



UKK Infeksi & Penyakit Tropis IDAI

# Implementasi Pencegahan dan Pengendalian Resistansi Antibiotik di Rumah Sakit

## UKK Infeksi dan Penyakit Tropis

# Pendahuluan

- Resistansi antibiotik saat ini telah menjadi *silent pandemi* di dunia karena besarnya angka kesakitan dan kematian di semua negara, termasuk Indonesia
  - harus dicegah dan diatasi secara sungguh-sungguh melalui upaya komprehensif yang konsisten, berkesinambungan dan bersama lintas bidang
- Di Bidang Kesehatan upaya ini mencakup :
  1. **Penggunaan antibiotic secara bijak (*antibiotic stewardship*)**
  2. **Pemeriksaan diagnostic yang tepat (*diagnostic stewardship*)**
  3. **Pencegahan transmisi bakteri multiresisten (*infection and prevention control*)**

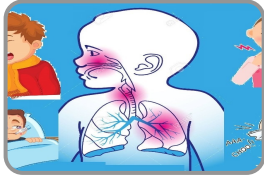
# **1A. Penggunaan Antibiotik untuk Terapi**

## **Empirik secara Bijak**

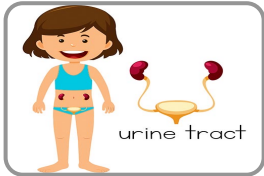
# Terapi Antibiotik Empirik

- = Terapi antibiotik pada pasien dengan dugaan infeksi bacterial ketika tidak/ belum diketahui bakteri penyebab dan kepekaan antigiotiknya
- Pemeriksaan kultur dan uji kepekaan antibiotik membutuhkan waktu 24–72 jam,
  - butuh terapi antibiotik awal khususnya pada infeksi berat
  - biasanya spektrum luas
  - jenis disesuaikan dengan manifestasi klinis/fokus infeksi.

# INFEKSI BAKTERIAL TERSEKING PADA ANAK



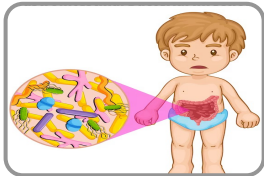
Infeksi Saluran Pernapasan : Otitis media akut, Faringitis ec GAS, Sinusitis bakterial



Infeksi Saluran Kemih: ISK atas (pielonefritis) dan bawah (sistitis)



Infeksi kulit: Impetigo, Selulitis, infeksi pada luka, infeksi gigitan binatang



Infeksi saluran pencernaan: Peritonitis, Salmonellosis, Shigellosis, Campylobacter enteritis, *C. difficile*

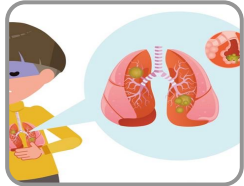
Tetapi 80 – 90% infeksi pernapasan atas pada anak disebabkan oleh virus dan tidak perlu AB empiric  
→ **harus selektif !!**

75– 90% infeksi saluran cerna pada anak disebabkan oleh non-bakteri dan tidak perlu AB empiric → **harus selektif !!**

# INFEKSI BAKTERI SERIUS PADA ANAK



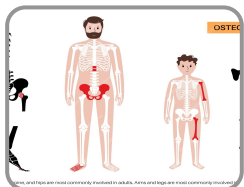
Sepsis



Infeksi saluran pernapasan bawah (komunitas vs rumah sakit) : pneumonia, pneumonia atipik, empiema



