



Hubungan Resistensi Antibiotik Pada Pasien Sepsis dan COVID-19 : *Literatur Review*

Nur Rezky Rutami Amir^{1*}, Anis Khoirun Sauma¹, Kurnia Eryani¹, Peppy Dwi E²

¹Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Jl Mulyorejo, Surabaya

²Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo 47, Surabaya

Article Info:

Submitted : 06 November 2023

Revised : 31 Mei 2024

Accepted : 30 Juni 2024

*Corresponding author e-mail:

nurrezkyrutamia123@gmail.com

Cite this article: Nur Rezky Rutami Amir, Anis Khoirun Sauma, Kurnia Eryani, Peppy Dwi E. (2024). Kajian Pustaka : Hubungan Resistensi Antibiotik Pada Pasien Sepsis dan COVID-19. Jurnal Farmasi 12(1): 9-18

Copyright:

This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-SA 4.0 license.

ABSTRACT

Background: COVID-19 disease with secondary infection especially, and should be treated immediately with exact antibiotics related to the patient's condition to return the patient's hemodynamics. The consumption of antibiotics that are imprecise, and not based on method will cause antibiotic resistance, and it will increase the illness, elevating the complications, and mortality. **Objective:** This literature research is aimed to explore the relationship between the consumption of antibiotics toward sepsis and COVID-19 patients. **Methods:** This research applied a literature review method by using primary and secondary data and specifically using the database from article research such as Google Scholar Science Direct, MDPI, Elsevier, NCBI, Springer, Taylor and Francis, Oxford Academic, and Higher Press related on the inclusion. **Results:** During the data collection session, five articles were analysed specifically for entering the data PICO table (Population, Intervention, Comparison, and Outcome) and concluded each article. Use 20 journals as secondary data. The result implies that the condition of patients who have COVID-19 in ICU/HCU is risky to have a secondary infection or co-infection such as sepsis, this condition requires precise antibiotics. **Conclusion:** The utilization of antibiotics that are used empirically or de-escalated can cause a risk for the application of various antibiotics and cause a risk of resistance. Several research indicate the resistance of antibiotics used by COVID-19 patients and sepsis due to the imprecise and overuse of antibiotics, the existence of co-infection, comorbid and the influence of intensive patient's environment.

KEYWORDS: Antibiotic Resistance; Sepsis; Covid-19; Mortality.

PENDAHULUAN

Sepsis adalah penyakit yang dapat mengancam jiwa pasien yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi yang menyebabkan disfungsi organ. Insiden ini terlihat dari tahun ke tahun meningkat secara mendunia (Triana Yudhorini, 2022). Hal ini dapat disebabkan kondisi pasien yang lemah selain itu pasien berada pada kondisi yang kritis yang disebabkan oleh prevalensi bakteri resisten terhadap obat di rumah sakit dan kebutuhan akan kateterisasi. Sepsis terjadi sekitar 2% pada kasus pasien rawat jalan dan 6-30% pada kasus pasien rawat inap di rumah sakit. Pasien mengalami sepsis dapat memicu terjadinya keadaan syok sepsis. Syok sepsis adalah keberkelanjutan dari terjadinya sepsis dengan resiko kematian lebih besar dan dapat menyebabkan abnormalitas pada system peredaran dan metabolik. Syok sepsis menjadi penyebab salah satunya meningkatnya angka kematian di Intensive Care Unit (ICU) secara global yaitu 20% (Dewi et al., 2018).

Covid-19 atau Corona Virus Disease 2019 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh adanya *virus severe acute respiratory syndrome corona virus 2* atau biasa disebut Covid-19. Tingkat keparahan penyakit ini dibagi berdasarkan gejala, dimana gejala berat yang terjadi pada pasien Covid-19 dapat menyebabkan penurunan saturasi oksigen yang dapat menyebabkan pneumonia. WHO mengumumkan bahwa Covid-19 menjadi kejadian pandemik secara global sejak tahun 2021, dimana angka kejadian Covid-19 pada tahun 2021 182 juta orang mengalami atau didiagnosa Covid-19 di seluruh dunia dan telah merengut korban jiwa hingga 3,9 juta (Putra et al., 2023).

Penyakit Covid-19 disertai sepsis harus segera ditangani dengan pemberian antibiotik yang tepat sesuai dengan kondisi pasien sehingga dapat mengembalikan keadaan hemodinamik pasien secara normal dan pemantauan sumber infeksi. Terjadinya Covid-19 disertai sepsis karena adanya ko-infeksi bakteri sehingga penggunaan antibiotik berdasarkan kondisi klinis, hasil kultur, infeksi, dan melihat adanya faktor resiko yang dapat memperburuk keadaan pasien. (Triana Yudhorini, 2022).

Penggunaan antibiotik yang tinggi dan tidak sesuai dapat menyebabkan terjadinya resistensi antibiotik sehingga dapat meningkatkan keparahan penyakit, meningkatkan terjadinya komplikasi, morbiditas dan mortalitas, sehingga diperlukan tindakan strategi pengendalian resistensi antibiotik dengan cara penggunaan antibiotik secara baik dan bijak (Putra et al., 2023). Hal ini disebabkan peningkatan terjadinya resistensi penggunaan antibiotik yang diperkirakan pada tahun 2050 secara global, 10 juta orang akan meninggal setiap tahunnya akibat resistensi antimikroba (AMR) sehingga dapat meningkatkan beban klinis dan kesehatan (Sulayyim et al., 2022). Dan diprediksikan angka kematian di Indonesia dapat mencapai 130 ribu orang per tahun akibat resistensi antibiotic (Karizki et al., 2021).

