien. Re-laparotomi *on-demand* adalah re-laparotomi yang dilaksanakan bila hanya terjadi perburukan klinik atau tidak adanya perbaikan klinik dengan dugaan kuat disebabkan kelainan intraabdomen. Adanya fokus infeksi yang dijumpai secara bersamaan (misal, pneumonia) disingkirkan dengan melakukan pemeriksaan laboratorik, modalitas pencitraan, atau keduanya. Keputusan untuk melaksanakan re-laparotomi *on-demand* diambil berdasarkan kesepakatan tim multidisipliner. Kriteria yang menjelaskan adanya perburukan dijelaskan dalam suatu protokol.¹⁷⁷ Beberapa studi menunjukkan tidak ada perbedaan angka mortalitas antara keduanya.^{138,178} Sementara beberapa penelitian menunjukkan re-laparotomi yang direncanakan lebih baik,¹⁷⁶ sebaliknya penelitian lain menunjukkan bahwa re-laparotomi *on demand* lebih baik dibandingkan re-laparotomi yang direncanakan karena mengurangi jumlah re-laparotomi, utilisasi sarana pelayanan, dan biaya.¹⁷⁷ Para pakar dan peneliti mengajukan beberapa sistem skoring untuk menentukan kebutuhan re-laparotomi yang sangat membantu dalam pengambilan keputusan; namun tidak ada satupun sistem skoring mampu

menjadi satu yang terbaik.^{179–182} Sistem skoring yang digunakan antara lain APACHE II, P-POSSUM dan SAPS II,¹⁸³ serta APRI yang menerapkan skoring sebagaimana diajukan oleh Pusajo dkk.^{184,185}

Di dalam praktik, re-laparotomi kerap dihadapkan pada banyak kendala terkait dengan mortalitasnya yang tinggi.^{138,186,187} Sehubungan dengan hal tersebut, beberapa pakar dan peneliti menerapkan konsep *open-abdomen*. Namun ternyata konsep ini dihadapkan pada masalah enteroatmosfir, fistula, penutupan fasia, dan kemungkinan terjadinya hernia.^{67,128,174,188} Menghadapi masalah ini, berbagai cara diupayakan, antara lain menggunakan teknologi tekanan negatif untuk penyembuhan luka abdomen, dan prosedur invasi minimal. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa perawatan luka abdomen terbuka yang dihadapkan masalah berhasil ditatalaksana dengan baik melalui penerapan metode balutan bertekanan negatif.^{151,188–190} Sedangkan para praktisi lain memilih metode invasi minimal untuk tindakan *source control*. Prosedur laparoskopi untuk tujuan ini telah diterima oleh banyak pihak sebagai salah satu metode diagnostik di bidang emergensi sejak 2009; yang ditunjukkan oleh beberapa *systematic review*.^{191,192} Metode ini menjadi sarana andalan bila beberapa metode pencitraan yang ada tidak memberikan informasi yang jelas mengenai patologi penyebab nyeri abdomen; tindakan diagnostik lazimnya dilanjutkan tindakan definitif. Akurasi laparoskopi diagnosis sangat tinggi, berkisar antara 86 dan 100%.¹⁹³

b. Tata laksana preoperatif

- 41) Deteksi dini sepsis dan resusitasi cairan yang tepat merupakan esensi tata laksana. Restorasi *mean systemic arterial pressure* (MAP) pada 65–70 mmHg merupakan target awal yang baik dalam mengupayakan perbaikan hemodinamik pasien dengan sepsis (Rekomendasi 1A).
- 42) Kelebihan cairan (*fluid overload*) harus dihindari pada pasien dengan peritonitis umum (Rekomendasi 1C).

Rasional

Pada pasien dengan peritonitis umum, resusitasi cairan harus diupayakan dengan cermat dan menghindari terjadinya kelebihan cairan karena akan memperberat edema usus yang mengakibatkan tingginya tekanan intraabdomen (TIA, *intraabdominal pressure*, IAP).^{69,194} Lebih lanjut mengenai kriteria agresif dijelaskan melebihi 3.500 mL/24 jam.¹⁹⁵ Pada respon inflamasi sistemik terdapat peningkatan permeabilitas vaskular, resusitasi dengan pemberian cairan kristaloid agresif merupakan faktor yang berperan pada sekuestrasi cairan dan akumulasi di rongga peritoneum; sementara, pada pasien sepsis edema merupakan hal yang

sangat umum dijumpai. Perubahan tekanan semakin berat dengan berlangsungnya sekuestrasi cairan resusitasi.¹⁹⁴ Keadaan semakin diperberat dengan adanya upaya penutupan dinding abdomen yang dipaksakan; kondisi ini akan berlanjut dengan hipertensi intraabdomen (*intraabdominal hypertension*, IAH).^{196–198} Peningkatan TIA selanjutnya diikuti penurunan perfusi regional maupun global yang berakhir dengan kegagalan organ.¹⁹⁹ IAH yang tidak terkontrol dengan TIA lebih dari 20 mmHg, dan adanya onset gagal organ baru menyebabkan *abdominal compartment syndrome* (ACS).^{197,200} ACS merupakan komplikasi yang bersifat fatal memengaruhi sistem splanik, kardiovaskular, pulmonar, renal, dan susunan saraf pusat.^{195,197}

5. Tata laksana antibiotik

Prinsip, indikasi dan waktu pemberian antibiotik pada IIAK

Antibiotik sebagai satu modalitas mengatasi infeksi perlu diberikan pada IIAK melalui jalur intravena melengkapi *source control*. Pemberian antibiotik dibedakan dalam dua kategori, yaitu antibiotik profilaksis dan terapeutik. Profilaksis terdiri dari profilaksis medik dan bedah, sedangkan terapeutik dibedakan empirik dan definitif.²⁰¹ Dalam IIAK, hal terpenting adalah pemberian antibiotik empirik. Pernyataan dan rekomendasi pemberian antibiotik pada tata laksana IIAK adalah sebagaimana diuraikan berikut.

a. Antibiotik empirik pada IIAK

a1. Prinsip umum

Pengertian antibiotik empirik adalah antibiotik yang diberikan sebelum ada hasil biakan mikroorganisme dan hasil uji kepekaan, karena umumnya hasil tersebut tidak mungkin diperoleh dalam 48–72 jam.^{202–206} Antibiotik merupakan suatu modalitas terapi dalam tata laksana IIAK dan perlu diberikan seawal mungkin, dan berhubungan dengan hasil akhir.²⁰¹ Ketelitian dalam diagnosis ditambah pengetahuan mengenai patogenesis, patofisiologi, epidemiologi patogen penyebab infeksi, dan data lokal tentang pola mikroorganisme penyebab infeksi serta pola kepekaannya akan sangat membantu mengarahkan pada patogen penyebab dan pemilihan antibiotik empirik.⁴⁴

- 43) Antibiotik empirik intravena diberikan dalam waktu satu jam setelah IIAK terdeteksi. (Rekomendasi 2C).
- 44) Pemberian antibiotik empirik harus didasari studi epidemiologi di daerah tertentu, faktor risiko kegagalan tata laksana, derajat keparahan klinik dan sumber infeksi (Rekomendasi 1C).

- 45) Dalam menentukan jenis antibiotik yang diberikan sebagai terapi empirik, beberapa pertimbangan yang harus diperhatikan adalah mikroorganisme resisten, risiko toksisitas, fungsi organ, dan kendali biaya (Rekomendasi 2C)
- 46) Pemilihan jenis antibiotik ditentukan oleh beberapa hal, antara lain: a) derajat keparahan, faktor risiko pejamu, dan data lokal. Pemberian antibiotik sebelumnya diikuti oleh risiko tinggi berkembangnya *multidrug resistant organisms* (MDRO). Antibiotik berspektrum luas direkomendasikan pada pasien dengan syok septik, MDRO, dan pemberian antibiotik sebelumnya (Rekomendasi 1B).
- 47) Efektivitas pemberian antibiotik empirik harus dievaluasi dalam waktu 48–72 jam setelah inisiasi. Bila pada kesempatan awal diberikan antibiotik berspektrum luas, diperlukan penyesuaian antibiotik ke jenis antibiotik berspektrum sempit berdasarkan hasil biakan (Rekomendasi 2B).
- 48) Pemberian antibiotik harus sesuai dengan formularium nasional (Rekomendasi 1C).

Rasional

Prognosis IIAK buruk bila dijumpai keterlambatan tata laksana, termasuk *source control* dan pemberian antibiotik. *Surviving sepsis campaign* merekomendasikan pemberian antibiotik melalui jalur intra vena selambatnya dalam satu jam pertama setelah sepsis terdeteksi secara klinik maupun laboratorik.⁸⁰

Prinsip pemberian antibiotik empirik harus disesuaikan dengan data lokal tentang pola bakteri patogen dan kepekaannya terhadap antibiotik.^{18,44,202,204,205,207–210}

a2. Pemilihan antibiotik empirik pada IIAK

Pemilihan antibiotik intravena untuk pasien tergolong IIAK–kom harus mengikuti program penatagunaan antibiotik yang menekankan bahwa penggunaan antibiotik berspektrum luas hanya ditujukan untuk pasien tergolong berat. Sementara IIAK–RS umumnya dihadapkan pada kemungkinan terinfeksi oleh organisme resisten, karenanya penambahan antibiotik akan memperkecil kemungkinan inadekuasi tata laksana antibiotik awal yang akan berakibat kegagalan tata laksana.

a2.1. Pendekatan umum

- 49) Lakukan evaluasi terhadap kemungkinan risiko pasien terinfeksi *Enterococcus spp.*, MRSA, Gram–negatif resisten, dan *Candida spp.* (Rekomendasi 2B).
- 50) Berikan antibiotik berspektrum lebih luas sebagai terapi empirik awal pada pasien tergolong risiko tinggi. Pertimbangkan untuk memberikan antibiotik tambahan sebagai terapi empirik pada pasien yang diduga kuat terinfeksi oleh *Enterococcus spp.*, MRSA, Gram–negatif resisten, dan *Candida spp.* (Rekomendasi 2B).