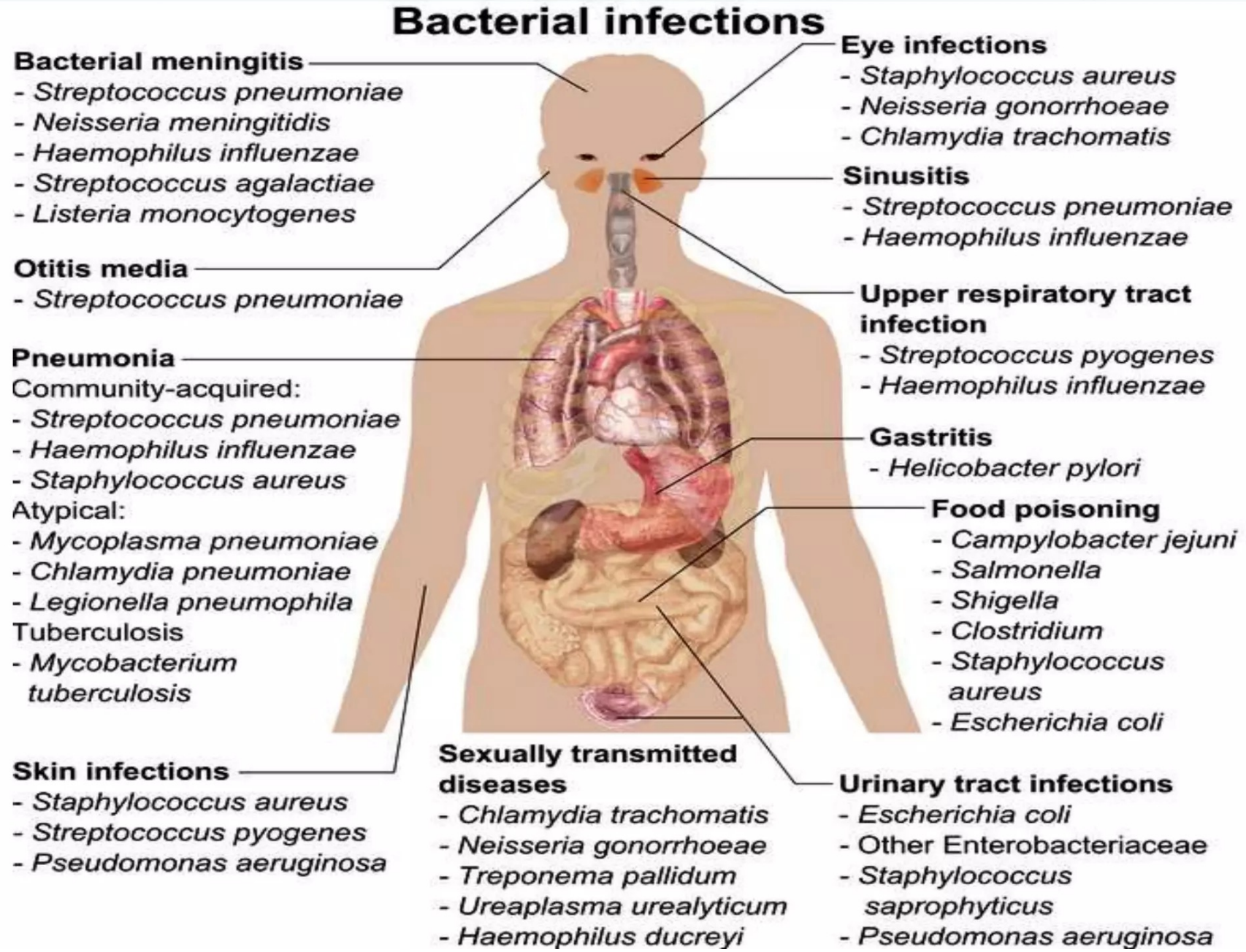
Meningitis



Infeksi Muskuloskeletal :  
Osteomielitis, Septik Arthritis

- Penyebab bakterial mencakup 35-60%
- Karena merupakan penyakit berat, tetap diberi AB empirik yang sesuai dengan lokasi infeksi sedini mungkin, sampai terbukti bahwa etiologinya non-bakterial