Berdasarkan uraian diatas, dengan melihat angka kejadian di Indonesia yang semakin meningkatkan angka mortalitas kesehatan masyarakat, maka dilakukan kajian literature review dengan menggunakan beberapa sumber informasi untuk mengetahui hubungan resistensi penggunaan antibiotik pada pasien yang didiagnosa sepsis dan Covid-19.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Jenis penelitian, digunakan penelitian kualitatif dengan metode literature review. Penelitian dan pengumpulan data (sumber informasi) berdasarkan berbagai sumber informasi kepustakaan yang diperoleh dari berbagai buku, artikel, jurnal, dan lain-lain.

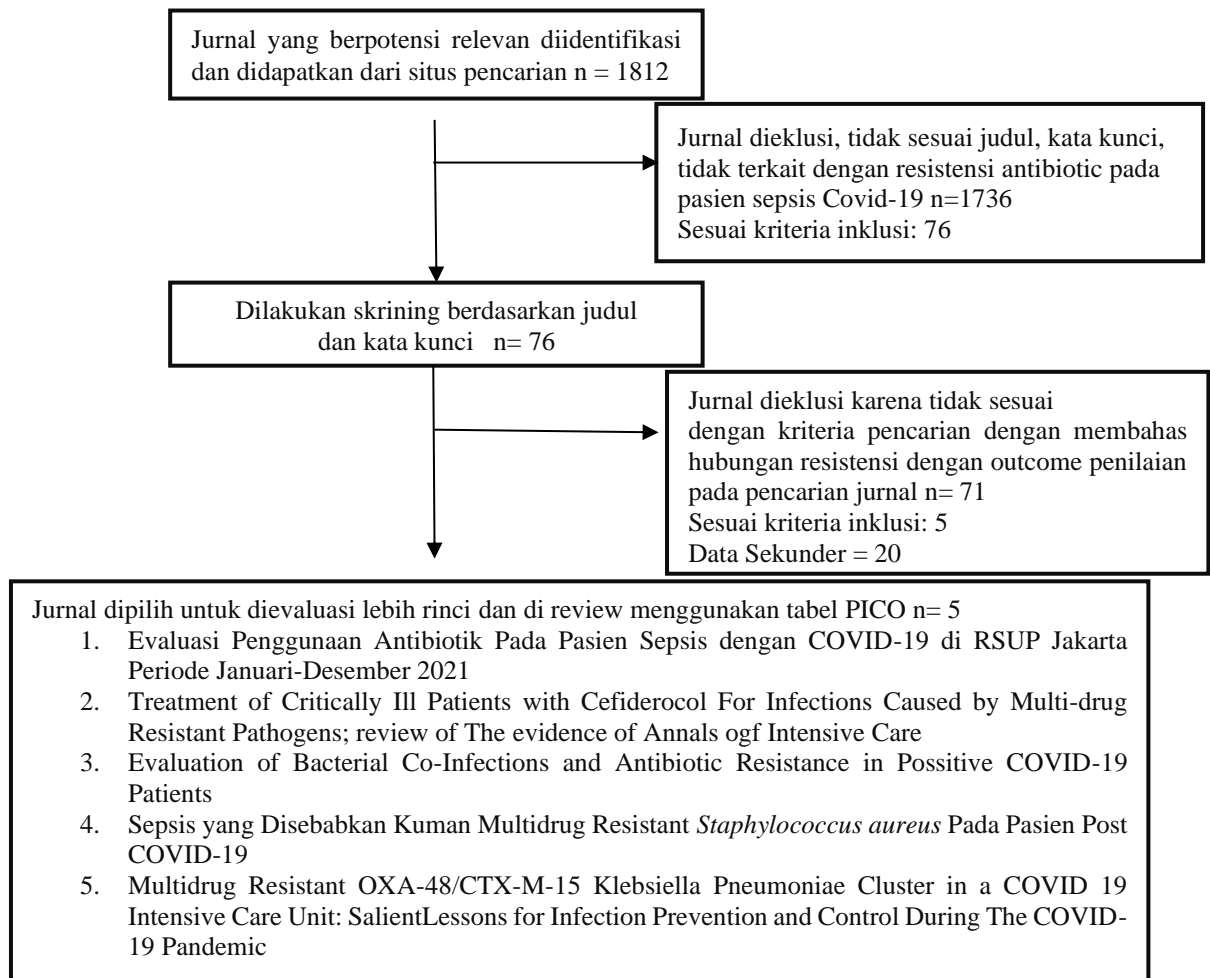
Pengumpulan Data

Pengumpulan data pada penelitian ini diperoleh dari berbagai jurnal dengan menggunakan *data base google scholar, science direct, MDPI, Elsevier, NCBI, Springer, taylor and francis, Oxford Academic, Higher Press* berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditentukan yaitu Isi jurnal membahas mengenai hubungan resistensi penggunaan antibiotik pada pasien sepsis dan Covid-19 dengan melihat kerasionalan penggunaannya dan tingkat keparahan pada pasien, jurnal terpublikasi 5 tahun terakhir, menggunakan bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, jenis artikel penelitian, full teks dan terakreditasi. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu subjek dan metode penelitian tidak jelas dan artikel tidak terakreditasi.

Pengumpulan data terdapat data primer dan data sekunder, Data primer yang digunakan pada penelitian ini diperoleh secara langsung melalui eksperimen, observasional kejadian resistensi antibiotik pada pasien sepsis dan covid-19. Data sekunder pada penelitian ini menggunakan kajian literature review, hubungan resistensi penggunaan antibiotik pada pasien sepsis dan Covid-19.

Seleksi Studi dan Penilaian Kualitas

Berdasarkan hasil pencarian jurnal dari berbagai situs pencarian database yang dilakukan, didapatkan jurnal yang relevan untuk diidentifikasi lebih rinci dan memenuhi kriteria inklusi yang telah ditentukan. Dari hasil pencarian didapatkan jurnal telah menjelaskan hubungan terjadinya resistensi penggunaan antibiotik pada pasien sepsis dan Covid-19.