Rasional

Secara umum, pemilihan jenis antibiotik empirik didasari pada derajat keparahan (IIANK/IIAK, ditatalaksana sebelum/sesudah 7 hari, kondisi pasien berada dalam kategori sepsis/sepsis berat/syok septik) dan lokasi perforasi.^{172,211}

Pemberian antibiotik harus diberikan sesegera mungkin pada IIAK karena memengaruhi keberhasilan tata laksana dan prognosis.¹²⁸ *Surviving sepsis campaign* merekomendasikan pemberian antibiotik melalui jalur intra vena selambatnya satu jam setelah IIAK terdeteksi baik secara klinik maupun melalui data pemeriksaan penunjang (laboratorik dan pencitraan).⁸⁰ Dalam menentukan jenis antibiotik empirik sebelum diperoleh jenis mikroorganisme diketahui secara pasti melalui hasil biakan mikroorganisme, antibiotik yang diberikan disesuaikan dengan antibiogram yang secara periodik diterbitkan oleh laboratorium mikrobiologi/patologi di suatu rumah sakit.¹²⁸ Pertimbangan lain yang juga harus diperhatikan adalah 1) infeksi oleh mikroorganisme resisten, terutama pasien yang terinfeksi di rumah sakit (IIAK–RS), dan riwayat mendapatkan terapi antibiotik sebelumnya (dalam 90 hari terakhir).^{40,129} 2) Risiko toksisitas dan fungsi organ, terutama pada pasien yang mengalami MODS/MOF menjadi pertimbangan yang sangat penting.^{40,129} 3) Dalam pemilihan jenis antibiotik empirik harus mempertimbangkan kendali biaya.^{40,105} Hal yang kerap merupakan kekeliruan dalam menentukan jenis antibiotik empirik adalah paham yang merekomendasikan pemberian antibiotik hanya yang berspektrum luas. Pemberian antibiotik yang tidak tepat hanya akan memperberat perjalanan IIAK.^{212,213} Lebih lanjut, pemberian antibiotik berspektrum luas memicu semakin tingginya resistensi antibiotik.^{202,214}

a2.2 Antibiotik empirik untuk IIAK

- 51) Antibiotik golongan *aminoglycoside* diberikan sebagai lini pertama untuk terapi empirik namun dengan pertimbangan efek nefrotoksik dan tidak diberikan secara rutin, melainkan berdasarkan indikasi (Rekomendasi 1C).
- 52) *Meropenem* diberikan sebagai terapi empirik pada pasien berisiko tinggi (Rekomendasi 1A).
- 53) *Ertapenem* diberikan sebagai terapi empirik pada risiko rendah (Rekomendasi 1A).
- 54) *Doripenem* diberikan sebagai terapi empirik pada pasien berisiko tinggi (Rekomendasi 2C).
- 55) Pemberian *imipenem–cilastatin* diberikan sebagai terapi empirik pada pasien berisiko tinggi (Rekomendasi 2C).
- 56) Jangan memberikan *tigecycline* untuk terapi empirik secara umum (Rekomendasi 1B).
- 57) Pertimbangkan pemberian *tigecycline* pada pasien dewasa dengan infeksi yang disebabkan patogen resisten terhadap satu komponen dari antibiotik

kombinasi yang diberikan, bila antibiotik lain tidak menunjukkan kesesuaian (Rekomendasi 2B).

b. Antibiotik definitif pada IIAK

Pengertian antibiotik definitif adalah pemberian suatu jenis antibiotik tertentu sesuai mikroorganisme penyebab yang diperoleh dari hasil biakan serta uji kepekaan. Hal ini merupakan suatu penatagunaan antibiotik yang baik.

Lebih lanjut, dalam penatagunaan antibiotik ditekankan beberapa hal untuk mencapai tujuan.²¹⁵⁻²¹⁷ Pertama, kerjasama dengan para klinisi dalam mengupayakan pasien mendapatkan terapi antibiotik yang sesuai.^{215,216,218} Kesesuaian ini dijabarkan oleh Joseph dan Rodvold (2008) sebagai 4D tata laksana antibiotik optimal: *right Drug* (tepat jenis), *right Dose* (tepat dosis), *De-escalasi* mikroorganisme patogen (tepat guna, efektif), dan *right Duration of therapy* (tepat waktu).²¹⁹ Tujuan kedua adalah mencegah *overuse* (misal, abses di kulit yang dapat diatasi hanya dengan drainase), *misuse* (misal, infeksi virus), dan *abuse* (misal, penggunaan antibiotik berspektrum luas dan antibiotik kombinasi untuk infeksi yang terjadi di komunitas/bukan di rumah sakit/pusat layanan kesehatan).^{215,220} Tujuan ketiga adalah mencegah resistensi antibiotik. Pasien yang mendapatkan antibiotik dalam jangka waktu lama terpapar pada risiko terkolonisasi atau bahkan terinfeksi oleh mikroorganisme resisten.^{215,221-224} Penatagunaan antibiotik ini menekankan betul pada perlunya melakukan evaluasi dan monitor ketat pada pola mikroorganisme dan pemberian antibiotik pada suatu institusi di daerah tertentu; tidak pada CPG, *clinical pathway* maupun algoritma yang disusun di pusat layanan di luar (negara lain) yang memiliki populasi, masalah kesehatan, situasi dan kondisi yang berbeda.^{225,226} Faktor yang tidak boleh dilupakan adalah kendali biaya.⁵⁶

- 58) Faktor yang berperan utama dalam pemilihan antibiotik yang akan diberikan pada pasien kritis terdiri dari tiga hal: 1) derajat keparahan penyakit, 2) lingkungan lokal, dan 3) faktor risiko pejamu. Pemberian antibiotik sebelumnya diikuti oleh berkembangnya *multidrug resistant organisms* (MDRO). Antibiotik berspektrum luas, termasuk terapi kombinasi berbagai jenis antibiotik direkomendasikan pada pasien dengan syok septik, MDRO, dan riwayat pemberian antibiotik sebelumnya (Rekomendasi 1B).
- 59) Durasi pemberian antibiotik pada pasien kritis didasari evaluasi bersama tim multidisipliner (Rekomendasi 1B).
- 60) Pada pasien dengan IIA tergolong tidak berat disertai tindakan *source control* adekuat, direkomendasikan pemberian antibiotik jangka pendek (3–5 hari) (Rekomendasi 1A).
- 61) Pada IIAK seperti apendisitis akut dan kolesistitis akut, pemberian antibiotik pascabedah tidak diperlukan (Rekomendasi 1A).

- 62) Pada pasien dengan IIAK persisten, keputusan untuk melanjutkan, merubah jenis antibiotik/pola pemberian, atau menghentikan pemberian antibiotik ditetapkan berdasarkan temuan klinik dan laboratorik (Rekomendasi 1A).

Rasional

Penelitian menunjukkan bahwa setelah *source control* adekuat tidak ada perbedaan bermakna pemberian antibiotik selama empat hari dibandingkan dengan delapan hari.²²⁷

c. Antibiotik per oral

Pemberian antibiotik per oral sebagai pengganti jalur intravena pada pasien dengan IIAK dapat dipertimbangkan pada kondisi tertentu. Rekomendasi khusus untuk ini adalah sebagai berikut.

- 63) Pemberian antibiotik oral secara selektif dengan bioavailabilitas sebagai pengganti antibiotik intravena pada pasien dengan fungsi gastrointestinal sudah kembali adekuat. Pemberian antibiotik jangka pendek untuk memenuhi kebutuhan pemberian antibiotik tidak melebihi waktu yang direkomendasikan (Rekomendasi 1B).

d. Antibiotik untuk IIAK yang disebabkan mikroorganisme anaerob

- 64) Infeksi oleh mikroorganisme anaerob menjadi suatu hal yang lazim sebagai konsekuensi logis dari pemberian antibiotik dosis tinggi dalam waktu lama yang ditujukan untuk eradikasi mikroorganisme aerob (Rekomendasi 1B).
- 65) *Metronidazole* merupakan pilihan pertama untuk mengatasi infeksi oleh mikroorganisme anaerob (Rekomendasi 2C).
- 66) Pemberian *metronidazole* sebagai pilihan anti-anaerob sebagai terapi empirik kombinasi (Rekomendasi 1B).
- 67) Jangan memberikan *clindamycin* sebagai suatu anti-anaerob dalam bentuk kombinasi untuk terapi empirik, kecuali *metronidazole* tidak dimungkinkan (Rekomendasi 2B).

Rasional

Infeksi oleh mikroorganisme anaerob berkembang sejalan dengan pemberian antibiotik jenis tertentu dengan dosis tinggi dalam waktu lama yang ditujukan untuk eradikasi mikroorganisme aerob.^{17,89,228} Infeksi oleh mikroorganisme anaerob ini juga dimungkinkan oleh faktor yang menyebabkan perubahan pola mikrobiota di usus,²²⁹ termasuk diantaranya oleh mikroorganisme seperti *Escherichia coli* yang mereduksi konsentrasi oksigen sehingga memfasilitasi pertumbuhan mikroorganisme obligat anaerob seperti *Bacteroides fragilis*.⁴⁴ Intinya, terjadi

gangguan keseimbangan antara harmonisasi mikroorganisme aerob–anaerob yang akan merugikan pejamu.^{230,231} *Bacteroides fragilis* dilaporkan merupakan mikroorganisme yang terdeteksi mencapai 34,6% isolat anaerob pada IIAK (frekuensi relatif).²³² Selain karakteristik klinik, dan pemeriksaan yang ditujukan untuk deteksi mikroorganisme anaerob,^{231,233} pemikiran infeksi anaerob selalu dipertimbangkan pada paparan antibiotik lama yang ditujukan untuk mikroorganisme aerob sebagaimana diuraikan; namun tidak pada kesempatan awal;⁴⁷ Pemberian awal tanpa bukti objektif merupakan penyebab terjadinya resistensi mikroorganisme anaerob.^{223,234,235} Oleh karenanya, tata laksana antibiotik untuk IIAK yang disebabkan anaerob merupakan terapi definitif, bukan empirik. Bila sejak awal kemungkinan penyebab sudah diduga bakteri anaerob, maka terapi empirik menggunakan *carbapenem* sudah mencakup bakteri anaerob ini.

6. IIAK akibat jamur

- 68) Pada pemeriksaan biakan spesimen intraabdominal selalu dimintakan biakan untuk jamur, khususnya *Candida spp.* (Rekomendasi 2A).
- 69) Dijumpainya *Candida spp.* Pada spesimen intraperitoneum menunjukkan prognosis buruk (Rekomendasi 1C).
- 70) Spesimen yang diperoleh dari pipa drainase tidak memiliki nilai diagnostik selain untuk menentukan adanya kolonisasi (Rekomendasi 2C).
- 71) Pemberian antijamur sistemik dipertimbangkan bila didapatkan spesimen intraperitoneum adekuat (diperoleh pada saat pembedahan atau melalui drainase eksternal 24 jam) menunjukkan *Candida*, tanpa memperhatikan konsentrasinya maupun pertumbuhan bakteri (Rekomendasi 2A).
- 72) Pemberian antijamur sebagai terapi empirik tidak direkomendasikan secara rutin, namun pada pasien IIAK dengan faktor risiko yang terdokumentasi, yaitu IIAK–RS, infeksi pada pasien dengan riwayat operasi sebelumnya, kebocoran anastomosis, pankreatitis nekrotikans dan kegagalan terapi antibiotik (Rekomendasi 2C)
- 73) Antijamur tidak diberikan berdasarkan hasil biakan positif pada sampel yang diambil dari drain terutama drain yang ditempatkan lebih dari 24 jam (Rekomendasi TG).
- 74) Jangan memberikan antijamur secara rutin sebagai terapi empirik pada pasien berisiko tinggi (Rekomendasi 1B).
- 75) Pertimbangkan pemberian antijamur sebagai terapi empirik pada pasien kritis dengan infeksi yang bersumber pada saluran cerna bagian atas (Rekomendasi 2B).