# COMMON BACTERIA BY SITE OF INFECTION





# ANTIBIOTIK EMPIRIK PADA KASUS INFEKSI ANAK

Diagnosis	Bakteri tersering	Antibiotik
Tonsilitis	<i>Streptococcus B, Hemalitikus grup A, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridian, Streptococcus pyogenes</i>	<b>Pilihan 1:</b> Amoksisilin oral 50-60 mg/kgBB/hari terbagi dalam 2-3 dosis <b>atau</b> Eritromisin etilsuksinat (EES) 50 mg/kgBB/perhari terbagi dalam 2-3 dosis <b>Pilihan 2:</b> Sefadroksil oral 30 mg/kgBB setiap 24 jam <b>atau</b> Klindamisin oral 7 mg/kgBB terbagi dalam 3 dosis,
Otitis media akut	<i>Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis</i>	<b>Pilihan 1:</b> Amoksisilin oral 50 mg/kgBB setiap 8 jam <b>atau</b> Sefotriakson oral 15 mg/kgBB setiap 12 jam <b>Pilihan 2 - 3:</b> Amoksisilin klavulanat oral 50 mg/kgBB setiap 8 jam <b>atau</b> Sefotriakson oral 15 mg/kgBB setiap 12 jam <b>atau</b> Sefuroksim oral 15 mg/kgBB setiap 12 jam <b>atau</b> Seftriakson i.m/i.v. 50 mg/kgBB setiap 24 jam selama 3 hari <b>atau</b> Klindamisin oral 15-20 mg/kgBB setiap 12 jam
Disentri amuba	<i>Entamoeba histolytica, Giardia lamblia.</i>	Metronidazol oral 500 mg (Anak:10 mg/kgBB) atau i.v. setiap 8 jam

Sefalosporin generasi 3 bukan pilihan/ bukan pilihan pertama pada tonsilitis atau otitis media

Batasi sefalosporin gen 3 hanya untuk infeksi berat, karena sefalosporin gen 3 sangt kuat memicu resistansi antibiotik



# ANTIBIOTIK EMPIRIK PADA KASUS INFEKSI ANAK

Diagnosis	Bakteri tersering	Antibiotik	
Pneumonia komunitas	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Amoksisilin oral 40-50 mg/kgBB setiap 12 jam	Bila dicurigai pneumonia atipikal (usia >5 tahun), pilihannya: Eritromisin oral 10mg/kgBB setiap 6 jam <b>atau</b> Klaritromisin oral 7.5 mg/kgBB, setiap 12 jam
Pneumonia terkait rumah sakit	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Eschericia coli</i> , <i>Acinetobacter spp</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampisilin- sulbaktam i.v. 50 mg/kgBB setiap 6 jam (dosis Ampisilin) <b>atau</b> Seftriakson i.v 50 mg/kgBB tiap 12 jam	Kombinasi dengan Gentamisin i.v. 6-8 mg/kgBB atau i.m. setiap 24 jam*
<i>Typhoid</i>	<i>Salmonella typhi</i>	Kloramfenikol oral 25 mg/kgBB, • setiap 6 jam (maksimal 2 gram/hari) <b>atau</b> Kotrimoksazol oral 4 mg • (trimetoprim)/kgBB setiap 12 jam <b>atau</b> Amoksisilin oral 15-30 mg/kgBB setiap 8 jam	Ampisilin i.v. 50-75 mg/kgBB setiap 6 jam  Atau Seftriakson i.v. 25- 50mg/kgBB setiap 12 jam
Meningitis	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Seftriakson i.v. 50 mg/kgBB setiap 12 jam	

## **1B. Penggunaan Antibiotik untuk Terapi Definitif Secara Bijak**

- Terapi **antibiotik definitive** = pemberian antibiotik yang dipilih berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologi (kultur dan uji kepekaan antibiotik)
- Untuk mendapatkan hasil pemeriksaan mikrobiologi yang akurat : pastikan pengambilan spesimen dan prosedur pengiriman ke laboratorium sudah sesuai, sebaiknya **spesimen diambil sebelum pemberian antibiotic**
- **Hasil uji kepekaan antibiotic harus diinterpretasikan dengan benar (*interpretive reading*)**. Bila ragu/ tidak tahu → konsultasikan/ diskusikan dengan lab yang mengerjakan kultur dan uji kepekaan

# Prinsip Terapi Antibiotik Definitif

- Pada umumnya, bila **S** bisa dipilih (probabilitas keberhasilan terapi tinggi)
- Pilih antibiotik dengan penetrasi yang baik di lokasi infeksi
- Bila mungkin, pilih golongan betalaktam, tunggal
- Bila mungkin, pilih generasi yang lebih awal
- Bila mungkin, pilih spektrum yang lebih sempit
- Bila ragu/ bila perlu → Komunikasi dengan konsultan infeksi atau laboratorium yang melakukan uji kepekaan

