

Profil Bakteri Patogen dan Kepekaannya pada Pasien Ventilator Associated Pneumonia dengan Infeksi COVID-19 di Rumah Sakit UKRIDA

Jeremy Christopher¹, Ade Dharmawan², Donna Mesina Pasaribu², Nicolas Layanto²

Abstrak

Penggunaan ventilator pada pandemi COVID-19 telah menunjukkan peningkatan insiden *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP). Hal tersebut dibarengi dengan tren resistensi antibiotik akibat penggunaan yang tidak rasional. Kemunculan bakteri *multi-drug resistant* (MDR) di era pandemi menjadi tantangan tersendiri karena pilihan antibiotik yang terbatas. **Tujuan:** Menentukan profil bakteri patogen dan kepekaannya pada pasien *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) dengan infeksi COVID-19. **Metode:** Penelitian deskriptif ini adalah studi potong-lintang dengan pendekatan retrospektif menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien RS UKRIDA dari Januari 2021 sampai Agustus 2021. **Hasil:** Sampel terbanyak adalah laki-laki (71,9%), usia 25-64 tahun (78,1%), pasien dengan berat badan berlebih (*overweight*) (40,6%), dan komorbid hipertensi (40,6%). Bakteri Gram-negatif merupakan bakteri yang mendominasi dalam penelitian ini dimana *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* secara berturut-turut merupakan bakteri dengan isolat terbanyak. Antibiotik seperti colistin masih menunjukkan sensitivitas yang baik pada bakteri *Acinetobacter baumannii* dan *Klebsiella pneumoniae* dengan kepekaan masing-masing mencapai (75%) dan (90%). Antibiotik seperti linezolid, tigecycline, dan gentamycin-synergy masih menunjukkan sensitivitas (100%) pada seluruh bakteri Gram-positif. **Simpulan:** Temuan bakteri MDR pada pasien VAP dengan minimnya pilihan antibiotik yang masih sensitif menunjukkan pentingnya melakukan surveilans resistensi antibiotik dan kontrol infeksi khususnya di era COVID-19

Kata kunci: COVID-19, profil bakteri, sensitivitas antibiotik, VAP

Abstract

The use of ventilators during the COVID-19 pandemic has increased the incidence of Ventilator-Associated Pneumonia (VAP). This is accompanied by a trend of antibiotic resistance resulting from irrational use. The emergence of multi-drug resistant (MDR) bacteria during the pandemic presents a challenge due to limited antibiotic options. Objective: To determine the pathogenic bacterial profile and antibiotic susceptibility in Ventilator Associated Pneumonia (VAP) patients with COVID-19 infection. Methods: This is a descriptive cross-sectional study with a retrospective approach using secondary data from the medical records of UKRIDA Hospital patients from January 2021 to August 2021. Results: Most of the study sample had characteristics of being male (71.9%), aged 25-64 years (78.1%), overweight (40.6%), and hypertension (40.6%) as the comorbid. Gram-negative bacteria is the pre-dominated bacteria in this study, with Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae, and Stenotrophomonas maltophilia being the most isolated bacteria. Antibiotics such as colistin still showed good susceptibility to Acinetobacter baumannii and Klebsiella pneumoniae, with 75% and 90% sensitivities, respectively. Antibiotics such as linezolid, tigecycline, and gentamicin-synergy still showed (100%) sensitivity to all Gram-positive bacteria. Conclusion: The discovery of MDR bacteria in patients with VAP and the limited availability of susceptible antibiotics highlights the importance of conducting antibiotic resistance surveillance and infection control, especially in the era of COVID-19.

Keywords: antibiotic susceptibility, bacteria profile, COVID-19, VAP

Affiliasi penulis: ¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana, Indonesia. ²Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana, Indonesia.