Rasional

Infeksi jamur merupakan hal yang jarang dijumpai sebagai infeksi primer, namun berkembang pada pasien yang mendapatkan antibiotik dosis tinggi dalam jangka

dan di rawat di rumah sakit dalam waktu 5–7 hari;²¹¹ sebagai akibat perubahan pola mikrobiota di usus,^{82,229,236,237} dan pasien dengan daya tahan tubuh lemah baik akibat gangguan metabolisme karena infeksi (misalnya pada pankreatitis)^{238,239} atau sebab lainnya. Beberapa studi menunjukkan IIAK akibat jamur memiliki prognosis buruk bila pada spesimen dijumpai *Candida spp.*, meski dengan pemberian antijamur adekuat sekalipun.^{162,240,241} Diyakini bahwa tindakan *source control* awal dalam kategori dini dan antijamur adekuat akan memperbaiki prognosis.^{87,88,242} Studi multisenter Bassetti (2013) menunjukkan data mortalitas pada IIAK akibat kandidiasis bervariasi antara 25–60%.²⁴³ Studi Vergidis (2015) dan Marcus (2016) menunjukkan mortalitas pada kandidiasis dengan peritonitis primer 89% sementara pada peritonitis sekunder 49%.^{47,244}

Diagnosis peritonitis jamur tetap merupakan suatu hal yang penuh dengan tantangan. Biakan darah hanya menunjukkan sensitivitas 50%, artinya demikian rendahnya. Untuk membedakan kolonisasi dan infeksi, panel diskusi mengenai tata laksana antijamur menetapkan bahwa pemberian antijamur hanya dilakukan bila sampel diperoleh dari spesimen yang diperoleh dari prosedur bedah atau drainase eksternal yang diambil dalam waktu 24 jam.^{245,246} Biakan positif yang diambil dari drainase eksternal lebih dari 24 jam tidak ditatalaksana.²⁴⁷ Saat ini, prosedur diagnostik untuk membedakan kolonisasi dan infeksi jamur (khususnya *Candida*) memanfaatkan metode non-biakan, yaitu 1,3 β -D glucan sebagai marker serum untuk deteksi awal infeksi jamur.^{88,243,245} Laporan meta-analisis Montravers dkk menyimpulkan uji ini memiliki sensitivitas 76,8% dan spesifisitas 85,3%.²⁴⁸ Sementara itu, León dkk pada studinya yang melibatkan 176 subjek non-neutropenia dengan IIA berat, berhasil membedakan β -D glucan dengan uji positif *Candida albicans* menggunakan *germ tube antibody*.²⁴⁹

6.1. Tata laksana IIAK akibat jamur: jenis antijamur, dan *timing* pemberian

Karena IIAK akibat jamur merupakan kondisi relatif jarang, dalam terapi empirik dijumpai beberapa kontroversi yang dalam beberapa tahun terakhir menuju ke suatu ketegasan bahwa tidak diperlukan pemberian antijamur secara rutin sebagai terapi empirik.⁸⁷ Sartelli dalam *systematic review* (2016) menjelaskan bahwa pemberian antijamur pada terapi empirik hanya diperlukan pada kelompok risiko tinggi. Pada praktiknya, mereka yang terdokumentasi memiliki risiko tinggi adalah pasien yang menjalani operasi sebelumnya, kebocoran anastomosis, pankreatitis nekrotikans dan kegagalan terapi antibiotik terpapar pada tata laksana antibiotik poten, multifarmasi, berspektrum luas dan waktu yang lama; dengan kata lain menyebabkan suburnya pertumbuhan jamur.²⁴⁰ Suatu studi kohort multisenter pasien non-neutropenik di ICU tidak berhasil menunjukkan efek menguntungkan pemberian *echinocandins* sebagai terapi awal dalam memperbaiki prognosis, dibandingkan dengan golongan *azoles*. Dari studi tersebut disimpulkan bahwa

echinocandins direkomendasikan untuk diberikan pada pasien IAI yang dirawat di ICU dengan syok septik.

- 76) Jangan memberikan *amphotericin B* atau formulasi dalam bentuk lipid secara rutin untuk terapi empirik atau terapi yang ditujukan dalam tata laksana IIAK akibat *Candida* (Rekomendasi 2B).
- 77) Pertimbangkan pemberian *fluconazole* untuk *preemptive* dan tata laksana infeksi oleh strain *Candida albicans* pada pasien yang tergolong non-kritis (Rekomendasi 2B).
- 78) Pertimbangkan pemberian *voriconazole* untuk terapi empirik atau terapi yang ditujukan dalam tata laksana infeksi oleh strain *Candida* yang tidak sensitif (Rekomendasi 2B).
- 79) Pertimbangkan pemberian *echinocandin* (*anidulafungin* atau *micafungin*) untuk terapi empirik atau tata laksana infeksi oleh *Candida spp.* tergolong kritis (Rekomendasi 1B).

7. Evaluasi keberhasilan

Dalam evaluasi tata laksana dijumpai kendala dalam menetapkan kriteria keberhasilan, terkait masalah yang dihadapi dalam menentukan kegagalan. Kriteria berhasil perlu dijabarkan dalam pengertian awam/pasien bertahan hidup dan sembuh sehingga kembali pada aktivitas sehari-hari, bertahan hidup dengan keterbatasan atau dalam pengertian medik yang menjelaskan keberhasilan tata laksana bedah, atau keberhasilan antibiotik mengatasi infeksi.^{136,139,142,250,251}

Faktor risiko kegagalan tata laksana

- 80) Dalam melakukan penilaian terhadap kegagalan tata laksana kasus dengan infeksi intraabdomen, beberapa faktor yang diperhitungkan antara lain adalah adanya sepsis atau syok septik, usia sangat muda atau sangat tua, kondisi komorbid, beratnya IIA, adekuasi *source control* awal, adanya mikroorganisme resisten atau oportunistik (Rekomendasi 1B).
- 81) Tindakan *source control* dan antibiotik inadkuat keduanya merupakan faktor yang dapat dimodifikasi pada pasien IIAK kritis yang ditatalaksana di ICU. Disfungsi organ yang dijumpai pada pasien IIAK kritis disertai luaran yang buruk (Rekomendasi 1B).
- 82) Pasien dengan dua faktor risiko, peritonitis difus, dan *source control* inadkuat (Rekomendasi 2B).
- 83) Pasien yang dirawat sekurangnya 48 jam dalam kurun waktu 90 hari terakhir, berada dalam perawatan *home-care* oleh perawat dalam kurun waktu 30 hari terakhir, mendapatkan terapi melalui jalur intravena, perawatan luka, atau *renal replacement therapy* dalam kurun waktu 30 hari terakhir; mendapatkan terapi antibiotik spektrum luas kurun waktu 90 hari terakhir, mengalami infeksi pascabedah, dan diketahui terinfeksi oleh

patogen resisten dan berpotensi terinfeksi oleh mikroorganisme resisten atau oportunistik (Rekomendasi 2B)

- 84) Pasien dengan APACHE score II ≥ 10 memiliki kegagalan tata laksana (Rekomendasi 1B).

Rasional

Perumusan kriteria pasien IIA golongan risiko tinggi untuk mengalami kegagalan tata laksana dihadapkan pada beberapa kendala. Kendala pertama adalah mendeskripsikan definisi kegagalan sebagai luaran: apakah kegagalan dimaksud berarti mortalitas, atau kegagalan tata laksana *source control*, atau kegagalan tata laksana antibiotik. Hal ini dikaitkan dengan keberagaman definisi yang digunakan sebagai variabel luaran pada beberapa studi. Kedua, ‘risiko tinggi’ menggambarkan kondisi pasien, misalnya usia, faktor komorbid atau derajat keparahan penyakit saat pasien masuk rumah sakit. Di sisi lain, pasien yang berstatus ‘risiko rendah’ dapat berubah menjadi ‘risiko tinggi’ saat dijumpai keterlambatan deteksi, resusitasi, dan inisiasi tata laksana pada kesempatan awal. Oleh karenanya, berbagai faktor harus dipertimbangkan dalam mendeskripsikan pasien berstatus ‘risiko tinggi’ dan kegagalan tata laksana. Secara umum, atribut ‘risiko tinggi’ pada IIA ditujukan pada faktor individu (usia lanjut, immunosupresi, keganasan, dan faktor komorbid) atau faktor penyakit dasar yang direpresentasikan dalam skor ‘risiko tinggi’ (misalnya, skor ASA, APACHE, SOFA), keterlambatan tata laksana (lebih dari 24 jam), dan tindakan *source control* inadekuat.^{40,252–254}

Tabel 5 Faktor risiko kegagalan tata laksana dan kematian menurut Mazuski.¹⁷

Kegagalan tata laksana	Mortalitas
Faktor risiko yang terdeteksi pada kesempatan awal	
– Usia	– Usia
– Usia muda	– Keganasan
– Laki–laki	– Penyakit jantung
– Keganasan	– Sirosis
– Penyakit vaskular perifer	– Penyakit ginjal/ <i>renal replacement therapy</i>
– Ketergantungan alkohol	– Penurunan kesadaran
– Skor Charlson meningkat	– Malnutrisi
– Takikardia	– Terapi kortikosteroid
– Indeks massa tubuh >29	– Komorbid
– Leukositosis	– Disfungsi organ prabedah
– Hipoalbuminemia	– Skor ASA >3
– RasioPaO ₂ /FiO ₂ rendah	– Indikasi perawatan ICU
– Skor APACHE II	– Temperatur
– Skor SAPS II	– Hipoalbuminemia
	– Hipokolesterolemia
	– Hiperlaktatemia
	– Peningkatan procalcitonin
	– Skor APACHE II
	– Skor SAPS II
	– Sepsis berat/syok septik/topangan vasopressor
	– Skor SOFA ≥ 1
	– Penanda derajat keparahan penyakit