General Principles of Antimicrobial Therapy. 2011

- **Antibiotik kombinasi** → penggunaan dua kelas atau lebih antibiotik yang berbeda dengan aktivitas melawan patogen tunggal
- Kapan digunakan ?
  1. Memiliki efek sinergitas → contoh: kombinasi *betalactam* + aminoglikosida
  2. Terapi empiris pada pasien *critically ill*, sebelum terdapat hasil kultur
  3. Terapi infeksi polimikrobia (etiologi lebih dari 1 patogen) → contoh: infeksi intraabdomen, abses otak, infeksi dengan bakteri aerob dan anaerob

# **1C. Penggunaan Antibiotik Profilaksis secara Bijak**

# Jenis Profilaksis

Profilaksis primer : Antibiotik diberikan sebelum terjadinya infeksi

Profilaksis sekunder : antibiotik diberikan setelah sembuh dari penyakit dan diberikan antibiotik jangka panjang untuk mencegah infeksi berulang



# *Antimicrobial Prophylaxis/Prevention of Symptomatic Infection*

Antibiotika profilaksis diberikan sebelum terjadinya infeksi:

- A. Profilaksis *post-exposure* antibiotik untuk mencegah terjadinya infeksi setelah pajanan
- B. Pemberian antibiotik jangka panjang untuk mencegah infeksi sistemik baru
- C. Profilaksis penyakit sistemik pada anak yang mempunyai infeksi asimtomatik atau infeksi laten
- D. Profilaksis bedah/tindakan
- E. Profilaksis yang berkaitan dengan perjalanan (misalnya ke daerah endemis malaria, dll )

<p><b>Profilaksis pascapajanan untuk mencegah terjadinya infeksi setelah pajanan</b></p> <p>Patogen spesifik, ketika resiko untuk terinfeksi meningkat karena terpajan pathogen akibat kontak erat</p> <p>Contoh : pascapajanan (kontak erat) dg kasus infeksi meningkokus, difteri, pertusis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritromisin : utk pertusis dan difteri.</li> <li>• Rifampisin, ciprofloxacin, seftriakson : pascapajanan dengan meningokokus.</li> </ul>	<p><b>Pemberian antibiotika jangka panjang untuk mencegah infeksi sistemik baru</b></p> <p>Diberikan pada anak yang berisiko tinggi mendapatkan infeksi berat karena kondisi khusus</p> <p>Mis. pasca splenektomi, anak dengan penyakit jantung rematik (untuk melindungi dari infeksi streptokokus berulang), kotrimoksazol pada pasien HIV</p>	<p><b>Profilaksis penyakit sistemik pada anak yang mempunyai infeksi asimtomatik atau infeksi laten</b></p> <p>Diberikan jika anak terdiagnosis penyakit tapi asimtomatik, untuk mencegah penyebaran penyakit (mis. OAT pada TBC laten, antivirus untuk CMV pada pasien pascatransplan</p> <p>Terapi diberikan dalam waktu yang spesifik contohnya pada TBC laten diberikan selama 6 bulan</p>	<p><b><i>Surgical Prophylaxis.</i></b></p> <p>Diberikan pada anak yang menjalani pembedahan berisiko tinggi infeksi pascaoperasi (kategori operasi bersih-terkontaminasi)</p> <p>Diberikan dalam waktu yang singkat, diberikan 60 menit sebelum operasi, dihentikan sesudah operasi selesai atau max 24 jam postop</p> <p>Antibiotik profilaksis bedah:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lini awal (cefazolin, cefuroxime)</li> <li>- Dosis yang tepat</li> <li>- Boleh diulang dg syarat tertentu</li> </ul>
---	--	--	---

**Klasifikasi AB profilaksis jelas dan tertentu. Tidak diberikan profilaksis pada kondisi tanpa indikasi yang jelas, mis antibiotic profilaksis rutin untuk bayi premature, profilaksis OMA untuk pasien ISPA**