Gambar 1. Skema Penelitian

Analisis Data

Analisis data pada jurnal atau sumber informasi yang didapatkan dalam penelitian ini telah melalui tahap screening dan dianalisis dengan memahami setiap bagian jurnal. Kemudian hasil analisis data yang dilakukan dimasukkan dalam tabel PICO (Population, Intervention, Comparison, dan Outcome). Setelah itu memahami setiap kejadian dan faktor yang mempengaruhi terjadinya resistensi penggunaan antibiotik pada pasien sepsis dan covid-19 dan bagaimana tingkat keparahnya dengan melihat data pemeriksaan pasien

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelusuran pustaka pada beberapa jurnal dan full text dengan kriteria inklusi yang ditetapkan dari pencarian literature didapatkan sebanyak 5 jurnal. Hasil yang diperoleh disajikan pada tabel 1 di bawah ini.

Table 1. Tabel Hasil Analisa Jurnal berdasarkan PICO

NO	Population	Intervention	Comparison	Outcome	Study Design
1	Pasien Sepsis dengan Covid-19 di RSUP Fatmawati Jakarta periode januari-desember 2021 (Yudhorini et al., 2022)	Kerasional Penggunaan antibiotik pada pasien sepsis dan covid 19 dengan metode Gyssens untuk melihat tingkat kejadian resistensi	Penggunaan antibiotik empiris dan pemberian berdasarkan de-ekskalasi dan dilakukan uji kultur mikroorganisme	Dari 82 peresepan penggunaan antibiotik pada pasien sepsis dan covid 19 didapatkan hasil penggunaan antibiotik empiris sebanyak 95,1% dengan menggunakan golongan karbapenen dengan jenis antibiotik meropenam (36,6%) dan de-ekskalasi sebanyak 4,9% dengan terapi tunggal menggunakan terapi levofloxacin (8,5%) dan meropenam (7,3%). Dan keseluruhan pasien sepsis dan covid-19 memiliki komorbid diabetes mellitus paling mendominasi. Hasil metode Gyssens didapatkan kategori 0 (antibiotik tepat /bijak) sebesar 69.0%, kategori II A (dosis tidak tepat) sebesar 6.9%, kategori II B (interval tidak tepat) sebesar 4.6%, kategori III A (durasi terlalu lama) sebesar 14.9%, kategori III B (durasi terlalu singkat) sebesar 2.3%, kategori IV A (alternatif lebih efektif) sebesar 1.1%, dan kategori IV B (alternatif lebih aman) sebesar 1,1%. Hal ini menunjukkan beresiko terjadinya resistensi akibat dari penggunaan antibiotic tidak tepat	Penelitian Observasional dengan metode deskriptik analitik
2	Penggunaan antibiotik pada Pasien Kritis (Sepsis-pneumonia Covid 19) – (Viale et al., 2023)	Pemberian terapi antibiotik karbapenem – melihat strain resisten obat	Pemberian terapi cefiderocol antibiotik golongan beta lactam yang memiliki aktivitas kuat melawan pathogen gram negative terhadap obat yang resisten terhadap karbapenem	Didapatkan hasil bahwa dengan pasien krisis (sepsis-pneumonia covid), didapatkan hasil uji praklinis-sensitivitas antibiotik pemberian meropenem rentan terhadap strain Enterobacterales dan resisten terhadap strain Enterobacterales sehingga pada uji resistensi karbapenem, dihentikan jika tidak memberikan respon. Hal ini dibandingkan dengan pemberian Cefiderocol membuktikan dalam uji klinis 2 dan 3 yang terinfeksi oleh pathogen gram negative MDR dan CR dapat menunjukkan perbaikan klinis melalui uji APEKS-UTI, KREDIBEL-CR dan APEKS-NP untuk menunjukkan kemanjuran pada infeksi yang disebabkan oleh pathogen gram negative dan pada saat dilakukan uji observasional dengan infeksi CRA baumannii diberi regimen Cefiderocol atau colistin dari 124 pasien yang didiagnosa sekitar 90% menderita sepsis-covid menunjukkan angka kematian lebih rendah pada cefiderocol, selain itu analisis multivariate bahwa syok sepsis dengan tingkat kejadian resistensi berhubungan dengan peningkatan resiko dan pemberian antibiotik tidak tepat . Dan resistensi terhadap cefiderocol terjadi jika penghasil NDM yang resisten terhadap strain K.Pneumonia karena hilangnya fungsional gen pengangkut yang dikalahkan oleh strain induk secara in vitro, Kasus resistensi yang terjadi di dunia menunjukkan cefiderocol terjadi resisten untuk 2 pasien dengan CR	Ekperimental, observasional