Perkembangan pascatindakan <i>source control</i> awal	
– Temperatur pascabedah >39°C	– Penurunan produksi urin
– Takikardia pascabedah	– Perburukan trombositopenia
– Rasio PaO ₂ /FiO ₂ pascabedah rendah	– Perburukan hiperbilirubinemia
– Konsentrasi hemoglobin pascabedah rendah	– Perburukan skor <i>Glasgow Coma Scale</i> SOFA
– Hipernatremia pascabedah	– Perburukan skor SOFA renal
– Skor MODS	– Skor MOF/MODS
	– Gangguan jantung
	– Infeksi yang berhubungan dengan kateter– pembuluh darah
Faktor risiko yang terdeteksi pada kesempatan awal	
Karakteristik infeksi	
– Peritonitis difus	– Peritonitis difus
– Sumber non–apendiks	– Skor MPI
– Dijumpai iskemia usus	– Sumber infeksi dari saluran cerna bagian atas
	– Sumber berasal dari empedu
	– Sumber berasal dari usus halus dan kolon
	– Sumber non–apendiks
	– Sumber non–kolonik
Tindakan <i>source control</i>	
– <i>Source control</i> inadeguat	– <i>Source control</i> inadeguat
– <i>Source control</i> tertunda	– <i>Source control</i> tertunda
– <i>Laparotomy vs. laparoscopy</i> untuk <i>source control</i>	– <i>Laparotomy vs. laparoscopy</i> untuk <i>source control</i>
	– Tanpa penutupan fasia–abdomen
	– Komplikasi bedah dalam bentuk apapun
Karakteristik mikrobiologi	
– Patogen resisten	– <i>Enterococcus</i> spp. pada biakan
– <i>Enterococcus</i> spp. pada biakan	– Peritonitis <i>candida</i>
– Perawatan rumah sakit berkepanjangan sebelum tindakan <i>source control</i>	– Patogen resisten
	– IA–RS
	– IIA–kom
Terapi antibiotik	
– Terapi antibiotik inisial inadeguat	– Terapi antibiotik empirik inisial inadeguat
Keterangan: PaO ₂ : tekanan parsial oksigen arteri, FiO ₂ : fraksi oksigen, ASA: <i>American Society of Anesthesiologists</i> ; ICU: <i>intensive care unit</i> ; APACHE: <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i> ; SAPS II: <i>Simplified Acute Physiology Score II</i> ; MOF: <i>multiple organ failure</i> ; MODS: <i>multiple organ dysfunction syndrome</i> ; MPI: <i>Mannheim Peritonitis Index</i> ; IIA–RS = infeksi intraabdomen yang didapat di rumah sakit, IIA–kom = infeksi intraabdomen yang didapat di komunitas	

Sepsis ditegakkan berdasarkan kriteria berikut.^{81,82}

1. Parameter untuk variabel umum beberapa parameter seperti: a) Demam (*core temperature* >38,3°C), atau b) Hipotermia (*core temperature* <36 °C, sementara pada kasus pediatrik <35°C), c) Frekuensi nadi <90 kali per menit atau >2 deviasi standar (SD) di atas nilai normal kelompok usia tersebut, d) Takipnea, e) Penurunan kesadaran, f) Edema bermakna atau balans cairan positif (>20 mL/kg dalam 24 jam), g) Hiperglikemia (kadar glukosa plasma >140 mg/dL atau 7,7 mmol/L) tanpa riwayat diabetes.
2. Parameter untuk variabel inflamasi: a) Leukositosis (hitung leukosit >12.000 sel/μL atau leukopenia (hitung leukosit <4.000 sel/μL) atau hitung leukosit

normal disertai bentuk imatur >10%, b) C-reactive protein atau Procalcitonin plasma >2 SD di atas nilai normal.

3. Parameter untuk variabel hemodinamik: hipotensi arterial (tekanan sistolik <90 mmHg, MAP <70 mmHg, terjadi penurunan tekanan sistolik mencapai <40 mmHg pada dewasa atau <2 SD di bawah nilai normal kelompok usia tersebut.
4. Parameter untuk variabel disfungsi organ: a) Hipoksemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ <300), b) Oliguria akut (produksi urin <0,5 mL/kg/jam dalam 2 jam berturut-turut dengan cairan resusitasi adekuat, c) Peningkatan kreatinin >0,5 mg/dL atau 44,2 $\mu\text{mol/L}$, d) Abnormalitas koagulasi (*index normalized ratio*, INR >1,5 atau aPTT *activated partial thromboplastin time*, aPTT >60 detik, e) Ileus (bising usus negatif), f) Trombositopenia (hitung trombosit <100.000 sel/ μL , g) Hiperbilirubinemia (bilirubin total plasma >4 mg/dL atau 70 $\mu\text{mol/L}$).
5. Parameter untuk variabel perfusi jaringan; a) Hiperlaktatemia (>1 mmol/L), dan b) Penurunan pengisian-ulang kapiler atau *mottling*.

Adanya disfungsi organ dinilai melalui *tools* baku yang digunakan saat ini, yaitu *sequential organ failure assessment (SOFA) score*,^{14,49,98,128,256} yang secara praktis dapat dihitung menggunakan *quick-SOFA (qSOFA)*.²⁵⁶ Hal yang perlu mendapat perhatian adalah perubahan definisi sepsis dari definisi sebelumnya yang membedakan sepsis dengan syok septik (sepsis disertai disfungsi/kegagalan organ) sedangkan sejak 2016 hanya dikenal satu definisi yaitu sepsis.^{14,80} *SOFA score* (atau *qSOFA*) sendiri tidak berkontribusi pada perubahan definisi tersebut karena hanya merupakan informasi adanya disfungsi organ.²⁵⁶

Menurut definisi sepsis terakhir (2016), kriteria sepsis didukung data objektif hasil pemeriksaan biakan atau dicurigai akibat infeksi ditambah dengan:

- (1) Perubahan skor SOFA total >2, atau
- (2) Skor *qSOFA* >2, disertai sekurangnya dua hal berikut yang diduga kuat sebagai akibat infeksi:
 - Frekuensi napas >22 kali/menit
 - Penurunan kesadaran
 - Tekanan darah sistolik <100 mm Hg

Sedangkan syok septik didefinisikan sebagai sepsis disertai hipotensi persisten yang memerlukan vasopresor untuk mempertahankan MAP >65 mmHg disertai peningkatan kadar serum laktat >2 mmol/L (18 mg/dL) setelah resusitasi cairan dengan volume adekuat.

Penutup

CPG ini mencakup pernyataan dan rekomendasi yang diadaptasi dari dua CPG terkini setelah melalui telaah kritis dan diformulasikan menurut ketentuan GRADE. Beberapa pernyataan dan rekomendasi terfokus pada deteksi secara klinik, laboratorik dan pencitraan, tindakan *source control*, antibiotik, dan risiko kegagalan tata laksana dengan karakteristik yang spesifik Indonesia.

Referensi

1. Joint Commission International. Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals. 5th ed. Joint Commission International; 2013.
2. Lalisang TJM. Klinik Praktis Pengendalian Sumber Infeksi Pada Tatalaksana Sepsis. (Lalisang TJ, ed.). Jakarta: Sagung Seto; 2015.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165–228. doi:10.1007/s00134-012-2769-8.
4. Pulcini C. Antibiotic stewardship: update and perspectives. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(11):791–792. doi:10.1016/j.cmi.2017.08.020.
5. Gyssens IC. Antibiotic policy. *Int J Antimicrob Agents.* 2011. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.002.
6. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Heal Pharm.* 2013. doi:10.2146/ajhp120568.
7. Bohnen J, Solomkin J, Dellinger P, Bjornson S, Page C. Guidelines for Clinical Care : Anti-infective Intra-abdominal Infection Agents for Intra-abdominal Infection. *Arch Surg.* 1992;127:83–89.
8. Solomkin JS, Hemsell DL, Sweet R, Tally F, Bartlett J. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of intraabdominal infections. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis.* 1992;15 Suppl 1:S33–42.
9. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study). *World J Emerg Surg.* 2013;8.
10. Moenadjat Y, Lalisang TJ, Saunar RS, et al. Epidemiology of Microorganisms in intraabdominal infection/complicated intraabdominal infections in six centers of surgical care in Indonesia: A preliminary study. *New Ropanasuri J Surg.* 2017;2(2):e149.
11. Simanjuntak B. Microbial Pattern in Complicated Intraabdominal Infection due to Perforated Gastrointestinal Tract (In Bahasa). Thesis. Department of Surgery. Faculty of Medicine. Universitas Indonesia. 2014.
12. World Health Organization (WHO). ICD-10 Version:2010. World Health Organization.
13. Bone RC. The sepsis syndrome. Definition and general approach to management. *Clin Chest Med.* 1996;17(2):175–181.
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):801. doi:10.1001/jama.2016.0287.
15. Marshall JC. Sepsis Definitions. A Work in Progress. *Crit Care Clin.* 2017:1–14. doi:10.1016/j.ccc.2017.08.004.
16. Field MJ, Lohr KN. Guidelines for Clinical Practice: What They Are and Why They Count. Vol 319. National Academy Press; 1992. doi:10.1111/j.1748-720X.1995.tb01330.x.
17. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(1):1–76. doi:10.1089/sur.2016.261.
18. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, et al. Management of intra-abdominal infections: Recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg.* 2017. doi:10.1186/s13017-017-0132-7.
19. Research TCC for GH. Knowledge Translation in Low and Middle Income Countries.