# Pemilihan antibiotic bijak:

- TEPAT indikasi (diagnosis),
- TEPAT pasien,
- TEPAT jenis antibiotik,
- TEPAT Regimen dosis, interval, cara pemberian

***START SMART – THEN FOCUS***

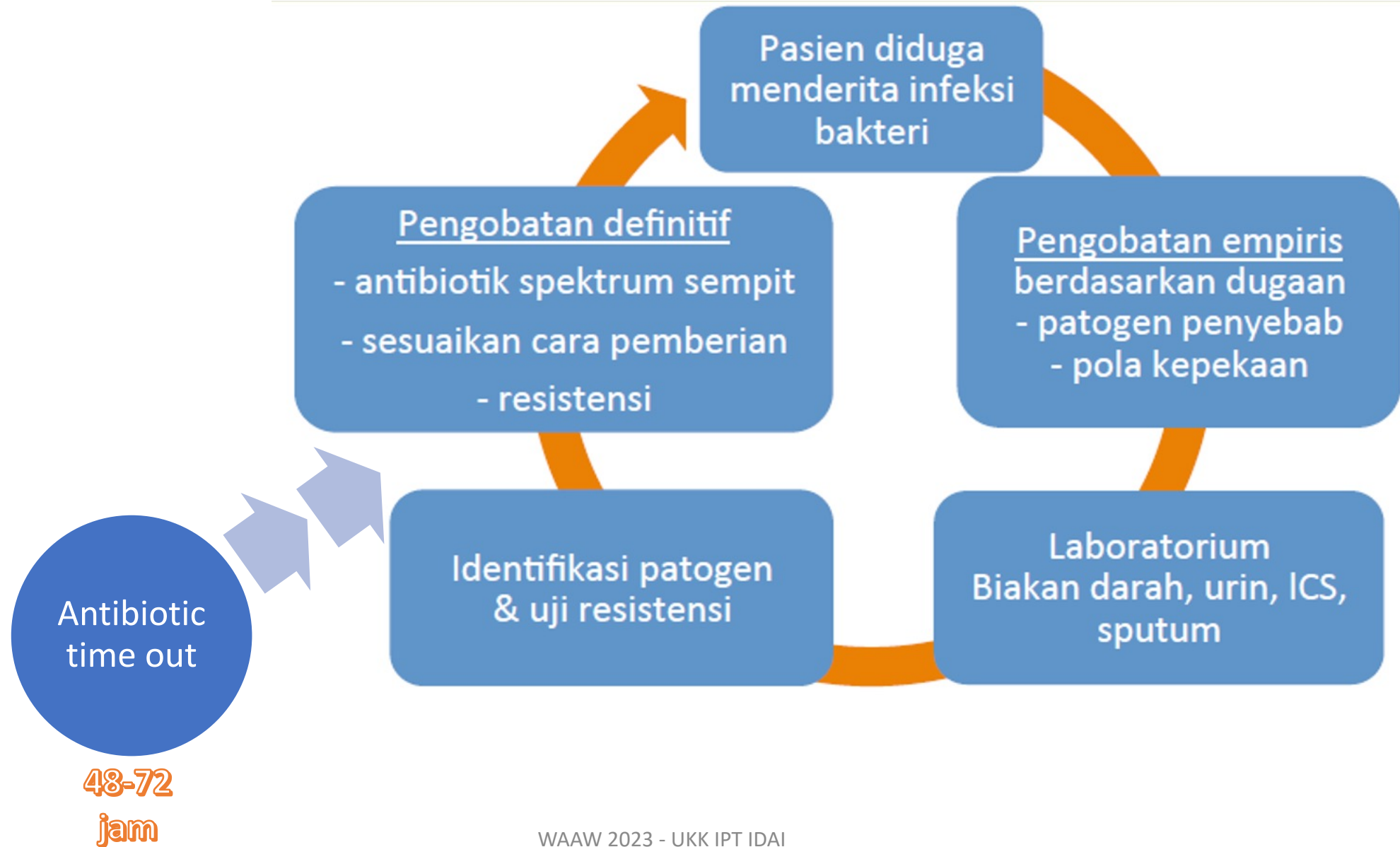
# 1D. Antibiotic time out

sebagai cara mengurangi penggunaan AB  
yang tidak perlu

- *Komite Pengendalian resistansi Antimikroba, 2016 :*
  - 40 – 70% antibiotic di Indonesia digunakan tanpa indikasi
  - 20 % antibiotic di Indonesia salah dosis atau berkepanjangan
- Oleh karena itu dokter harus selalu
  1. berpikir selektif sebelum memulai pemberian antibiotic :  
apakah ada indikasi atau tidak, apakah dapat ditunda atau tidak  
(*wait and see strategy*)
  2. Melakukan *antibiotic time-out* setelah pasien diberikan antibiotic 48-72 jam

# Antibiotic time out

- *adalah re-assessment*/penilaian ulang setelah pemberian antibiotik pada pasien, dilakukan setelah 48–72 jam (diulang bila perlu)
- Meliputi:
  1. Apakah antibiotik bisa distop atau perlu dilanjutkan ? (misal : stop bila tidak terbukti infeksi bakterial)
  2. Bila perlu dilanjutkan, apakah perlu perubahan jenis, dosis, frekuensi ?
- Berguna untuk:
  - Penyesuaian antibiotik, mis : ada hasil kultur, atau mengalami perburukan
    - ada hasil kultur → ganti dg spektrum yg lebih sempit (de-eskalasi)
    - perburukan klinis dgn bukti infeksi bakteri (+) : peningkatan dosis, mengubah cara pemberian, ganti jenis antibiotik (eskalasi)
  - Penghentian pemberian antibiotik (mis : tidak terbukti infeksi bakterial)





## Manfaat *antibiotic time out*:

- Memberikan antimikroba dengan konsep yang tepat:  
Jenis obat, dosis, rute pemberian, durasi,  
*timing* eksalasi/de-ekskalasi
- Mencegah penggunaan antibiotik berlebihan