Korespondensi: Jeremy Christopher

Email: Jeremy.2018fk125@civitas.ukrida.ac.id Telp: 082210009330

PENDAHULUAN

Pada akhir Desember 2019, dilaporkan sebuah kasus pneumonia misterius yang berlokasi di sebuah pasar ikan di Wuhan. Kasus tersebut juga meluas ke beberapa negara seperti Amerika Serikat, Jerman, Thailand, Jepang, dan Korea.¹ Pada 11 Februari 2020, WHO menamakan penyakit tersebut sebagai *coronavirus disease 2019* (COVID-19).²

COVID-19 sendiri telah menyebabkan peningkatan pasien *Intensive Care Unit* (ICU) di seluruh dunia. Sebagian besar pasien yang dirawat di ICU memerlukan bantuan ventilasi mekanik sehingga pasien tersebut berisiko tinggi untuk mendapatkan *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP). Mortalitas pasien COVID-19 dengan VAP menunjukkan angka yang lebih tinggi dibandingkan non VAP.³ Mortalitas yang lebih tinggi diakibatkan akibat resistensi antibiotik dan penggunaan immunosupresan seperti tocilizumab.⁴

Penegakkan diagnosis VAP pada pasien COVID-19 merupakan sebuah tantangan, karena kedua penyakit tersebut berbagi presentasi klinis yang sama dan satu-satunya kriteria yang mampu mendukung diagnosis VAP adalah hasil mikrobiologi dari sekret traktus respiratorius bawah.⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Blonz *et al.* (2021) menunjukkan bahwa *Enterobacteriaceae* merupakan bakteri terbanyak penyebab VAP pada pasien COVID-19 dengan isolat bakteri sebesar (55%).⁶ Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus* ditemukan dengan masing-masing isolat sebesar (15,1%) dan (13,7%) dalam penelitian yang dilakukan oleh Ippolito *et al.* (2021).⁷ Faktor risiko terjadinya VAP pada pasien COVID-19, antara lain adalah; penggunaan antibiotik berlebihan, kerusakan parenkim dan mikrovaskular paru akibat COVID-19, kebutuhan ventilasi mekanik dalam waktu lama, pemberian obat seperti kortikosteroid dan anti interleukin 6 yang mengganggu fungsi sistem imun dan kontaminasi silang antara petugas kesehatan dengan berbagai pasien.^{4,7}

Pasien COVID-19 dengan ventilasi mekanik kerap dilakukan pemberian antibiotik yang tidak tepat sehingga memungkinkan terjadi resistensi antibiotik,

infeksi *Clostridium difficile*, dan timbulnya efek samping akibat penggunaan berlebihan sehingga secara tidak langsung berkontribusi terhadap peningkatan mortalitas pasien.⁸ Pada tahun 2020, tren resistensi antibiotik telah meningkat akibat ketidaksesuaian pemberian antibiotik sehingga tidak menunjukkan manfaat dalam perbaikan klinis dan mortalitas pasien dengan COVID-19.⁹

Pada pasien COVID-19 terjadi peningkatan pemberian antibiotik terapeutik dan empirik maka penyusunan antibiogram secara berkala perlu dilakukan dalam mendukung pemberian antibiotik yang rasional.¹⁰

Penelitian mengenai VAP dan COVID-19 yang masih terbatas, sehingga perlu dilakukan penelitian ini yang bertujuan untuk menentukan profil bakteri dan kepekaan antibiotik pada pasien COVID-19 dengan VAP di Rumah Sakit UKRIDA.

METODE

Penelitian deskriptif ini merupakan studi potong-lintang dengan pendekatan retrospektif. Data yang digunakan berupa rekam medis pasien pada Januari 2021 sampai Agustus 2021.

Subjek dari penelitian ini merupakan seluruh populasi pasien COVID-19 yang terdiagnosis infeksi sekunder VAP yang tercatat dalam rekam medis.

Pengambilan sampel menggunakan cara *total sampling* dengan kriteria inklusi berupa; pasien COVID-19 dalam penggunaan intubasi ≥ 2 hari dengan diagnosis VAP dan memiliki hasil kultur serta kepekaan antibiotik dengan syarat kualitas sputum adekuat (epitel <10 /LPF, leukosit >25 /LPF). Kriteria eksklusi pada penelitian ini antara lain; pasien yang terdiagnosis COVID-19 yang menunjukkan ciri-ciri infeksi sekunder namun bukan VAP dan data rekam medis yang tidak lengkap.

Data yang diperoleh kemudian dianalisis statistik secara komputerisasi dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi. Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Medis dan Kesehatan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Kristen Krida Wacana (Ukrida) Jakarta dengan nomor SLKE: 1124R/SLKE-IM/UKKW/FKIK/KE/IV/2022.