				Pseudomonas aeruginosa, tiga pasien dengan infeksi CRE, dan lima pasien dengan infeksi CR atau XDRA Baumaniss	
3.	Pasien yang dirawat di ICU rumah sakit India (April-Desember 2020) yang memenuhi kriteria dalam kuesioner (Marua et al., 2022)	Evaluasi laboratorium dan krentanan bakteri terhadap antibiotik pada pasien Covid – koinfeksi	Identifikasi bakteri terisolasi dan terjadinya ko-infeksi pada pasien	Berdasarkan hasil 450 pasien dengan Koinfeksi (Covid-pneumonia) sebanyak 17,5% mengalami infeksi sekunder. Berdasarkan hasil isolasi dari kultur bakteri penyebabnya yaitu MRSA (15,2%), MSSA (19%), Enterobacter (13,9), Pseudomonas aeruginosa (12,6%), pasien yang dirawat inap dapat meningkatkan resiko infeksi sekunder terkait dengan perawatan di rumah sakit dan resiko penularan terjadinya multi-drug resistant. Pada penelitian ini menunjukkan pasien koinfeksi-covid 19 rata-rata 70% menerima antibiotic dimana penggunaan antibiotic berlebihan tanpa mengikuti instruksi medis faktor penting dari pengembangan resistensi selain itu penggunaan sabun dan desinfektan yang semakin banyak dan mengandung senyawa klorheksidin diglukonat atau ammonium quater juga dapat menyebabkan resistensi antibiotik .Pada pasien infeksi sekunder dan COVID-19 sangat resisten terhadap beberapa antibiotik umum untuk bakteri terisolasi Menurut temuan kami, spesies Klebsiella menunjukkan resistensi tertinggi terhadap Sulfamethoxazole /trimethoprim (75%), Cefazolin (65%), Piperacillin (63%), Gentamicin (56%) dan Ceftizoxim (55%), masing-masing, sementara antibiotik lain menunjukkan resistensi yang lebih sedikit (<50%) terhadap bakteri ini. Mengenai Escherichia coli, resistensi tertinggi terlihat terhadap Ciprofloxacin (65%), Cefazolin (54%), Ceftazidime (54%) dan Ceftizoxim (54%), sedangkan untuk antibiotik lain, tingkat resistensi kurang dari 50%. Spesies Enterobacter memiliki resistensi tinggi (60%) hanya terhadap Cefazolin, resistensi 10-40% terhadap antibiotik lain dan tidak ada resistensi terhadap Imipenem. Pseudomonas aeruginosa menunjukkan 75% resistensi terhadap Gentamisin dan Tobramycin, 50% terhadap Cefepime, Ciprofloxacin dan Piperacillin, 25% terhadap Ceftizoxim dan Ceftazidime, tetapi tidak ada resistensi terhadap Imipenem. MSSA menunjukkan resistensi tinggi terhadap Tetrasiklin (60%) dan Ciprofloxacin (55%), resistensi sedang terhadap antibiotik lain (30-45%) dan tidak ada resistensi terhadap Vancomycin, sementara MRSA menunjukkan resistensi tertinggi (100%) terhadap Ciprofloxacin dan Tetracyclin, resistensi 50% terhadap Gentamisin dan tidak ada resistensi terhadap Vancomycin, Sulfamethoxazole/Trimethoprim, dan Clindamycin.	Cross-Sectional

4.	Pasien yang telah sembuh dari COVID-19 kemudian mengalami sepsis yang disebabkan MRSA pada tahun 2021 di RS dr. M. Djamil Padang.(Sari et al., 2022)	Diberikan terapi sesuai tatalaksana sepsis, dan diberikan terapi sesuai hasil kultur. Diberikan terapi vankomisin sesuai dengan pola sensitifitas.	Faktor resiko, penegakan diganostik, dan tatalaksana penyakit Sepsis et causa MRSA, pada pasien post COVID-19.	Pasien terkonfirmasi COVID-19, lalu dirawat di HCU selama 12 hari, kemudian dipindahkan ke greenzone dan didiagnosa sepsis et causa HAP, dan mendapatkan terapi antibiotik cefepime 3 x 2 g dan injeksi gentamicin 2 x 160 mg , setelah dilakukan kultur urin dan sputum, serta urinalisa untuk menemukan sumber infeksi, hasil menunjukkan ditemukan bakteri MRSA, dan resisten terhadap antibiotik benzympenicilin, oxacilin, gentamicin, ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin,trimettropim/sulfametoxazole. Dan sensitif terhadap vnaomycin, erytromicin, clindamicin, dan tetrasiklin, serta pada kulture juga ditemukan klebsiella pneumonia, yang mana resisten terhadap ampicillin, ampicillin sulbaktam, cefazolin, ceftazidime, ceftrikson, cefepime, meropenem, gentamicin, ciprofloxacin. Sensitif terhadap amikacin. Dari diagnosa ditegakan pasien mengalami sepsi et causa MRSA yang disebabkan oleh bakteri Klebsiella, dan diberikan antibiotik yang sensitif vankomisin, dan amikacin. Pasien dengan long covid-19, mengalami perburukan yang disebabkan oleh sepsis yang disebabkan oleh bakteri MRSA, yang mana sumber infeksi ini dapat didapatkan dari pemasangan kateter dan intravena serta adanya faktor resiko dari pasien (usia >60 th, dan Diabetes Melitus) serta terjadinya syok sepsis, pasien meninggal setelah 22 hari dirawat di RS dr. M. Djamil Padang	Case Report
5	Sampel mikroba dari bangsal lingkungan ICU pasien Covid 19 dengan metode swab (Howard-jones et al., 2022)	Pengendalian peningkatan infeksi terutama pada pasien yang parah seperti sepsis dari bakteri kluster klebisella resisten terhadap antibiotik di ICU covid 19 dengan metode analisis	Hasil isolasi bakteri di lingkungan dan spesimen ICU covid 19 dengan dilakukan analisis gen reisitensi yang sama dengan database	Tujuh isolat klinis dan satu isolat <i>Klebsiella pneumoniae</i> penghasil karbapenemase lingkungan – semuanya membawa OXA-48, CTX-M-15 dan mutasi porin membran luar pada ompK35/ompK36 – diidentifikasi dengan ≤ 1 perbedaan polimorfisme nukleotida tunggal, yang menunjukkan klonalitas. Penggunaan antibiotik spektrum luas yang meningkat untuk penanganan pasien pneumonitis covid 19 dengan kondisi parah juga sebagai faktor penyebab. Tingginya aktivitas staf yang memprioritaskan keselamatan pasien terutama pasien di ICU covid 19 menjadikan alur kontak terhadap lingkungan yang tinggi.	cross-sectional dengan metode eksperiment al