- Mengurangi efek samping terkait antibiotik
- Menekan resistansi
- Mengurangi biaya terkait layanan kesehatan

## **2. Pentingnya Pemeriksaan Penunjang untuk Mencegah Meningkatnya Problem Resistensi Antimikroba**

# Pendahuluan

- Tantangan utama dalam tata laksana infeksi adalah identifikasi etiologi secara dini dan pemberian antimikroba yang rasional
- Diagnosis infeksi bakteri masih merupakan tantangan → presentasi klinis mirip dengan penyakit infeksi dengan penyebab yang berbeda
  - Menunda antibiotik → perjalanan penyakit semakin parah dengan komplikasi lebih lanjut
  - Memberikan antibiotik tanpa kejelasan etiologinya bacterial atau nonbacterial (virus, drug fever, dsb) → resistensi
- Uji laboratorium (kultur dan biomarker) → diagnosis infeksi bakteri

# Biomarker Infeksi Bakteri

- Bersifat cepat, dapat memprediksi perjalanan dan prognosis infeksi yang terjadi, menjadi dasar pemberian terapi antimikroba
- Beberapa jenis biomarker
  - Pemeriksaan darah lengkap (hitung total dan jenis leukosit, *absolute neutrophil count* [ANC], *neutrophil : lymphocyte ratio* [NLR])
  - Laju endap darah (LED)
  - *C-reactive protein* (CRP)
  - Prokalsitonin serum (PCT)

# Pemeriksaan Darah Lengkap

- Adanya peningkatan hitung leukosit secara konsisten meningkatkan risiko bakteremia → ambang hitung leukosit 15-17.000/ $\mu$ l tergantung umur
- Risiko untuk bakteremia meningkat dengan meningkatnya ANC
  - <5.000 : 0%
  - 5.000-9.000 : 1,4%
  - 10.000-14.900 : 5,8%
  - >15.000 : 12,2%
- Hitung batang (stab) tidak selalu bermanfaat untuk menapis bakteremia → meningkat pada infeksi Influenza A and B, Enterovirus, RSV, Rotavirus
- Peningkatan NLR >12.65 berkaitan dengan kejadian bakteremia