HASIL

Penelitian ini telah dilakukan di Rumah Sakit UKRIDA pada tahun 2021. Data pada penelitian ini bersumber dari rekam medik dan telah didapatkan total 165 sampel pasien COVID-19 yang dirawat di ICU mulai dari Januari 2021 sampai Agustus 2021. Sebanyak 48 pasien dieksklusi karena tidak menggunakan ventilasi mekanik, 34 pasien dieksklusi karena tidak memiliki hasil kultur, 12 pasien dieksklusi karena memiliki hasil kultur negatif, dan 4 pasien dieksklusi karena meninggal sebelum 48 jam terintubasi. Dari hasil eksklusi tersebut didapatkan 65 pasien dan 32 diantaranya didiagnosis dengan VAP.

Berdasarkan tabel 1, dapat diketahui karakteristik pasien COVID-19 yang terdiagnosis dengan VAP. Populasi terbanyak berdasarkan jenis kelamin adalah laki-laki sebanyak 23 sampel (71,9%). Rentang usia 25-64 tahun merupakan populasi terbanyak pada penelitian ini, yakni berjumlah 25 sampel (78,1%). Berdasarkan pengukuran *Body Mass Index* (BMI), pasien *overweight* berat badan berlebih merupakan pasien COVID-19 terbanyak yang didiagnosis dengan VAP, yaitu sebanyak 13 sampel (40,6%). Komorbid tersering pada pasien COVID-19 yang terdiagnosis VAP adalah hipertensi sebanyak 13 sampel (40,6%).

Tabel 1. Karakteristik pasien COVID-19 dengan infeksi sekunder VAP di ICU RS UKRIDA berdasarkan jenis kelamin, usia, BMI, dan komorbid

Karakteristik		Frekuensi	Persentase
Jenis kelamin	Laki-laki	23	71,90%
	Perempuan	9	28,10%
Usia	25-64 tahun	25	78,10%
	≥ 65 tahun	7	21,90%
BMI	Obesitas	10	31,30%
	<i>Overweight</i>	13	40,60%
	Normal	8	25,00%
	<i>Underweight</i>	13	3,10%
Komorbid	Hipertensi	13	40,60%
	DM tipe II	4	12,50%
	Dislipidemia	3	9,40%
	Penyakit jantung	1	3,10%
	Stroke	2	6,30%
		2	6,30%

Berdasarkan tabel 2, maka bakteri patogen terbanyak yang menyebabkan VAP pada pasien COVID-19 adalah bakteri gram-negatif sebanyak 30 isolat (88,22%) dimana *Acinetobacter baumannii* merupakan bakteri dengan jumlah terbanyak, yakni sebesar 12 isolat (35,3%) yang diikuti oleh *Klebsiella pneumoniae Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)* sebanyak 10 isolat, dan *Stenotrophomonas maltophilia* sebesar 5 isolat. Bakteri gram-positif ditemukan sebanyak 4 isolat (11,76%).

Tabel 2. Pola bakteri VAP pada pasien COVID-19

Pola Bakteri	Frekuensi	Persentase
Bakteri gram-negatif;		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12	35,30%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	29,40%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	14,70%
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	1	2,94%
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	1	2,94%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2,94%
Bakteri gram-positif;		
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	2,94%
<i>Methicilin-resistant coagulase-negative Staphylococci (MRCoNS)</i>	3	8,84%

Pada penelitian ini juga didapatkan adanya infeksi polimikroba sebanyak dua sampel yang terdiri dari *Acinetobacter baumannii* dan *Klebsiella pneumoniae (ESBL+)* sebanyak satu sampel (50%) beserta *Acinetobacter baumannii* dan *Stenotrophomonas maltophilia* sebanyak satu sampel (50%).

Berdasarkan tabel 3 dapat dilihat bahwa colistin menunjukkan sensitivitas tertinggi terhadap bakteri seperti *Acinetobacter baumannii* dan *Klebsiella pneumoniae* dimana masing-masing isolat sebesar (75%) dan (90%). Pada *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia complex*, dan *Chryseobacterium indologenes*, maka antibiotika trimethoprim+sulfamethoxazole menunjukkan sensitivitas (100%). Cefepime dan cefoperazone-sulbactam masih menunjukkan sensitivitas (100%) terhadap isolat *Pseudomonas aeruginosa*.

Berdasarkan tabel 4 maka dapat dilihat bahwa ciprofloxacin, gentamicin synergy, linezolid, dan tigecycline menunjukkan sensitivitas (100%) pada seluruh isolat bakteri Gram-positif.

Tabel 3. Hasil sensitivitas antibiotik terhadap bakteri Gram-negatif

Pola Kepekaan Bakteri terhadap Antibiotik Bakteri Gram-negatif						
Jenis Antibiotik	<i>A. baumannii</i> (n=12)	<i>K. pneumoniae</i> (ESBL+) (n=10)	<i>S. maltophilia</i> (n=5)	<i>B. cepacia</i> complex (n=1)	<i>C. indologenes</i> (n=1)	<i>P. aeruginosa</i> (n=1)
AMK	0 (0%)	0 (0%)	*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AMC	*	0 (0%)	*	0 (0%)	0 (0%)	*
AMP	*	0 (0%)	*	0 (0%)	0 (0%)	*
SAM	0 (0%)	0 (0%)	*	0 (0%)	0 (0%)	*
CFZ	*	0 (0%)	*	0 (0%)	0 (0%)	*
FEP	0 (0%)	0 (0%)	*	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
CTX	*	0 (0%)	*	0 (0%)	0 (0%)	*
CAZ	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
CRO	*	0 (0%)	*	0 (0%)	0 (0%)	*
CHL	*	0 (0%)	*	1 (100%)	0 (0%)	*
CIP	0 (0%)	0 (0%)	*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CST	9 (75%)	9 (90%)	*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
FOF	*	5 (50%)	*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
GEN	0 (0%)	1 (10%)	*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
IPM	0 (0%)	1(10%)	*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
LVX	0 (0%)	0 (0%)	*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
MEM	0 (0%)	1 (10%)	*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
MXF	0 (0%)	0 (0%)	*	0 (0%)	0 (0%)	*
TZP	0 (0%)	1 (10%)	*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
SXT	2 (16,7%)	3 (30%)	5 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	*
SCF	1 (8,3%)	0 (0%)	3 (60%)	1 (100%)	0 (0%)	*
TGC	1 (8,3%)	4 (40%)	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	*

Tabel 4. Hasil sensitivitas antibiotik terhadap bakteri Gram-positif

Pola Kepekaan Bakteri terhadap Antibiotik Bakteri Gram-positif				
Jenis Antibiotik	<i>E. faecalis</i> (n=1)	<i>S. capitis</i> (MRS) (n=1)	<i>S. epidermidis</i> (MRSE+) (n=1)	<i>S. hominis</i> (MRS) (n=1)
AMK	*	(100%)	(100%)	(0%)
AMC	(100%)	(0%)	(0%)	(0%)
AMP	(100%)	(0%)	(0%)	(0%)
SAM	(100%)	(100%)	(0%)	(0%)
FOX	(0%)	(0%)	(0%)	(0%)
CIP	(100%)	(100%)	(100%)	(0%)
CLI	*	(0%)	(100%)	(0%)
ERY	*	(0%)	(100%)	(0%)
FOF	-	(100%)	(100%)	-
FA	*	(100%)	(100%)	(0%)
GEN	(0%)	(100%)	(100%)	(0%)
GEN-SYN	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
LZD	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
MEM	(0%)	(100%)	(100%)	(0%)
MUP	(0%)	(0%)	(0%)	(0%)
HLM	(100%)	(100%)	(0%)	(100%)
OXA	(0%)	(0%)	(0%)	(0%)
PENG	(0%)	(0%)	(0%)	(0%)
SXT	(0%)	(100%)	(0%)	(0%)
TEC	(100%)	(100%)	(0%)	(0%)
TGC	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
VAN	(0%)	(100%)	(100%)	(0%)
TMP	-	(0%)	(0%)	(0%)

Keterangan: AMK (amikacin), AMC (amoxicillin- clavulanat), AMP (ampicillin), SAM (ampicillin- sulbactam), CFZ (cefazolin), FEP (cefepime), CTX (cefotaxime), FOX (cefoxitin), CAZ (ceftazidime), CRO (ceftriaxone), CHL (chloramphenicol), CIP (ciprofloxacin), CLI (clindamycin), CST (colistin), ERY (erythromycin), FOF (Fosfomycin), FA (fusidic acid), GEN (gentamycin), GEN-SYN (gentamicin synergy), IPM (imipenem), LZD (linezolid), LVX (levofloxacin), MEM (meropenem), MXF (moxifloxacin), MUP (mupirocin), HLM (high level-mupirocin), OXA (oxacillin), PENG (penicillin G), TZP (piperacillin- tazobactam), SXT (sulfamethoxazole + trimethoprim), SCF (cefoperazone-sulbactam), TEC (teicoplanin), TGC (tigecycline), VAN (vancomycin), TMP (trimethoprim). A. baumannii (*Acinetobacter baumannii*), K. pneumoniae (*Klebsiella pneumoniae*), S. maltophilia (*Stenotrophomonas maltophilia*), B. cepacia complex (*Burkholderia cepacia* complex), C. indologenes (*Chryseobacterium indologenes*), P. aeruginosa (*Pseudomonas aeruginosa*), E. faecalis (*Enterococcus faecalis*), S. capitis (*Staphylococcus capitis*), S. epidermidis (*Staphylococcus epidermidis*), S. hominis (*Staphylococcus hominis*). Tanda (-): tidak dilakukan uji sensitivitas. Tanda (*): resistensi secara intrinsik

PEMBAHASAN

Pasien COVID-19 yang mendapatkan perawatan di ICU rentan terhadap infeksi sekunder yang mana hal tersebut berhubungan dengan peningkatan angka kematian dan durasi perawatan di ICU.¹⁰ Insiden infeksi sekunder berupa VAP sendiri mencapai 85% dengan mortalitas mulai dari 29-43%.⁵ Studi ini menunjukkan sebanyak (27,35%) pasien terdiagnosis VAP. Perlu diingat bahwa bakteri pada ICU kerap menunjukkan *Multi-Drug Resistant* (MDR) sehingga hal tersebut menjadi tantangan tersendiri dalam menangani pasien.¹⁰

Pasien laki-laki (71,90%) merupakan populasi dominan dalam penelitian ini. Penelitian ini konsisten dengan penelitian Humirez *et al.* (2021), Razazi *et al.* (2020), dan Blonz *et al.* (2021) sebelumnya yang menunjukkan bahwa laki-laki sebagai populasi yang mendominasi dalam penelitian ini.^{6,11,12} Dapat diasumsikan bahwa terdapat perbedaan mekanisme fisiologis antara jenis kelamin yang terkait dengan perburukan pada infeksi COVID-19. Reseptor ACE2 yang esensial untuk jalur masuk virus, diekspresikan lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Hormon estrogen pada perempuan berperan dalam menekan sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan sitokin antiinflamasi seperti IL-4 dan IL-10. Kecenderungan laki-laki seperti merokok, konsumsi alkohol, dan kejadian penyakit kardiovaskuler juga meningkatkan risiko perburukan.¹³

Kasus VAP terbanyak dijumpai pada kelompok usia 25-64 tahun sebanyak 78,9%. Hal yang mungkin dapat menjelaskan mengapa populasi < 65 tahun lebih banyak dalam penelitian ini adalah mayoritas dari populasi penelitian berada pada era varian delta, didukung dengan penelitian di Bandung yang menunjukkan angka *death on arrival* (DOA) yang tinggi

pada populasi > 65 tahun sebesar (30,95%).¹⁴ Pasien yang datang ke fasilitas kesehatan bukan hanya dari pasien COVID-19. Situasi tersebut akan menyebabkan fasilitas menjadi lebih ramai dan mengurangi akses untuk mendapatkan kamar perawatan sehingga kematian pada populasi yang lebih tua akan meningkat.¹⁵

Mekanisme patofisiologi dari komorbid dan peranannya pada COVID-19 dan VAP masih belum jelas, tetapi penelitian menunjukkan komorbid tersering adalah diabetes melitus, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan penyakit paru kronis.¹⁶ Penelitian oleh Meawed *et al.* (2021) menunjukkan hipertensi (62,4%) dan diabetes melitus (56,3%) berturut-turut, sebagai komorbid terbanyak dan penelitian tersebut menunjukkan angka yang lebih tinggi dari penelitian ini dengan persentase hipertensi dan diabetes melitus masing-masing sebesar (40,60%) dan (12,50%).⁴ Komorbid dihubungkan dengan kejadian ko-infeksi bakteri yang lebih tinggi dibandingkan dengan populasi tanpa ko-infeksi.⁸ Risiko keparahan dari COVID-19 atau perawatan di ICU dapat meningkat sampai dua kali akibat diabetes melitus dan hipertensi.^{16,17,18} Kedua penyakit tersebut dapat menyebabkan penurunan kemampuan terhadap kontrol replikasi virus dan respon pro-inflamasi yang berkepanjangan.¹⁶

Bakteri Gram-negatif merupakan bakteri predominan pada pasien VAP dengan COVID-19.^{3,5,6,7,12} Pada penelitian ini, didapatkan dua isolat *polymicrobial infection*, yaitu (*Acinetobacter baumannii* dan *Klebsiella pneumoniae* (ESBL)) dan (*Acinetobacter baumannii* dan *Stenotrophomonas maltophilia*). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Blonz *et al.* (2021), *polymicrobial infection* terjadi pada usia yang lebih tua dan waktu penggunaan ventilasi mekanik yang lebih lama.⁶ Polymicrobial infection juga

diasosiasikan dengan rekurensi dari VAP pada pasien COVID-19.⁴

Penelitian ini juga konsisten dengan penelitian Sharifipour *et al.* (2020) yang menunjukkan *Acinetobacter baumannii* sebagai isolat terbanyak, bahkan mencapai (90%).¹⁹ Ada perbedaan dengan penelitian lain seperti Blonz *et al.* (2021) yang didominasi oleh *Escherichia coli*, Nseir *et al.* (2021) yang menunjukan predominasi bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, dan d'Humières *et al.* (2021) dengan *Staphylococcus aureus*.^{3,6,11} Infeksi paru akibat virus telah menunjukan adanya perubahan dari komunitas bakteri dengan mengubah komposisi microbiota dan jumlah dari bakteri itu sendiri. Sebuah penelitian menunjukan bahwa bakteri pada pasien COVID-19 cenderung bersifat oportunistik dan berbeda secara signifikan dengan pneumonia non COVID-19. Terjadi penurunan jumlah bakteri komensal seperti *Veilonella spp.*, *Prevotella spp.* dan *Streptococcus spp.* didominasi oleh bakteri oportunistik seperti *Pseudomonas spp.*, *Enterobacteriaceae*, dan *Acinetobacter spp.* pada pasien dengan infeksi COVID-19. Beberapa hipotesis yang dapat mendukung kejadian ini adalah lama rawat di ICU, ventilasi mekanik, konsentrasi tinggi dari sitokin pro-inflamasi.²⁰

Isolat *Acinetobacter baumannii* pada penelitian ini tergolong sebagai MDR dimana kepekaannya terhadap colistin mencapai (75%). Hasil ini lebih tinggi daripada kepekaan pada penelitian yang dilakukan Sharifipour *et al.* (2020) sebesar (52%).¹⁹ Hal yang perlu diperhatikan dalam penelitian ini adalah seluruh isolat temuan *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii*. Seperti yang telah diketahui, perawatan yang lebih lama, *outcome* yang buruk, dan peningkatan biaya terkait perawatan kesehatan dikaitkan dengan infeksi yang disebabkan oleh *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii* (CR-Ab).²¹ Penelitian lain telah menunjukan bahwa CR-Ab dihubungkan insiden VAP dan mortalitas yang lebih tinggi. Penelitian tersebut juga menggarisbawahi monitoring resistensi antibiotik, melakukan surveilans *Acinetobacter baumannii*, dan kontrol infeksi dalam mencegah penularan.²² Tidak terdapat data terkait kontrol infeksi yang berperan dalam meningkatkan kontaminasi silang antar bakteri, tetapi perlu diketahui

bahwa keberhasilan terapi bersinergi dengan kepatuhan dalam kontrol infeksi.²³

Bakteri *Klebsiella pneumoniae* merupakan isolat terbanyak setelah *Acinetobacter baumannii* pada penelitian ini, sembilan isolat merupakan *carbapenem resistant Enterobacteriaceae* (CRE) dan hanya satu isolat yang merupakan ESBL. Penelitian sebelumnya menunjukan sensitivitas colistin yang lebih tinggi dari penelitian ini.²⁴ Beberapa penyebab penyebaran *Klebsiella* MDR pada era COVID-19 disebabkan oleh peningkatan penggunaan antibiotik khususnya spektrum luas meskipun kurangnya bukti koinfeksi bakteri.²⁵ Terjadi peningkatan prevalensi pada isolat *Klebsiella* yang mengalami resistensi, salah satu faktor yang dapat menjelaskan kejadian tersebut adalah penggunaan berlebihan antibiotik *broad spectrum* golongan *beta-lactam* seperti cephalosporin generasi 3.²⁴ Penelitian terbaru menunjukan faktor independen yang menyebabkan infeksi CRE secara signifikan disebabkan akibat penggunaan antibiotik golongan (carbapenem, quinolone, dan linezolid), kortikosteroid, ventilasi mekanik, dan datang dengan kondisi leukopenia.²⁶