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang dapat mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh pada suatu infeksi sehingga dapat memicu terjadinya disfungsi organ (Yudhorini et al., 2022). Skor Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) merupakan salah satu parameter yang digunakan sebagai ukuran disfungsi organ (Viale et al., 2023). Manifestasi sepsis dapat menjadi infeksi patogen yang sangat menular atau menjadi ko- infeksi seperti salah satunya COVID-19 (Marua et al., 2022). Kejadian disfungsi organ (peningkatan ≥ 1 poin SOFA diatas baseline 24 jam episode sepsis) pada pasien sepsis terkait Covid-19 paling sering terjadi gangguan pada saluran pernapasan, neurologis, ginjal, koagulopati, gastrointestinal, perifer, sentral, dan kardiovaskuler (Chen et al., 2022; Karakike et al., 2021; Oud & Garza, 2023; Shappell et al., 2022). Pada penelitian Shappel *et al* menunjukkan sepsis terkait Covid-19 terjadi gangguan saluran pernapasan (93,7%), neurologis (46%), ginjal (39,7%), kardiovaskuler (30,2%) (Shappell et al., 2022).

COVID-19 suatu kejadian pandemik di dunia merupakan suatu penyakit yang menyerang sistem pernapasan yang dapat ditularkan oleh seorang individu yang terinfeksi melalui droplet yang dikeluarkan saat seseorang batuk, bersin, atau berbicara, selain itu dapat ditularkan melalui udara dan fomit (Aditia, 2021; Davies, 2002). Secara garis besar gejala meliputi anosmia, hyposmia, dysgeusia, sesak nafas, batuk kering, demam, lemas dan mayoritas gejala terjadi pada saluran pernapasan dan pemeriksaan radiologi yang menunjukkan bilateral radang paru-paru (Aditia, 2021; Chen et al., 2022; Guan et al., 2020). Pada penyakit COVID-19 respon imun bawaan dan adaptif akan mengalami disregulasi seperti menunjukkan tingginya kadar plasma interleukin-6, IL-1, factor nekrosis tumor α , ferritin, dan peningkatan sejumlah biomarker inflamasi lainnya (Brandenburg et al., 2023; Langford et al., 2020). COVID-19 seringkali ditandai dengan kegagalan multiorgan yang meliputi sepsis, hipotensi, gangguan pernapasan (Marua et al., 2022 (Oud & Garza, 2023)). Tingkat keparahan COVID-19 yang melibatkan gangguan pada multi-organ dapat dilakukan pemeriksaan hematologi, procalcitonin, dan melihat rasio neutrophil, limfosit, procalcitonin (Aditia, 2021; Verdiana & Puspitasari, 2023). Pada penelitian di Brazil mengungkapkan bahwa 30% pasien yang dirawat ICU mengalami sepsis dan syok sepsis dan data kematian mencapai 55% karena menunjukkan disfungsi organ kejadian sepsis menjadi penyebab utama pada kematian pasien Covid-19 (Aggarwal et al., 2021). Kejadian ini juga dapat terjadi pada remaja (usia muda) tanpa komorbid. Pada penelitian Santos *et al* menunjukkan pada pasien muda yang dirawat diruang intensif (ICU) memiliki tingkat sepsis sebanyak 65,5% dengan koinfeksi bakteri paru yang paling sering (59,2) (Santos et al., 2023), hal ini dipengaruhi oleh respon imun dan infeksi SARS-CoV-2 dapat dengan cepat merusak sel paru-paru dan infrastruktur organ (Abumayyaleh et al., 2021; Santos et al., 2023).

Kedua bakteri penyebab dari sepsis dan COVID-19 dapat menyebabkan kegagalan multiorgan. Karena COVID-19 bersifat dapat menular, dan kejadian ini bisa memicu terjadinya ko-infeksi yang menyebabkan infeksi seluler (Marua et al., 2022). Organisme penyebab dari COVID-19 dapat membaik dengan menggunakan antimikroba oral dan dapat mengalami sepsis atau komplikasi yang lebih parah yang dapat meningkatkan tingkat mortalitas pasien yaitu kematian (Putra, R.2023). Pada beberapa jurnal mengidentifikasi bakteri penyebab dari sepsis dan COVID-19 yaitu *S. pneumoniae*, *S. aureus*, dan *H. influenzae* yang terkait dengan pneumonia bacterial (Brandenburg et al., 2023; Grinbaum & Kiffer, 2021).

Berdasarkan pedoman tatalaksana COVID-19 yang dikeluarkan oleh lima organisasi profesi di Indonesia, direkomendasikan penggunaan antibiotic pada COVID-19 sedang hingga berat dengan melihat indikasi klinis sesuai penilaian dokter (Chen et al., 2022; Kristanti et al., 2022). Pada penelitian menunjukkan pada pasien COVID-19 menerima perawatan menggunakan antibiotik sebanyak 71%, hal ini menunjukkan tingginya angka penggunaan antibiotic yang dapat berakibat potensi penggunaan yang berlebihan dan menjadi ancaman global karena berhubungan dengan adanya peningkatan resiko resistensi antibiotic (Bradley, 2020)

Masih adanya resistensi antibiotik, karena infeksi virus yang melibatkan saluran pernapasan mempengaruhi pasien terhadap ko-infeksi bakteri oportunistik (komunitas) dan infeksi sekunder (layanan kesehatan) dan infeksi bakteri menyebabkan komplikasi umum pada pandemik covid-19 dan menjadi kontributor utama terhadap peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien (Marua et al., 2022). Keadaan pasien yang mengalami sepsis menjadi pemicu utama terjadinya kematian pada pasien yang didiagnosa mengalami COVID-19 hal ini disebabkan oleh terjadinya reaksi berlebihan dari system kekebalan tubuh pada kasus infeksi (Viale et al., 2023). Penggunaan antibiotik yang tidak tepat pada komplikasi pasien ini dapat memicu terjadinya resistensi dimana obat tidak dapat memberikan respon (Yudhorini et al., 2022). Selain itu, dapat disebabkan juga karena keterlambatan atau tidak adanya paparan antibiotic sebelumnya dan kontak pada saat dirumah sakit yang memiliki banyak pasien COVID-19 (Grinbaum & Kiffer, 2021; Lisni et al., 2021). Namun pemberian antibiotik secara dini masih menjadi kontroversial karena ketidaktepatan pemberian akan mempengaruhi progresivitas pasien mengenai derajat keparahan (Achsani & Sofro, 2022; Yin et al., 2020), sehingga pemberian antibiotik harus berdasarkan diagnosis klinis, epidemiologi lokal, data resistensi dan panduan tatalaksana, untuk mencapai rasionalitas penggunaan antibiotik dan mcengah resistensi antibiotik (Achsani & Sofro, 2022; Lisni et al., 2021; Putra et al., 2023)

Sumber infeksi yang paling banyak ditemui pada pasien sepsis yaitu pneumonia komunitas dan pneumonia nosocomial (Yudhorini et al., 2022). Pasien yang dirawat dengan diagnosa Covid 19 dan juga mendapat diagnosa sepsis, menunjukkan bahwa covid 19 menjadi salah satu pemicu keparahan pada pasien. Bakteri yang banyak menginfeksi pada pasien sepsis dan koinfeksi diruang ICU pada hasil penelitian (Marua et al., 2022) yaitu *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Enterococcus Faecalis*. Bakteri yang paling banyak ditemui adanya resistensi pada pasien sepsis dan covid 19 adalah *Klebsiella species* dan *Staphylococcus aureus* (Howard-jones et al., 2022; Sari et al., 2022; Yudhorini et al., 2022) Bakteri *Klebsiella species* yang banyak ditemukan resisten terhadap beberapa antibiotik yaitu *Klebsiella pneumonia* dan *Escherichia coli*.

Hasil penelitian bakteri (Marua, A.p et al. 2022) *K. Pneumoniae* paling banyak meresistensi antibiotik sulfametazol-trimetoprim (75%), ceftazolin (54%), Piperacillin (63%), Gentamicin (56%) dan Ceftizoxim (55%). *P. aeruginosa* meresistensi 75% antibiotik gentamisin dan tobramisin, 50% terhadap Cefepime, Ciprofloxacin dan Piperacillin, 25% terhadap Ceftizoxim dan Ceftazidime. Sedangkan pada penelitian (Viale et al., 2023). *P. aeruginosa* hasil isolate meresistensi antibiotik ceftolozane-tazobactam, imipenem-relebactam, atau

cftazidime-avibactam dengan 88,3%. Sekitar 89,2–95,9% isolat Enterobacteria resisten terhadap imipenem-relebactam, meropenem–vaborbactam, atau ceftazidime–avibactam. Enterobacteria juga dapat meresistensi obat antibiotik cefazolin (Marua, A.p et al. 2022). Bakteri *E. coli* juga meresistensi beberapa antibiotik seperti ciprofloxacin, cefazolin, ceftazidime, dan ceftizoxim. Bakteri *Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* (MRSA) juga meresistensi antibiotik ciprofloxacin dan tetrasiklin. Bakteri *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MSSA) juga mereistensi antibakteri tetrasiklin dan ciprofloxacin (Marua et al., 2022).

Pengetahuan mengenai resistensi antibiotik menjadi point penting terhadap pemilihan pengobatan pasien dengan *critical ill* seperti sepsis dikarenakan akan mempengaruhi tingkat mortalitas hidup pasien. Pemilihan antibiotik yang tepat pada pasien sepsis menjadi perhatian utama untuk keselamatan pasien agar tidak mengalami keparahan menjadi syok sepsis terutama dengan koinfeksi covid-19. Maka dari itu pengetahuan mengenai antibiotik yang resisten terhadap bakteri terutama yang ada dilingkungan perawatan intensif di rumah sakit menjadi strategi utama yang dapat membantu pemilihan obat. Obat Imipenem sensitive terhadap bakteri *Enterobacteria* dan *Pseudomonas aeruginosa*, Vancomysin juga sensitive terhadap bakteri MSSA dan MRSA, Sulfamethaxazol Trimetroprim dan Clindamysin sensitive terhadap MRSA (Marua et al., 2022) Pada penelitian (Viale et al., 2023) menyatakan imipenem-relebactam resistensi terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan Imipenem rentan terhadap antibiotik gram negative. Perbedaan hasil resistensi ini bisa di sebabkan oleh keadaan kondisi subyek pasien penelitian atau bahkan pengaruh lingkungan di ruang perawatan intensif.

Dengan adanya ketidaktepatan dosis, durasi serta interval memberikan terapi antibiotik yang tidak efektif atau berlebih, sehingga mengakibatkan risiko resistensi yang lebih tinggi. Pada ketidaktepatan pemberian terapi antibiotik yang tidak sesuai dengan pemberian nya secara definitif, maupun dengan antibiotik yang lebih toksik dapat mengakibatkan risiko keparahan nya, baik resistensi maupun sepsis. Terapi antibiotik dengan durasi terlalu lama dapat memberikan resiko resistensi terhadap beberapa antibiotik lain, sehingga menurunkan efektifitas terapi serta meningkatkan beban penyakit dan resiko kematiannya (Yudhorini et al., 2022) Terjadinya resistensi antibiotik ini terjadi ketika bakteri dinyatakan resisten bila pertumbuhannya tidak dapat dihambat oleh antibiotik pada dosis maksimum keadaan tersebut juga karena adanya mutasi atau resistensi gen yang didapat sehingga terjadinya resistensi (Howard-jones et al., 2022) Pada masa terjadinya pandemi COVID-19 masih diperdebatkan terapi infeksi berat yang terjadi pada pasien COVID-19, sehingga dilakukan eksperimental penggunaan antibiotik, atau digunakan secara empiris sebab sulitnya penanganan dan adanya resiko infeksi sekunder atau koinfeksi (Viale et al., 2023) Hal ini lah yang juga menjadi hasil tingginya resiko resistensi antibiotik yang disebabkan penggunaan antibiotik yang berlebihan serta tingginya variasi penggunaan antibiotik yang mana memiliki mekanisme berbeda, meningkatkan ekspresi dan spesifisitas serta mutasi dan modifikasi pada pasien COVID-19 selain itu infeksi yang disebabkan oleh organism yang resisten terhadap beberapa obat (MDR-*Multi Drug Resisten*) dikaitkan juga dengan peningkatan angka kematian (Marua et al., 2022)

Penggunaan terapi antibiotik pada pasien Covid-19 di ruang ICU/HCU umumnya mendapatkan terapi antibiotik secara empiris, yang mana apabila penggunaan antibiotik secara tidak tepat ataupun berlebihan tanpa protokol yang tepat dan disertai dengan variasi yang tinggi meningkatkan resistensinya, serta memungkinkan adanya risiko koinfeksi atau infeksi sekunder seperti pneumonia, sepsis dan memungkinkan terjadinya syok sepsis terutama penggunaan antibiotik spektrum luas yang dijadikan *first line therapy* dapat meningkatkan resiko resistensi pada antibiotik terutama pada lingkungan dan memberikan outcome resistensi dan infeksi bakteri secara progresif. Protokol dan skrining antibiotik yang tepat dibutuhkan untuk mencegah terjadinya MDRO (Howard Jones et al.2022)). Infeksi sekunder yang didapatkan pasien COVID-19 yang dirawat di ruang ICU/ HCU dapat memperparah resistensi serta komorbiditas yang dimiliki pasien selain itu faktor usia pasien dapat pula menjadi risiko keparahan. Dengan adanya infeksi sekunder, komorbiditas serta terjadinya sepsis yang dapat berujung pada syok sepsis dapat mengakibatkan resiko atau outcome kematian pada pasien yang lebih tinggi (Sari et al., 2022). Pentingnya kesadaran program pengendalian resistensi antibiotik untuk mencegah terjadinya resistensi yang telah diinisiasi oleh pemerintah Republik Indonesia mewajibkan setiap RS melaksanakan program pengendalian resistensi antimikroba (PPRA) secara optimal, melaksanakan penggunaan antibiotic secara bijak dan melaksanakan prinsip pencegahan pengendalian infeksi (Sinto, 2021).

KESIMPULAN

Pada keadaan pasien yang mengalami COVID-19 di ICU/HCU dapat beresiko mengalami terjadinya infeksi sekunder atau ko-infeksi yaitu sepsis, keadaan ini membutuhkan penanganan segera dengan pemberian antibiotik yang tepat. Penggunaan obat antibiotik yang digunakan secara empiris atau de-escalasi dapat beresiko terjadinya variasi penggunaan antibiotik yang menjadi resiko terjadinya resistensi. Pada beberapa penelitian menunjukkan terjadinya resistensi penggunaan antibiotic pada pasien COVID-19 dan sepsis terjadi karena penggunaan antibiotik tidak tepat, penggunaan antibiotik berlebihan . adanya ko-infeksi dan komorbid, selain itu lingkungan perawatan pasien intensif. Sehingga diperlukan protokol dan screening antibiotik yang tepat atau penggunaan antibiotik

secara definitif sesegera mungkin untuk mencegah resiko resistensi dan menurunkan angka mortalitas atau kematian.

DAFTAR PUSTAKA

- Abumayyaleh, M., Nuñez-Gil, I. J., El-Battrawy, I., Estrada, V., Becerra-Muñoz, V. M., Uribarri, A., Fernández-Rozas, I., Feltes, G., Arroyo-Espliguero, R., Trabattoni, D., López Pais, J., Pepe, M., Romero, R., Ortega-Armas, M. E., Bianco, M., Astrua, T. C., D'Ascenzo, F., Fabregat-Andres, O., Ballester, A., ... Akin, I. (2021). Sepsis of Patients Infected by SARS-CoV-2: Real-World Experience From the International HOPE-COVID-19-Registry and Validation of HOPE Sepsis Score. *Frontiers in Medicine*, 8(October), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.728102>
- Achsan, M., & Sofro, U. (2022). Pemberian Antibiotik Dini Berpengaruh terhadap Mortalitas COVID-19. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 9(4), 4–6. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v9i4.1010>
- Aditia, A. (2021). Covid-19: Epidemiologi, virologi, penularan, gejala klinis, diagnosa, tatalaksana, faktor risiko dan pencegahan. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3(4), 653–660. <https://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP/article/view/574/410>
- Aggarwal, R., Bhatia, R., Kulshrestha, K., Soni, K. D., Viswanath, R., Singh, A. K., Iyer, K. V., Khanna, P., Bhattacharjee, S., Patel, N., Aravindan, A., Gupta, A., Singh, Y., Ganesh, V., Kumar, R., Ayub, A., Kumar, S., Prakash, K., Venkateswaran, V., ... Trikha, A. (2021). Clinicoepidemiological features and mortality analysis of deceased patients with COVID-19 in a tertiary care centre. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 25(6), 622–628. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23848>
- Bradley, J. (2020). *Bacterial Infection in Patients With COVID-19; a meta analysis*. January.
- Brandenburg, K., Ferrer-Espada, R., Martinez-de-Tejada, G., Nehls, C., Fukuoka, S., Mauss, K., Weindl, G., & Garidel, P. (2023). A Comparison between SARS-CoV-2 and Gram-Negative Bacteria-Induced Hyperinflammation and Sepsis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(20). <https://doi.org/10.3390/ijms242015169>
- Chen, L. K., Nathanael, J., Pasaribu, A., Penyakit, D., Staf, K., Ilmu, M., Dalam, P., & Kedokteran, F. (2022). Association between Early Antibiotic Administration and In-Hospital Mortality in Moderate and Severe COVID-19 Patients. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 9(4). <https://doi.org/10.7454/jpdi.v9i4.1019>
- Davies, P. D. O. (2002). Penyakit Virus Corona 19. *CPD Infection*, 3(1), 9–12.
- Dewi, R. S., Radji, M., & Andalusia, R. (2018). Evaluation of antibiotic use among sepsis patients in an intensive care unit: A cross-sectional study at a referral hospital in Indonesia. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 18(3), e367–e373. <https://doi.org/10.18295/squmj.2018.18.03.017>
- Grinbaum, R. S., & Kiffer, C. R. V. (2021). Bacterial infections in COVID-19 patients: A review. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 67(12), 1863–1868. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210812>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- Howard-jones, A. R., Sandaradura, I., Robinson, R., & Orde, S. R. (2022). Multidrug-resistant OXA-48 / CTX-M-15 Klebsiella pneumoniae cluster in a COVID-19 intensive care unit: salient lessons for infection prevention and control during the COVID-19 pandemic. *Journal of Hospital Infection*, 126, 64–69. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.05.001>
- Karakike, E., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Kyprianou, M., Fleischmann-Struzek, C., Pletz, M. W., Netea, M. G., Reinhart, K., & Kyriazopoulou, E. (2021). Coronavirus Disease 2019 as Cause of Viral Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*, 49(12), 2042–2057. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000005195>
- Karizki, M. R., Puspitasari, I., & Asdie, R. H. (2021). Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Empirik dan Definitif pada Pasien Sepsis di Intensive Care Unit RSUP. Dr. Sardjito. *Majalah Farmaseutik*, 17(3), 343–354. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v1i1.62045>
- Kristanti, W., Yulia, R., & Herawati, F. (2022). Analysis of Antibiotic Use in COVID-19 Patients at a Hospital in Sidoarjo. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 9(2), 200–208. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v9i22022.200-208>
- Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Westwood, D., MacFadden, D. R., Soucy, J. P. R., & Daneman, N. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(12), 1622–1629. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
- Lisni, I., Mujianti, D., & Anggriani, A. (2021). Profil Antibiotik Untuk Pengobatan Pasien Covid-19 Di Suatu Rumah Sakit Di Bandung. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 12(2), 99.

- <https://doi.org/10.52434/jfb.v12i2.1196>
- Marua, A. M., Shethwala, N. D., Bhatt, P., & Shah, A. (2022). *Evaluation of Bacterial Co-Infections and Antibiotic Resistance in Positive COVID-19 Patients*. 17(2), 350–356.
- Oud, L., & Garza, J. (2023). The Impact of COVID-19 on Sepsis-Related Mortality in the United States. *Journal of Clinical Medicine Research*, 15(6), 328–331. <https://doi.org/10.14740/jocmr4937>
- Putra, O. N., Purwaningtyas, M., & Oktaviani, C. R. (2023). *Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien COVID-19 Pneumonia di Ruangannya*. 8(2), 135–142.
- Santos, T. A., de Oliveira, J. E., da Fonseca, C. D., Barbosa, D. A., Belasco, A. G. da S., & Miura, C. R. M. (2023). Sepsis and COVID-19: outcomes in young adults in intensive care. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 76(6), 1–6. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2023-0037>
- Sari, E. P., Medison, I., & Russilawati. (2022). *SEPSIS YANG DISEBABKAN KUMAN MULTIDRUG RESISTANT Staphylococcus aureus PADA PASIEN POST COVID-19 Elsa*. 13(1), 26–36.
- Shappell, C. N., Klompas, M., Kanjilal, S., Chan, C., & Rhee, C. (2022). Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes of Sepsis Caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Versus Other Pathogens in Hospitalized Patients With COVID-19. *Critical Care Explorations*, 4(5), E0703. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000703>
- Sinto, R. (2021). Peran Penting Pengendalian Resistensi Antibiotik pada Pandemi COVID-19. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(4), 194. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i4.533>
- Sulayyim, H. J. Al, Ismail, R., Hamid, A. Al, & Ghafar, N. A. (2022). Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19). <https://doi.org/10.3390/ijerph19191931>
- Triana Yudhorini, L. (2022). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Sepsis dengan COVID-19 di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Jakarta Periode Januari – Desember 2021. *Jurnal Farmasi Klinik Base Practice*, 1(1), 1–13. <https://doi.org/10.58815/jfclin.v1i1.13>
- Verdiana, V., & Puspitasari, P. (2023). Correlation between Leukocyte Count and Lymphatic Neutrophil Ratio to Procalcitonin in Covid-19 Confirmed Patients at Gresik Regional General Hospital. *Indonesian Journal of Innovation Studies*, 23, 1–10. <https://doi.org/10.21070/ijins.v22i.845>
- Viale, P., Sandrock, C. E., Ramirez, P., Rossolini, G. M., & Lodise, T. P. (2023). Treatment of critically ill patients with cefiderocol for infections caused by multidrug - resistant pathogens : review of the evidence. *Annals of Intensive Care*. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01146-5>
- Yin, X., Xu, X., Li, H., Jiang, N., Wang, J., Lu, Z., & Xiong, N. (2020). *Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection*. January.
- Yudhorini, L. T., Komalasari, Y., Azrifitria, & Lathifah. (2022). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Sepsis dengan COVID-19 di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Jakarta Periode Januari – Desember 2021. *Jurnal Farmasi Klinik*, 1, 1–13.