# Laju Endap Darah (LED)

- LED merupakan suatu marker non spesifik terhadap cedera jaringan
- LED dinilai lebih bermanfaat dalam mengidentifikasi inflamasi dibandingkan dengan hitung leukosit → tidak dapat menentukan etiologi inflamasi
- Tidak direkomendasikan sebagai uji tapis *occult bacteremia*

# *C-reactive protein (CRP)*

- CRP merupakan suatu protein fase akut yang dibentuk oleh hepatosit sebagai respons terhadap stimulasi sitokin-sitokin anti inflamasi
- Kadar CRP akan meningkat dalam 4–6 jam, meningkat hingga 2 kali lipat dalam 8 jam, dan mencapai puncaknya dalam 36–50 jam
- Dapat meningkat pada kondisi selain infeksi
  - komplikasi hipersensitivitas infeksi (demam rematik, eritema nodosum), penyakit inflamasi non infeksi (arthritis rheumatoid, ankylosing spondylitis, vaskulitis sistemik, penyakit Crohn), transplantasi, keganasan, dan trauma
- CRP saat ini bukan merupakan standar bagi uji tapis *occult bacteremia*



# Prokalsitonin serum (PCT)

- PCT adalah prohormon dari kalsitonin yang meningkat dengan cepat apabila terpapar endotoksin bakteri, dimulai dalam 2–4 jam pertama
- Bermanfaat sebagai biomarker infeksi bakteri pada pasien demam → serial dalam 48 jam untuk konfirmasi diagnosis infeksi bakteri
  - PCT << : infeksi virus dan penyakit infeksi sistemik, seperti SLE dan penyakit Crohn
  - PCT >> : kondisi yang melibatkan kerusakan jaringan masif, melibatkan jaringan major (seperti, bedah major, luka bakar, syok kardiogenik, rejeksi transplantasi akut, gangguan fungsi ginjal)
- Berkaitan baik dengan respon pengobatan
  - Terapi antibiotik berhasil → PCT menurun
  - Peningkatan PCT persisten → prognosis buruk

# Biakan darah dan uji kepekaan antibiotik

- Biakan darah positif merupakan kriteria standar definisi bakteremia (gold standar)
- Perlu dilakukan pada pasien dengan diagnosis infeksi dan spesimen diambil dari tempat dan dengan cara yang tepat
- Pertumbuhan bakteri dari specimen perlu dikaji dengan baik apakah bakteri tersebut merupakan kontaminan, kolonisasi atau patogen penyebab infeksi sesungguhnya
- Salah satu *clue* :Patogen lebih cepat tumbuh dari kontaminan, umumnya kurang dari 24 jam

# Biakan darah dan uji kepekaan antibiotik

- Interpretasi yang keliru dapat berakibat kesalahan pemilihan AB atau penggunaan AB yang tidak perlu → lakukan interpretive reading atau konsultasikan dengan Mikrobiologi / Konsultan infeksi bila perlu
- Penetapan jenis antibiotik berdasarkan uji kepekaan perlu mempertimbangkan:
  - Kondisi pasien (sakit berat vs sakit tidak berat berbeda pilihan AB)
  - Lokasi infeksi (AB harus memiliki penetrasi yang baik ke lokasi infeksi)
  - Faktor pasien lainnya : alergi, disfungsi organ, biaya, riwayat penggunaan AB sebelumnya

### **3. Upaya Pencegahan dan Pengendalian Resistansi Antimikroba di Rumah Sakit secara Terpadu untuk Mencegah Meningkatnya Problem Resistansi**

# Pengendalian Resistansi antibiotik

- Pengendalian resistansi antimikroba dicapai dg penerapan scr konsisten :
  1. penggunaan antibiotik secara bijak → perlu diagnostic yang memadai dan pengendalian oleh RS
  2. Pencegahan transmisi bakteri resistan melalui kewaspadaan standard dan kewaspadaan kontak
- Penggunaan antibiotik secara bijak bukan hanya tanggung jawab dokter, tetapi juga RS