Enterococcus faecalis yang ditemukan tergolong sebagai *vancomycin resistant Enterococcus* (VRE). VRE telah menjadi tantangan bagi rumah sakit dimana organisme ini mampu menyebabkan penyakit yang bervariasi, salah satunya adalah pneumonia, walaupun jarang ditemukan. Peningkatan mortalitas dan biaya rumah sakit lebih ditunjukan pada *Enterococcus* yang resisten vancomycin dibandingkan dengan yang sensitif terhadap vancomycin.²⁷ Penjelasan resistensi vancomycin pada *Enterococcus faecalis* pada isolat ini, mungkin saja dapat diakibatkan oleh keterlibatan dari gen VanA dan VanB dan peranannya dalam mengubah peptidoglikan sehingga menurunkan afinitas vancomycin untuk berikatan dengan reseptor target, meskipun belum dapat dibuktikan dalam penelitian ini.²⁸

Pandemi COVID-19 sendiri telah menunjukan penggunaan antibiotik secara agresif khususnya pada latar belakang ICU. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat, peningkatan durasi perawatan pasien, infeksi nosokomial telah dibuktikan berkorelasi dengan resistensi antibiotik. Buruknya kontrol infeksi yang

ditunjukkan, kurangnya kebersihan tangan dan penggunaan *Personal Protective Equipment* (PPE) dapat meningkatkan kontaminasi silang antara pasien sehingga kerentanan akan infeksi nosokomial pada pandemi COVID-19.

SIMPULAN

Temuan isolat bakteri MDR seperti *Acinetobacter baumannii* dan *Klebsiella pneumoniae* pada pasien VAP dengan COVID-19, hampir seluruhnya menunjukkan *carbapenem resistant*. Antibiotik yang menunjukkan kepekaan terbaik terhadap kedua bakteri tersebut adalah colistin. Hal ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan resistensi bakteri dan terbatasnya pilihan penggunaan antibiotik di era COVID-19. Surveilans berkaitan dengan resistensi bakteri melalui profil bakteri dan kepekaannya terhadap antibiotik secara berkala wajib dilakukan. Kontrol infeksi sebagai langkah mencegah menularan wajib menjadi perhatian khususnya di era pandemi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih atas kesediaan rekan sejawat yang telah memberikan waktu dan usaha dalam menunjang agar tulisan ini dapat terwujud. Penulis juga mengapresiasi kesediaan editor dan reviewer yang telah memberikan saran dan komentar bermakna dalam meningkatkan kualitas penulisan ini. Terakhir, diharapkan tulisan ini mampu untuk meningkatkan kemajuan pengetahuan di bidang medis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(3):217-20.
2. Jiang S, Shi Z, Shu Y, Song J, Gao GF, Tan W, *et al.* A distinct name is needed for the new coronavirus. *The Lancet.* 2020;395(10228):949.
3. Nseir S, Martin-Loeches I, Povoas P, Metzeldar M, Du Cheyron D, Lambiotte F, *et al.* Relationship between ventilator-associated pneumonia and mortality in COVID-19 patients: A planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Crit Care.* 2021;25(1):177.
4. Meawed TE, Ahmed SM, Mowafy SMS, Samir GM, Anis RH. Bacterial and fungal ventilator associated pneumonia in critically ill COVID-19 patients during the second wave. *J Infect Public Health.* 2021;14(10):1375-80.
5. Rouyer M, Strazzulla A, Youbong T, Tarteret P, Pitsch A, de Pontfarcy A, *et al.* Ventilator-Associated Pneumonia in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Antibiotics.* 2021;10(8):988.
6. Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A, *et al.* Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care.* 2021;25(1):72
7. Ippolito M, Misseri G, Catalisano G, Marino C, Ingoglia G, Alessi M, *et al.* Ventilator-associated pneumonia in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(5):545.
8. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, *et al.* Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: Rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):520-31.
9. Greco R, Panetta V, Della Rocca MT, Durante A, Di Caprio G, Maggi P. Profile of co-infection prevalence and antibiotics use among COVID-19 patients. *Pathogens (Basel).* 2022;11(11):1250.
10. Bazaid AS, Barnawi H, Qanash H, Alsaif G, Aldarhami A, Gattan H, *et al.* Bacterial coinfection and antibiotic resistance profiles among hospitalised COVID-19 patients. *Microorganisms.* 2022;10(3):495.
11. d'Humières C, Patrier J, Lortat-Jacob B, Tran-dinh A, Chemali L, Maataoui N, *et al.* Two original observations concerning bacterial infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care units during the first wave of the epidemic in France. *PLoS One.* 2021;16(4):e0250728.
12. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg A, Benelli B, Carteaux G, Decousser J *et al.* Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. *Critical Care.* 2020;24(1).
13. Wray S, Arrowsmith S. The physiological mechanisms of the sex-based difference in

- outcomes of Covid19 infection. *Front Physiol.* 2021;12:627260.
14. Warranto B, Wulandari AS, Fitrasanti BI. Karakteristik pasien dead-on-arrival dengan COVID-19 di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada masa pandemi (Maret 2020 - Juli 2021) . *Journal of Indonesian Forensic and Legal Medicine.* 2022;3(1):259–67.
 15. Zali A, Khodadoost M, Gholamzadeh S, Janbazi S, Piri H, Taraghikhah N, *et al.* Mortality among hospitalized COVID-19 patients during surges of SARS-COV-2 alpha (b.1.1.7) and delta (b.1.617.2) variants. *Sci Rep.* 2022;12(1):18918.
 16. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. Covid-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142.
 17. Martínez M, Plata-Menchaca EP, Nuvials FX, Roca O, Ferrer R. Risk factors and outcomes of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: A propensity score matched analysis. *Crit Care.* 2021;25(1):235.
 18. Moretti M, Van Laethem J, Minini A, Pierard D, Malbrain MLNG. Ventilator-associated bacterial pneumonia in coronavirus 2019 disease, A retrospective monocentric cohort study. *J Infect Chemother.* 2021;27(6):826-33.
 19. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, *et al.* Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):646.
 20. Gaibani P, Viciani E, Bartoletti M, Lewis RE, Tonetti T, Lombardo D, *et al.* The lower respiratory tract microbiome of critically ill patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):10103.
 21. Castilho SRA, de Miranda Godoy CS, Guilarde AO, Cardoso JL, André MCP, Junqueira-Kipnis AP, *et al.* *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in intensive care units in Goiânia, Brazil: Molecular and drug susceptibility profiles. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176790.
 22. Montrucchio G, Corcione S, Lupia T, Shbaklo N, Olivieri C, Poggioli M, *et al.* The burden of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in ICU COVID-19 patients: A regional experience. *J Clin Med.* 2022;11(17):5208.
 23. Layanto N, Dharmawan A. Infeksi dan pola kepekaan *Stenotrophomonas maltophilia* di ICU RS X. *J Kdkt Meditek.* 2022;28(1):24–9.
 24. Azzab MM, El-Sokkary RH, Tawfeek MM, Gebriel MG. Multidrug-resistant bacteria among patients with ventilator-associated pneumonia in an emergency intensive care unit, Egypt. *East Mediterr Health J.* 2017;22(12):894-903.
 25. Dumitru IM, Dumitrascu M, Vlad ND, Cernat RC, Ilie- Serban C, Hangan A, *et al.* Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* associated with COVID-19. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(5):561.
 26. Vlad ND, Cernat RC, Carp S, Mitan R, Dumitru A, Nemet C, *et al.* Predictors of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) strains in patients with covid-19 in the ICU ward: A retrospective case–control study. *J Int Med Res.* 2020; 50 (10): 030006052211291.
 27. Levitus M, Rewane A, Perera TB. Vancomycin-Resistant Enterococci. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513233>
 28. Toc DA, Butiuc-Keul AL, lordache D, Botan A, Mihaila RM, Costache CA, *et al.* Descriptive analysis of circulating antimicrobial resistance genes in vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) during the COVID-19 pandemic. *Biomedicines.* 2022;10:1122.