- 2010;(December).
20. Shearman AD, Shearman CP. How to practise evidence-based surgery. *Surg (United Kingdom)*. 2012;30(9):481–485. doi:10.1016/j.mpsur.2012.06.005.
 21. Kemkes. Pedoman Penyusunan Standar Pelayanan Kedokteran. 2014.
 22. Burgers JS, Anzueto A, Black PN, et al. Adaptation, Evaluation, and Updating of Guidelines. *Proc Am Thorac Soc*. 2012;9(5):304–310. doi:10.1513/pats.201208-067ST.
 23. Amer YS, Elzalabany MM, Omar TI, Ibrahim AG, Dowidar NL. The “Adapted ADAPTE”: An approach to improve utilization of the ADAPTE guideline adaptation resource toolkit in the Alexandria Center for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *J Eval Clin Pract*. 2015;21(6):1095–1106. doi:10.1111/jep.12479.
 24. Kurup A, Liao K-H, Ren J, et al. Antibiotic management of complicated intra-abdominal infections in adults: The Asian perspective. *Ann Med Surg*. 2014. doi:10.1016/j.amsu.2014.06.005.
 25. The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE process: Resource toolkit for guideline adaptation. 2009:1–95.
 26. Siering U, Eikermann M, Hausner E, Hoffmann-Eber W, Neugebauer EA. Appraisal tools for clinical practice guidelines: A systematic review. *PLoS One*. 2013;8(12). doi:10.1371/journal.pone.0082915.
 27. Eikermann M, Holzmann N, Siering U, Rütger A. Tools for assessing the content of guidelines are needed to enable their effective use – a systematic comparison. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):853. doi:10.1186/1756-0500-7-853.
 28. Hoffmann-eber W, Siering U, Neugebauer EAM, Brockhaus C, Lampert U, Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II : Systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. 2017;3:1–15.
 29. Vernooij RWM, Alonso-Coello P, Brouwers M, Martínez García L. Reporting Items for Updated Clinical Guidelines: Checklist for the Reporting of Updated Guidelines (CheckUp). *PLoS Med*. 2017. doi:10.1371/journal.pmed.1002207.
 30. Moenadjat Y, Mulya DD, Lalisang TJ. Critical Appraisal to Intraabdominal/Complicated Intraabdominal Guidelines to Develop Indonesian Specific Clinical Practice Guidelines. *New Ropanasuri J Surg*. 2017;2(2):e153.
 31. Huguet A, Hayden JA, Stinson J, et al. Judging the quality of evidence in reviews of prognostic factor research: adapting the GRADE framework. *Syst Rev*. 2013;2(1):71. doi:10.1186/2046-4053-2-71.
 32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations : GRADE : An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations RATING QUALITY OF EVIDENCE OF RECOMMENDATIONS GRADE : of evidence an emerging and consensus of on rati. *Br Med J*. 2008;336(April):924–926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
 33. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med*. 1999;170(6):348–351.
 34. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(5):597–600. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.12.011.
 35. Sartelli M, Viale P, Catena F, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2013. doi:10.1186/1749-7922-8-3.
 36. Solomkin JS, John E, Mazuski, Ellie J. C. Goldstein EJBJSBKAR, 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):133–164. doi:10.1086/649554.
 37. Menichetti F, Sganga G. Definition and Classification of Intra-abdominal Infections. *J Chemother*. 2009. doi:10.1179/joc.2009.21.Supplement-1.3.
 38. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg*. 1996;224(1):10–18. doi:10.1097/00000658-199607000-00003.
 39. Sartelli M. A focus on intra-abdominal infections.
 40. Lopez N, Kobayashi L, Coimbra R. A Comprehensive review of abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2011. doi:10.1186/1749-7922-6-7.
 41. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol*. 1999;473(4):11–30. doi:10.1016/S0966-842X(00)88906-4.

42. Deitch EA. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: What is important in human beings? *Surgery*. 2002. doi:10.1067/msy.2002.116408.
43. Deitch EA. Gut–origin sepsis: Evolution of a concept. *Surgeon*. 2012. doi:10.1016/j.surge.2012.03.003.
44. Weigelt JA. Empiric treatment options in the management of complicated intra–abdominal infections. *CleveClinJMed*. 2007;74(Suppl. 4):S29–S37. doi:10.3949/ccjm.74.Suppl_4.S29.
45. MacFie J. Current status of bacterial translocation as a cause of surgical sepsis. *Br Med Bull*. 2004;71:1–11. doi:10.1093/bmb/ldh029.
46. Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med*. 2005;33(7):1538–1548. doi:10.1097/01.CCM.0000168253.91200.83.
47. Marcus G, Levy S, Salhab G, et al. Intra–abdominal Infections: The Role of Anaerobes, Enterococci, Fungi, and Multidrug–Resistant Organisms. *Open Forum Infect Dis*. 2016. doi:10.1093/ofid/ofw232.
48. Cerceo E, Deitelzweig SB, Sherman BM, Amin AN. Multidrug–Resistant Gram–Negative Bacterial Infections in the Hospital Setting: Overview, Implications for Clinical Practice, and Emerging Treatment Options. *Microb Drug Resist*. 2016. doi:10.1089/mdr.2015.0220.
49. Montravers P, Blot S, Dimopoulos G, et al. Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. *Intensive Care Med*. 2016. doi:10.1007/s00134–016–4307–6.
50. Amin AN, Deruelle D. Healthcare–associated infections, infection control and the potential of new antibiotics in development in the USA. *Futur Microbiol*. 2015;10(6):1049–1062. doi:10.2217/FMB.15.33.
51. Chromik AM, Meiser A, Hölling J, et al. Identification of patients at risk for development of tertiary peritonitis on a surgical intensive care unit. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(7):1358–1367. doi:10.1007/s11605–009–0882–y.
52. Herzog T, Chromik AM, Uhl W. Treatment of complicated intra–abdominal infections in the era of multi–drug resistant bacteria. *Eur J Med Res*. 2010;15:525–532. doi:10.1186/2047–783x–15–12–525.
53. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, et al. Clinical and microbiological profiles of community–acquired and nosocomial intra–abdominal infections: Results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother*. 2009. doi:10.1093/jac/dkp005.
54. Mazuski J, Solomkin J. Intra–abdominal infections. *Surg Clin North Am*. 2009;89:421–437. doi:10.1016/j.suc.2008.12.001.
55. Jean SS, Ko WC, Xie Y, et al. Clinical characteristics of patients with community–acquired complicated intra–abdominal infections: a prospective, multicentre, observational study. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(3):222–228. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.05.018.
56. Eandi M. Hospital Management of Complicated Intra–abdominal infections: Pharmacoeconomic Evaluation. *J Chemother*. 2009. doi:10.1179/joc.2009.21.Supplement–1.44.
57. Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, et al. Classification of healthcare–associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med*. 2014;12(1):40. doi:10.1186/1741–7015–12–40.
58. Weledji EP, Elong FA. The peritoneum and abdominal sepsis. *J Peritoneum (and other serosal surfaces)*. 2016;1(2). doi:10.4081/joper.2016.13.
59. Chen DC, Barie PS, Hiatt JR. Peritonitis and Intraabdominal Infection. *Textb Crit Care*. 2011:795–805. doi:10.1016/B978–1–4377–1367–1.00105–1.
60. Hadley GP. Intra–abdominal sepsis–Epidemiology, aetiology and management. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23(6):357–362. doi:10.1053/j.sempedsurg.2014.06.008.
61. Rouzer CA, Scott WA, Griffith OW, Hamill AL, Cohn ZA. Glutathione metabolism in resting and phagocytizing peritoneal macrophages. *J Biol Chem*. 1982;257(4):2002–2008.
62. Djeha a, Pérez–Arellano JL, Brock JH. Transferrin synthesis by mouse lymph node and peritoneal macrophages: iron content and effect on lymphocyte proliferation. *Blood*. 1993;81(4):1046–1050.
63. Yung S, Thomas GJ, Davies M. Induction of hyaluronan metabolism after mechanical injury of human peritoneal mesothelial cells in vitro. *Kidney Int*. 2000;58(5):1953–1962.

- doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00367.x.
64. Marshall JC, Innes M. Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit Care Med*. 2003. doi:10.1097/01.CCM.0000087326.59341.51.
 65. Watson CM, Sawyer RG. Peritonitis. In: *Netter's Infectious Diseases*. Elsevier; 2012:286-291. doi:10.1016/B978-1-4377-0126-5.00050-1.
 66. Weledji EP, Ngowe MN. The challenge of intra-abdominal sepsis. *Int J Surg*. 2013. doi:10.1016/j.ijsu.2013.02.021.
 67. Pieracci FM, Barie PS. Intra-abdominal infections. *Curr Opin Crit Care*. 2007. doi:10.1097/MCC.0b013e32825a6720.
 68. Abu-Hijleh MF, Habbal OA, Moqattash ST. The role of the diaphragm in lymphatic absorption from the peritoneal cavity. *J Anat*. 1995;186:453-467.
 69. Sartelli M, Catena F, Di Saverio S, et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg*. 2014. doi:10.1186/1749-7922-9-22.
 70. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth*. 2011;107(1):57-64. doi:10.1093/bja/aer093.
 71. Mantzaris K, Tsolaki V, Zakynthinos E. Review Article Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and Potential Therapies. 2017;2017. doi:10.1155/2017/5985209.
 72. Catalan MP, Subirá D, Reyero A, et al. Regulation of apoptosis by lethal cytokines in human mesothelial cells. *Kidney Int*. 2003;64(1):321-330. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00062.x.
 73. Anum H, Riaz, Tasma BE, Woodman ME, Wooten RM, Worth RG. Human platelets efficiently kill IgG-opsonized E. coli. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;65(1):78-83. doi:10.1111/j.1574-695X.2012.00945.x.
 74. Ree IMC, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, Fijnvandraat KJ, Steggerda SJ, Lopriore E. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185581. doi:10.1371/journal.pone.0185581.
 75. Levi M. Platelets in sepsis. *Hematology*. 2005;10(SUPPL. 1):129-131. doi:10.1080/10245330512331390177.
 76. Wu Q, Ren J, Wang G, et al. The Incidence, Clinical Outcomes, and Risk Factors of Thrombocytopenia in Intra-Abdominal Infection Patients: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147482. doi:10.1371/journal.pone.0147482.
 77. Baue AE, Faist E, Fry DE. Multiple Organ Failure. *Pathophysiology, Prevention and Therapy*. Vol VOL. 366. (Baue AE, Faist E, Fry DE, eds.). New York: Springer; 2000. doi:10.1007/978-1-4612-1222-5.
 78. Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, et al. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282(1):H156-64. doi:10.1007/bf01645355.
 79. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):98-104. doi:10.1164/rccm.200109-016OC.
 80. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
 81. Oliver ZP, Perkins J. Source Identification and Source Control. *Emerg Med Clin North Am*. 2017. doi:10.1016/j.emc.2016.08.005.
 82. Sekirov I, Russell S, Antunes L. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904. doi:10.1152/physrev.00045.2009.
 83. Van Der Plas H, Van Der Plas H. Microbiological evaluation and antimicrobial treatment of complicated intra-abdominal infections. *53 South Afr J Epidemiol Infect © SAJEI South Afr J Epidemiol Infect*. 2012;2727(22):53-57.
 84. Mikamo H, Yuasa A, Wada K, Crawford B, Sugimoto N. Optimal treatment for complicated intra-abdominal infections in the era of antibiotic resistance: A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of combined therapy with metronidazole. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(3):1-9. doi:10.1093/ofid/ofw143.
 85. Goldstein EJC, Snyderman DR. Intra-abdominal: Review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(SUPPL. 2):29-36. doi:10.1093/jac/dkh201.

86. Goff DA, File TM. The Evolving Role of Antimicrobial Stewardship in Management of Multidrug Resistant Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2016. doi:10.1016/j.idc.2016.02.012.
87. Montravers P, Leroy O, Eckmann C. Intra-abdominal candidiasis: it's still a long way to get unquestionable data. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1682–1684. doi:10.1007/s00134-015-3894-y.
88. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, et al. Intra-abdominal candidiasis: The importance of early source control and antifungal treatment. *PLoS One.* 2016. doi:10.1371/journal.pone.0153247.
89. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2017. doi:10.1186/s13017-017-0141-6.
90. Barie P., Hydo LJ, Eachempati SR. Longitudinal outcomes of intra-abdominal infection complicated by critical illness. *Surg Infect (Larchmt).* 2004;5(4):365–373. doi:10.1089/sur.2004.5.365.
91. Hagopian T, Zuniga F, Surani S. Pylephlebitis: An Uncommon Complication of Intra-Abdominal Infection. *West J Emerg Med.* 2011;12(4):575–576. doi:10.5811/westjem.2011.1.2197.
92. Pérez-Bru S, Nofuentes-Riera C, García-Marín A, Luri-Prieto P, Morales-Calderón M, García-García S. Pylephlebitis: a rare but possible complication of intra-abdominal infections. *Cirugía y Cir (English Ed.* 2015;83(6):501–505. doi:10.1016/j.circen.2015.11.014.
93. Gerber GS, Guss SP, Piolet RW. Fournier's gangrene secondary to intra-abdominal processes. *Urology.* 1994;44(5):779–782. doi:10.1016/S0090-4295(94)80230-0.
94. Kobayashi M, Mohri Y, Ohi M, et al. Risk factors for anastomotic leakage and favorable antimicrobial treatment as empirical therapy for intra-abdominal infection in patients undergoing colorectal surgery. *Surg Today.* 2014;44(3):487–493. doi:10.1007/s00595-013-0575-8.
95. Caulfield H, Hyman NH. Anastomotic Leak After Low Anterior Resection. *JAMA Surg.* 2013;148(2):177. doi:10.1001/jamasurgery.2013.413.
96. Smith JW, Nash N, Procter L, et al. Not all abdomens are the same: A comparison of damage control surgery for intra-abdominal sepsis versus trauma. *Am Surg.* 2016;82(5):427–432.
97. Solomkin J, Mazuski J, Bradley J, 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;50:133–164. doi:10.1086/649554.
98. De Waele J, Lipman J, Sakr Y, et al. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. doi:10.1186/1471-2334-14-420.
99. McNamara R, Dean AJ. Approach to Acute Abdominal Pain. *Emerg Med Clin North Am.* 2011;29(2):159–173. doi:10.1016/j.emc.2011.01.013.
100. Mayumi T, Yoshida M, Tazuma S, et al. The Practice Guidelines for Primary Care of Acute Abdomen 2015. *Jpn J Radiol.* 2016. doi:10.1007/s11604-015-0489-z.
101. Macaluso C. Evaluation and management of acute abdominal pain in the emergency department. *Int J Gen Med.* 2012;5:789. doi:10.2147/IJGM.S25936.
102. Gans SL, Pols MA, Stoker J, Boermeester MA. Guideline for the diagnostic pathway in patients with acute abdominal pain. *Dig Surg.* 2015;32(1):23–31. doi:10.1159/000371583.
103. Podnos YD, Jimenez JC, Wilson SE. Intra-abdominal Sepsis in Elderly Persons. *Clin Infect Dis.* 2002;35(1):62–68. doi:10.1086/340866.
104. O'Hanlon-Nichols T. Gastrointestinal System. *Am J Nurs.* 1998;98(4):48–53.
105. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. *Jama.* 2017;317(8):847. doi:10.1001/jama.2017.0131.
106. Gajic O, Urrutia LE, Sewani H, Schroeder DR, Cullinane DC, Peters SG. Acute abdomen in the medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2002;30(6):1187–1190. doi:10.1097/00003246-200206000-00001.
107. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, et al. US or CT for Diagnosis of Appendicitis in Children and Adults? A Meta-Analysis. *Radiology.* 2006. doi:10.1148/radiol.2411050913.
108. Reich B, Zalut T, Weiner SG. An international evaluation of ultrasound vs. computed tomography in the diagnosis of appendicitis. *Int J Emerg Med.* 2011;4(1):68.

- doi:10.1186/1865-1380-4-68.
109. Lameris W, van Randen A, van Es HW, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *Bmj*. 2009;338(jun26 2):b2431-b2431. doi:10.1136/bmj.b2431.
 110. Mostbeck G, Adam EJ, Nielsen MB, et al. How to diagnose acute appendicitis: ultrasound first. *Insights Imaging*. 2016;7(2):255-263. doi:10.1007/s13244-016-0469-6.
 111. Walsh SR, Tang T, Bass S, Gaunt ME. Doppler-guided intra-operative fluid management during major abdominal surgery: Systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2008. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01516.x.
 112. Atema JJ, Van Rossem CC, Leeuwenburgh MM, Stoker J, Boermeester MA. Scoring system to distinguish uncomplicated from complicated acute appendicitis. *Br J Surg*. 2015;102(8):979-990. doi:10.1002/bjs.9835.
 113. Shah BR, Stewart J, Jeffery RB, Olcott EW. Value of short-interval computed tomography when sonography fails to visualize the appendix and shows otherwise normal findings. *J Ultrasound Med*. 2014. doi:10.7863/ultra.33.9.1589.
 114. Toorenvliet BR, Wiersma F, Bakker RFR, Merkus JWS, Breslau PJ, Hamming JF. Routine ultrasound and limited computed tomography for the diagnosis of acute appendicitis. *World J Surg*. 2010. doi:10.1007/s00268-010-0694-y.
 115. Debnath J, Kumar R, Mathur A, et al. On the Role of Ultrasonography and CT Scan in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Indian J Surg*. 2015;77(Suppl 2):221-226. doi:10.1007/s12262-012-0772-5.
 116. Whittle C, Schiappacasse G, Maccioni F. Radiological Imaging of Abdominal Infections and Inflammatory Disease. In: Signore A, Quintero AM, eds. *Diagnostic Imaging of Infections and Inflammatory Diseases*. New Jersey: John Wiley & Sons. Inc; 2014:91-117.
 117. Burke LMB, Bashir MR, Miller FH, et al. Magnetic resonance imaging of acute appendicitis in pregnancy: A 5-year multiinstitutional study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(5):693e1-693e6. doi:10.1016/j.ajog.2015.07.026.
 118. Hansen W, Moshiri M, Paladin A, Lamba R, Katz DS, Bhargava P. Evolving Practice Patterns in Imaging Pregnant Patients With Acute Abdominal and Pelvic Conditions. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2017;46(1):10-16. doi:10.1067/j.cpradiol.2016.06.002.
 119. Duke E, Kalb B, Arif-Tiwari H, et al. A systematic review and meta-Analysis of diagnostic performance of MRI for evaluation of acute appendicitis. *Am J Roentgenol*. 2016;206(3):508-517. doi:10.2214/AJR.15.14544.
 120. Kinner S, Pickhardt PJ, Riedesel EL, Gill KG, Robbins JB, Kitchin DR. Diagnostic Accuracy of MRI Versus CT for the Evaluation of Acute Appendicitis in Children and Young Adults. *Am J Roentgenol*. 2017;209(4):911-919. doi:10.2214/AJR.16.17413.
 121. Biondo S, Ramos E, Fraccalvieri D, Kreisler E, Martí Ragué J, Jaurrieta E. Comparative study of left colonic Peritonitis Severity Score and Mannheim Peritonitis Index. *Br J Surg*. 2006;93(5):616-622. doi:10.1002/bjs.5326.
 122. Thorsen K, Søreide JA, Søreide K. Scoring systems for outcome prediction in patients with perforated peptic ulcer. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21(1):25. doi:10.1186/1757-7241-21-25.
 123. Søreide K, Thorsen K, Harrison EM, et al. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. 2015. doi:10.1016/S0140-6736(15)00276-7.
 124. Singh S, Sharma S, Hans S, et al. Prognostication of Perforation Peritonitis Cases Using Jabalpur Peritonitis Index. 2017;3:22-29.
 125. Møller MH, Engebjerg MC, Adamsen S, Bendix J, Thomsen RW. The peptic ulcer perforation (PULP) score. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(5):655-662. doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02609.x.
 126. Halim ON. PULP Score to Predict Mortality in RSCM. 2016.
 127. Inge Kurniawati, I Ketut Wiargitha TGBM. Validity of PULP (peptic ulcer perforation) score to predict mortality in patients with operated PPU (perforated peptic ulcer) in Sanglah Hospital. In: Moenadjat Y, ed. *Proceedings of Free Paper 22nd Annual Scientific Meeting Indonesian Association of Surgeons*. Jakarta: Indonesian Association of Surgeons; 2017:2.
 128. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. WSES Guidelines for the management of acute left sided colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg*. 2016;11(1):37. doi:10.1186/s13017-016-0095-0.
 129. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity

- Score for patients with complicated intra-abdominal infections: A prospective multicentre study (WISS Study). *World J Emerg Surg.* 2015. doi:10.1186/s13017-015-0055-0.
130. Sartelli M, Ansaloni L, Catena F, et al. Is the Sepsis-3 definition useful in the management of patients with complicated intra-abdominal infections? *J Peritoneum (and other serosal surfaces)*. 2017;2(3):2-3. doi:10.4081/joper.2017.71.
 131. A B, Frohlich D, Schildberg FW. Prediction of outcome using the Mannheim peritonitis index in 2003 patients. *Br J Surg.* 1994;81(June 1993):209-213.
 132. Kumar P, Singh K, Kumar A. A comparative study between Mannheim peritonitis index and APACHE II in predicting the outcome in patients of peritonitis due to hollow viscous perforation. 2017;4(2):690-696.
 133. Menekse E, Kocer B, Topcu R, Olmez A, Tez M, Kayaalp C. A practical scoring system to predict mortality in patients with perforated peptic ulcer. *World J Emerg Surg.* 2015;10(1):7. doi:10.1186/s13017-015-0008-7.
 134. Møller MH, Vester-Andersen M, Thomsen RW. Long-term mortality following peptic ulcer perforation in the PULP trial. A nationwide follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(2):168-175. doi:10.3109/00365521.2012.746393.
 135. Thorsen K, Søreide JA, Søreide K. What Is the Best Predictor of Mortality in Perforated Peptic Ulcer Disease? A Population-Based, Multivariable Regression Analysis Including Three Clinical Scoring Systems. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(7):1261-1268. doi:10.1007/s11605-014-2485-5.
 136. Marshall JC, al Naqbi A. Principles of Source Control in the Management of Sepsis. *Crit Care Clin.* 2009;25(4):753-768. doi:10.1016/j.ccc.2009.08.001.
 137. Schein M, Marshall J. Source control for surgical infections. *World J Surg.* 2004;28(7):638-645. doi:10.1007/s00268-004-7505-2 [doi].
 138. Holzheimer RG, Dralle H. Paradigm change in 30 years peritonitis treatment — a review on source control. *Eur J Med Res.* 2001;6(4):161-168.
 139. Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, et al. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock*. *Crit Care Med.* 2017;45(1):11-19. doi:10.1097/CCM.0000000000002011.
 140. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27 Suppl 1:S49-62.
 141. Morrell MR, Micek ST, Kollef MH. The Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(3):485-501. doi:10.1016/j.idc.2009.04.002.
 142. Lagunes L, Encina B, Ramirez-Estrada S. Current understanding in source control management in septic shock patients: a review. *Ann Transl Med.* 2016. doi:10.21037/atm.2016.09.02.
 143. Lebeaux D, Ghigo J-M, Beloin C. Biofilm-Related Infections: Bridging the Gap between Clinical Management and Fundamental Aspects of Recalcitrance toward Antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014;78(3):510-543. doi:10.1128/MMBR.00013-14.
 144. Jakobsen TH, Tolker-Nielsen T, Givskov M. Bacterial biofilm control by perturbation of bacterial signaling processes. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9). doi:10.3390/ijms18091970.
 145. Nowakowska J, Landmann R, Khanna N. Foreign Body Infection Models to Study Host-Pathogen Response and Antimicrobial Tolerance of Bacterial Biofilm. *Antibiotics.* 2014;3(3):378-397. doi:10.3390/antibiotics3030378.
 146. Percival SL, Suleman L, Donelli G. Healthcare-Associated infections, medical devices and biofilms: Risk, tolerance and control. *J Med Microbiol.* 2015;64(4):323-334. doi:10.1099/jmm.0.000032.
 147. Christou N V, Barie PS, Dellinger EP, Waymack JP, Stone HH. Surgical Infection Society intra-abdominal infection study. Prospective evaluation of management techniques and outcome. *Arch Surg.* 1993;128(2):193-8-9.
 148. Surviving Sepsis Campaign, Dellinger RP, Levy MM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 (1,2). *Crit Care Med.* 2012;41(2):580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
 149. Kong VY, Aldous C, Clarke DL. Understanding the reasons for delay to definitive surgical care of patients with acute appendicitis in rural South Africa. *South African J Surg.* 2014;52(1):2-5. doi:10.7196/SAJS.1737.
 150. Soop M, Carlson G. Recent developments in the surgical management of complex intra-abdominal infection. *Br J Surg.* 2017;104(2):e65-e74. doi:10.1002/bjs.10437.

151. Marshall JC. Principles of source control in the early management of sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010. doi:10.1007/s11908-010-0126-z.
152. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care*. 2014;18(3):R87. doi:10.1186/cc13854.
153. Marik PE. Early management of severe sepsis: Concepts and controversies. *Chest*. 2014. doi:10.1378/chest.13-2104.
154. Tsiotou AG, Peros G. The Role of Surgery in the Management of Septic Shock — Intra-Abdominal Causes of Sepsis. 2007.
155. Colmont CS, Raby AC, Dioszeghy V, et al. Human peritoneal mesothelial cells respond to bacterial ligands through a specific subset of Toll-like receptors. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(12):4079-4090. doi:10.1093/ndt/gfr217.
156. Romero CR, Herzig DS, Etogo A, et al. The role of interferon- γ in the pathogenesis of acute intra-abdominal sepsis. *J Leukoc Biol*. 2010;88(4):725-735. doi:10.1189/jlb.0509307.
157. Politano AD, Hranjec T, Rosenberger LH, Sawyer RG, Tache Leon CA. Differences in morbidity and mortality with percutaneous versus open surgical drainage of postoperative intra-abdominal infections: A review of 686 cases. *Am Surg*. 2011;77(7):862-867.
158. Montravers P. Guidelines for management of intra-abdominal infections " Référence bibliographique Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015;34(2):117-130. doi:10.1016/j.accpm.2015.03.005.
159. Solomkin JS, Ristagno RL, Das AF, et al. Source control review in clinical trials of anti-infective agents in complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis*. 2013. doi:10.1093/cid/cit128.
160. Tellor B, Skrupky LP, Symons W, High E, Micek ST, Mazuski JE. Inadequate Source Control and Inappropriate Antibiotics are Key Determinants of Mortality in Patients with Intra-Abdominal Sepsis and Associated Bacteremia. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;XX(X):1-9. doi:10.1089/sur.2014.166.
161. Gullo A, Bianco N, Berlot G. Management of Severe Sepsis and Septic Shock: Challenges and Recommendations. *Crit Care Clin*. 2006. doi:10.1016/j.ccc.2006.03.006.
162. Montravers P, Dupont H, Leone M, et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015. doi:10.1016/j.accpm.2015.03.005.
163. Whiteside OJH, Tytherleigh MG, Thrush S, Farouk R, Galland RB. Intra-operative peritoneal lavage – Who does it and why? *Ann R Coll Surg Engl*. 2005. doi:10.1308/1478708051847.
164. Bohnen JMA, Marshall JC, Fry DE, Johnson SB, Solomkin JS. Clinical and scientific importance of source control in abdominal infections: Summary of a symposium. *Can J Surg*. 1999;42(2):122-126.
165. Gang GI, Moulton JF, Solomkin JS. Drainage. In: Shein M, Marshall JC, eds. *Source Control A Guide to the Management of Surgical Infections*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2003:25-35. doi:10.1007/978-3-642-55914-3.
166. Falagas ME, Vergidis PI. Irrigation with antibiotic-containing solutions for the prevention and treatment of infections. *Clin Microbiol Infect*. 2005. doi:10.1111/j.1469-0691.2005.01201.x.
167. Glotzer DJ, Goodman WS, Geronimus LH. Topical antibiotic prophylaxis in contaminated wounds. Experimental evaluation. *Arch Surg*. 1970;100(5):589-593. doi:10.1001/archsurg.1970.01340230055012.
168. McHugh SM, Collins CJ, Corrigan MA, Hill ADK, Humphreys H. The role of topical antibiotics used as prophylaxis in surgical site infection prevention. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(4):693-701. doi:10.1093/jac/dkr009.
169. Edmiston CE, Leaper DJ. Intra-Operative Surgical Irrigation of the Surgical Incision: What Does the Future Hold—Saline, Antibiotic Agents, or Antiseptic Agents? *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(6):656-664. doi:10.1089/sur.2016.158.
170. Nunes VRT, Barbuto RC, Vidigal PVT, et al. Effect of peritoneal cavity lavage with 0.9% and 3.0% saline solution in the lung and spleen of gerbils with induced peritonitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;0(0):1-6. doi:10.1089/sur.2013.019.
171. Singal R, Dhar S, Zaman M, Singh B, Singh V, Sethi S. – a Journal of Clinical Medicine. *Medica J Clin Med*. 2016;11(4):277-285.
172. Blot S, Waele JJ De. Critical Issues in the Clinical Management of Complicated Intra-

- Abdominal Infections. 2005;65(12):1611–1620.
173. De Waele JJ, Malbrain MMLG, De Laet IE. Source Control in the ICU. In: Vincent J–L, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009:93–101. doi:10.1007/978-3-540-92276-6_9.
 174. Smith BP, Adams RC, Doraiswamy VA, et al. Review of abdominal damage control and open abdomens: Focus on gastrointestinal complications. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010.
 175. Pohlman TH, Walsh M, Aversa J, Hutchison EM, Olsen KP, Reed RL. Damage control resuscitation. doi:10.1016/j.blre.2014.12.006.
 176. Rakić MM, Popović D, Druzijanić N, et al. Comparison of on–demand vs planned relaparotomy for treatment of severe intra–abdominal infections. *Croat Med J*. 2005;46(6):957–963.
 177. Trial AR, Van Ruler O, Mahler CW, et al. Comparison of On–Demand vs Planned Relaparotomy Strategy in Patients With Severe Peritonitis.
 178. Lamme B, Boermeester MA, Reitsma JB, Mahler CW, Obertop H, Gouma DJ. Meta–analysis of relaparotomy for secondary peritonitis. *Br J Surg*. 2002. doi:10.1046/j.1365-2168.2002.02293.x.
 179. Verwaal V. Impact of Relaparotomy in Patients with Abdominal Sepsis. *Br J Surg*. 2000;87:931–964.
 180. Ruler O Van, Kiewiet JJS, Boer KR, et al. Failure of available scoring systems to predict ongoing infection in patients with abdominal sepsis after their initial emergency laparotomy. *BMC Surg*. 2011;11(1):38. doi:10.1186/1471-2482-11-38.
 181. Kiewiet JJS, van Ruler O, Boermeester MA, Reitsma JB. A decision rule to aid selection of patients with abdominal sepsis requiring a relaparotomy. *BMC Surg*. 2013;13(1):28. doi:10.1186/1471-2482-13-28.
 182. Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: Prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg*. 2000;24(1):32–37. doi:10.1007/s002689910007.
 183. Das K, Ozdogan M, Karateke F, Uzun AS, Sozen S, Ozdas S. Comparison of APACHE II, P–POSSUM and SAPS II scoring systems in patients underwent planned laparotomies due to secondary peritonitis. *Ann Ital Chir*. 2014;85(1):16–21.
 184. Kamil RF, Lalisang TJM, Kekalih A. Merit of APACHE II , MPI and ARPI scores As determinants On Demand Relaparotomy. 2016;1(1):1–5.
 185. Pusajo JF, Bumashny E, Doglio GR, et al. Postoperative intra–abdominal sepsis requiring reoperation. Value of a predictive index. . *Arch Surg (Chicago, Ill 1960)* . 1993;128(2):218–223. doi:10.1001/archsurg.1993.01420140095015.
 186. Rose J, Weiser TG, Hider P, Wilson L, Gruen RL, Bickler SW. Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate. www.thelancet.com/lancetgh. 2015;3(S2).
 187. Bader FG, Schröder M, Kujath P, Muhl E, Bruch H–P, Eckmann C. Diffuse postoperative peritonitis — value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy. *Eur J Med Res*. 2009;14(11):491–496. doi:10.1186/2047-783X-14-11-491.
 188. Bruhin A, Ferreira F, Chariker M, Smith J, Runkel N. Systematic review and evidence based recommendations for the use of Negative Pressure Wound Therapy in the open abdomen. *Int J Surg*. 2014. doi:10.1016/j.ijssu.2014.08.396.
 189. Waibel BH, Rotondo MF. Damage control in trauma and abdominal sepsis. *Crit Care Med*. 2010. doi:10.1097/CCM.0b013e3181ec5cbe.
 190. Plaudis H, Rudzats A, Melberga L, Kazaka I, Suba O, Pupelis G. Abdominal negative–pressure therapy: A new method in countering abdominal compartment and peritonitis – prospective study and critical review of literature. *Ann Intensive Care*. 2012. doi:10.1186/2110-5820-2-S1-S23.
 191. Stefanidis D, Richardson WS, Chang L, Earle DB, Fanelli RD. The role of diagnostic laparoscopy for acute abdominal conditions: An evidence–based review. *Surg Endosc*. 2009;23(1):16–23. doi:10.1007/s00464-008-0103-x.
 192. Cocolini F. Laparoscopic management of intra–abdominal infections: Systematic review of the literature. *World J Gastrointest Surg*. 2015. doi:10.4240/wjgs.v7.i8.160.
 193. Golash V, Willson PD. Early laparoscopy as a routine procedure in the management of acute abdominal pain: A review of 1,320 patients. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2005;19(7):882–885. doi:10.1007/s00464-004-8866-1.

194. Serpytis I M. The influence of fluid balance on intra-abdominal pressure after major abdominal surgery. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44(Kaunas, Lithuania):421–427.
195. Cheatham ML, Malbrain MLNG, Kirkpatrick A, et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II. Recommendations. In: *Intensive Care Medicine*. ; 2007. doi:10.1007/s00134-007-0592-4.
196. Cheatham ML. Abdominal Compartment Syndrome: pathophysiology and definitions. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009;17(1):10. doi:10.1186/1757-7241-17-10.
197. Luckianow GM, Ellis M, Governale D, Kaplan LJ. Abdominal compartment syndrome: Risk factors, diagnosis, and current therapy. *Crit Care Res Pract*. 2012. doi:10.1155/2012/908169.
198. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, et al. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg*. 2015. doi:10.1186/s13017-015-0032-7.
199. Mohmand H, Goldfarb S. Renal Dysfunction Associated with Intra-abdominal Hypertension and the Abdominal Compartment Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(4):615–621. doi:10.1681/ASN.2010121222.
200. De Waele JJ, De Laet I, Kirkpatrick AW, Hoste E. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2011. doi:10.1053/j.ajkd.2010.08.034.
201. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(2):156–167. doi:10.4065/mcp.2010.0639.
202. Baré M, Castells X, Garcia A, Riu M, Comas M, Egea MJG. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006. doi:10.1017/S0266462306051063.
203. Guilbart M, Zogheib E, Ntoubia A, et al. Compliance with an empirical antimicrobial protocol improves the outcome of complicated intra-abdominal infections: A prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2016. doi:10.1093/bja/aew117.
204. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: A systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infect Dis*. 2015. doi:10.1186/s12879-015-1054-1.
205. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010. doi:10.1128/AAC.00627-10.
206. Therapy E. 2016–2017 Antimicrobial Guide Empiric Therapy & Treatment Recommendations for Adult Patients. 2017.
207. Augustin P, Kermarrec N, Muller-Serieys C, et al. Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis. *Crit Care*. 2010;14(1):R20. doi:10.1186/cc8877.
208. The empirical choice of antibacterial agents in intra-abdominal infections requires consideration of a variety of factors. *Drugs Ther Perspect*. 2012. doi:10.2165/11209780-000000000-00000.
209. Newman N, Wattad E, Greenberg D, Peled N, Cohen Z, Leibovitz E. Community-acquired complicated intra-abdominal infections in children hospitalized during 1995–2004 at a paediatric surgery department. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(10):720–726. doi:10.1080/00365540903159261.
210. Tsoulas C, Petrakis I, Athanasakis K, et al. The burden of initial empiric antibiotic failure on healthcare resources for hospitalized patients with complicated intra-abdominal infections in Greece PROSPECTIVE CLINICAL STUDY. *Hell J Surg* 85 *Hell J Surg*. 2013;854:215–223.
211. Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs*. 2012;72(6):17–32. doi:10.2165/11599800-000000000-00000.
212. Sartelli M, Catena F, Coccolini F, Pinna AD. Antimicrobial management of intra-abdominal infections: Literature's guidelines. *World J Gastroenterol*. 2012. doi:10.3748/wjg.v18.i9.865.
213. Van Ruler O, Kiewiet JJS, Van Ketel RJ, Boermeester MA. Initial microbial spectrum in

- severe secondary peritonitis and relevance for treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012. doi:10.1007/s10096-011-1357-0.
214. Hoffmann C, Zak M, Avery L, Brown J. Treatment Modalities and Antimicrobial Stewardship Initiatives in the Management of Intra-Abdominal Infections. *Antibiotics*. 2016. doi:10.3390/antibiotics5010011.
 215. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial Stewardship. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(11):1113-1123. doi:10.4065/mcp.2011.0358.
 216. Haque M. Antibiotic stewardship , antimicrobials resistance , and rational use of medicine. 2017;10(8):743-745. doi:10.1177/2042098614554919.8.
 217. National Institute for Health and Care Excellence. Antimicrobial stewardship: prescribing antibiotics. 2017;(January 2015):1-10.
 218. Kollef MH, Napolitano LM, Solomkin JS, et al. Health Care-Associated Infection (HAI): A Critical Appraisal of the Emerging Threat—Proceedings of the HAI Summit. *Clin Infect Dis*. 2008. doi:10.1086/590937.
 219. Joseph J, Rodvold KA. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(4):561-575. doi:10.1517/14656566.9.4.561.
 220. Chong YP, Bae IG, Lee SR, et al. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for patients with community-onset complicated intra-abdominal infections. *PLoS One*. 2015. doi:10.1371/journal.pone.0119956.
 221. Chua K, Laurent F, Coombs G, Grayson ML, Howden BP. Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)! A clinician's guide to community MRSA – Its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy. *Clin Infect Dis*. 2011. doi:10.1093/cid/ciq067.
 222. Badal R, Bouchillon S, Johnson B, et al. Susceptibility testing and detection of resistance. 2010. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03239.x.
 223. Skrupky LP, Micek ST, Kollef MH. Bench-to-bedside review: Understanding the impact of resistance and virulence factors on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the intensive care unit. *Crit Care*. 2009;13(5):222. doi:10.1186/cc8028.
 224. Kollef MH, Bassetti M, Francois B, et al. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive Care Med*. 2017. doi:10.1007/s00134-017-4682-7.
 225. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Executive summary: 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):1197-1202. doi:10.1093/cid/ciw217.
 226. Hanberger H, Antonelli M, Holmbom M, et al. Infections, antibiotic treatment and mortality in patients admitted to ICUs in countries considered to have high levels of antibiotic resistance compared to those with low levels. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):513. doi:10.1186/1471-2334-14-513.
 227. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection. *N Engl J Med*. 2015. doi:10.1056/NEJMoa1411162.
 228. Nicolau DP, Nailor MD. Ceftolozane / tazobactam and ceftazidime / avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ther Clin Risk Manag*. 2016:1811-1826.
 229. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*. 2016. doi:10.1016/j.molmed.2016.04.003.
 230. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology in intra- abdominal infections associated with diverticulitis.
 231. Brook I, Wexler HM, Goldstein EJC. Antianaerobic antimicrobials: Spectrum and susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 2013. doi:10.1128/CMR.00086-12.
 232. Carbapenem A, Agents DT, Goldstein EJC. Intra-Abdominal Anaerobic Infectio Bacteriology and Therapeutic Poten Antimicrobial Carbapenem , Fuoroqu and Desfluoroquinolone Therapeutic. 2017;35.
 233. Tran CM, Tanaka K, Watanabe K. PCR-based detection of resistance genes in anaerobic bacteria isolated from intra-abdominal infections. *J Infect Chemother*. 2013. doi:10.1007/s10156-012-0532-2.
 234. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for

- complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis*. 2015. doi:10.1093/cid/civ097.
235. Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. *Clin Infect Dis*. 2010;50(s1):S16–S23. doi:10.1086/647939.
 236. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(4):227–238. doi:10.1038/nrmicro2974.
 237. Panda S, El Khader I, Casellas F, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. 2014. doi:10.1371/journal.pone.0095476.
 238. De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal Infections in Patients with Severe Acute Pancreatitis and the Use of Prophylactic Therapy. *Clin Infect Dis*. 2003;37:208–213.
 239. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: A review. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(7):1188–1192. doi:10.1038/ajg.2010.497.
 240. Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg*. 2016;11(33):32. doi:10.1186/s13017-016-0089-y.
 241. Montravers P, Dupont H, Eggimann P. Intra-abdominal candidiasis: The guidelines – Forgiven non-candidemic invasive candidiasis. *Intensive Care Med*. 2013. doi:10.1007/s00134-013-3134-2.
 242. Dupont H, Guilbart M, Ntouba A, et al. Can yeast isolation be predicted in complicated secondary non-postoperative intra-abdominal infections? *Crit Care*. 2015. doi:10.1186/s13054-015-0790-3.
 243. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: Results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med*. 2013. doi:10.1007/s00134-013-3109-3.
 244. Vergidis P, Marcott M, Nguyen M, Shields R, Young Park S, Clancy C. The Impact of Antifungal Therapy on the Outcomes of Intra-abdominal Candidiasis. *Ofid*. 2015;2(Suppl 1):1–8. doi:10.1093/ofid/ofv13.
 245. Leroy O, Bailly S, Gangneux J-P, et al. Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AmarCAND 2 study. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):2. doi:10.1186/s13613-015-0103-7.
 246. Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. Ispd Guidelines / Recommendations Ispd Peritonitis Recommendations : 2016 Update on Prevention and Treatment. 2016;36(March):481–508.
 247. Jayanthi G, Kumar K, Mallikarjuna H. Fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis: The impact of antifungal prophylaxis on patient and technique outcomes. *Indian J Nephrol*. 2014. doi:10.4103/0971-4065.133005.
 248. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect*. 2011. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03360.x.
 249. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care*. 2017;21(1):107. doi:10.1186/s13054-017-1686-1.
 250. Shein M, Marshall JC. *Source Control A Guide to the Management of Surgical Infections.*; 2003.
 251. Marshall JC. Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends Mol Med*. 2014;20(4):195–203. doi:10.1016/j.molmed.2014.01.007.
 252. Skrupky L, Tellow B, Mazuski J. Current strategies for the treatment of complicated intraabdominal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(14):1933–1947. doi:10.1517/14656566.2013.821109.
 253. Inui T, Haridas M, Claridge JA, Malangoni MA. Mortality for intra-abdominal infection is associated with intrinsic risk factors rather than the source of infection. *Surgery*. 2009. doi:10.1016/j.surg.2009.06.051.
 254. Mazuski JE, Solomkin JS. Intra-Abdominal Infections. *Surg Clin North Am*. 2009. doi:10.1016/j.suc.2008.12.001.
 255. Taeb AM, Hooper MH, Marik PE. Sepsis: Current definition, pathophysiology, diagnosis, and management. *Nutr Clin Pract*. 2017. doi:10.1177/0884533617695243.
 256. Vincent J-L, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of

sepsis. doi:10.1186/s13054-016-1389-z.

ym2018