# 1. Penggunaan antibiotik secara bijak-1

- Pemilihan jenis AB empirik didasarkan penyebab terbanyak dan pola kepekaan (mis : tidak memberikan cefalosporin gen 3 untuk focus infeksi saluran napas atas)
- Pemilihan jenis AB definitif didasarkan interpretasi yang tepat pada hasil pemeriksaan mikrobiologi
- Penggunaan antibiotik diarahkan pada antibiotik berspektrum sempit
- Pemberian AB selalu dievaluasi 48-72 jam (antibiotic time out) →:
  - dihentikan (bila tak ada bukti infeksi bacterial)
  - diganti spektrum sempit sesuai kultur (stream-lining/ de-eskalasi)
  - ditingkatkan jenis/ dosis (eskalasi) bila perburukan

# 1. Penggunaan Antibiotik secara Bijak-2

- RS harus mengendalikan AB antibiotik di RS dilakukan dengan:
  - menyusun panduan penggunaan antibiotik profilaksis dan terapi dengan mengacu kepada Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik, Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran, dan pola mikroba dan kepekaan antibiotik setempat
  - Melakukan sosialisasi pedoman penggunaan antibiotik
  - Melakukan evaluasi (audit kualitas dan kuantitas) penggunaan antibiotik di RS secara berkala
  - Pembinaan dokter yang masih menggunakan antibiotic secara tidak bijak
  - Penguatan Farmasi, mis kebijakan *Automatic Stop Order*
  - Menyediakan sarana diagnosik kultur dan uji kepekaan antibiotic dan lainnya



## 2. Pencegahan penyebaran mikroba resistan

Prinsip pencegahan penyebaran mikroba resistan di rumah sakit didasarkan pedoman Pencegahan dan Pengendalian infeksi dilakukan dengan upaya:

- Meningkatkan kewaspadaan standar
  - Kebersihan tangan, penggunaan alat pelindung diri, dekontaminasi alat, pengendalian lingkungan, penatalaksanaan linen, penempatan pasien, etika batuk
- Melaksanakan kewaspadaan transmisi, khususnya kewaspadaan kontak
- Dekolonisasi petugas/ pasien pembawa pathogen multiresisten
- Tata laksana kejadian luar biasa mikroba multiresistan
  - MDRO, MRSA, ESBL

# Optimalisasi Penggunaan Antibiotik

Facets of Stewardship	Examples for Implementation
<b>Infection prevention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effective infection control and prevention</li> <li>• Close attention to hand hygiene</li> </ul>
<b>Diagnostic stewardship</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obtain appropriate cultures before antibiotic therapy.</li> <li>• Avoid culturing non-sterile sites, and interpret cultures from those sites carefully.</li> <li>• Consider molecular diagnostics when appropriate.</li> <li>• Use ancillary laboratory tests for infection, but remember that positive predictive value may be poor.</li> </ul>
<b>Empiric therapy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Use the narrowest-spectrum agents that cover the likely pathogens to achieve the necessary cure rate for your patient, infection site, severity of infection, and underlying comorbid conditions.</li> <li>• Use an antibiotic that penetrates the infected compartment (eg, achieves effective exposure at the site of infection) (see Chapter 11).</li> <li>• Use local epidemiology (including antibiogram) to guide therapy.</li> </ul>
<b>Reevaluation of therapy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinue empiric antibiotics when infection is no longer suspected.</li> <li>• For proven infection, adjust antibiotics once speciation and susceptibilities are available.</li> <li>• Treat for the shortest effective duration and follow to ensure a successful outcome.</li> </ul>
<b>Only treat infections</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avoid treating colonization.</li> <li>• Avoid treating contaminants.</li> <li>• Avoid treating for noninfectious conditions.</li> </ul>
<b>Optimize administration</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Close collaboration with pharmacists.</li> <li>• Use protocols that maximize pharmacodynamics of agent.</li> <li>• Therapeutic drug monitoring where appropriate.</li> </ul>
<b>Accountability</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multidisciplinary team.</li> <li>• Prospective audit and feedback.</li> <li>• Ensure representation and buy-in by including “champions.”</li> </ul>



# Mari Berjuang Bersama Mengendalikan Resistansi Antibiotik !!





TERIMA KASIH

**UKK Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI**