

FAKTOR RISIKO INFEKSI SEKUNDER BAKTERI DAN POLA SENSITIVITAS ANTIBIOTIK PADA PASIEN COVID-19 DI RUANG INTENSIF SALAH SATU RUMAH SAKIT TIPE A DI BANDUNG

Tri Ratna Rejeki^{1*}, Lia Amalia¹, Uun Sumardi²

¹Kelompok Keahlian Farmakologi-Farmasi Klinik,
Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Hasan Sadikin Bandung

*Email: rejeki.triratna@gmail.com

Received: 03/06/2023 , Revised: 21/07/2023 , Accepted: 21/07/2023, Published: 31/08/2023

ABSTRAK

Pasien COVID-19 dapat mengalami infeksi sekunder selama perawatan di rumah sakit. Infeksi virus pada saluran pernafasan dapat menjadi predisposisi infeksi sekunder bakteri yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Beberapa penelitian melaporkan adanya infeksi sekunder pada pasien COVID-19 dengan prevalensi yang bervariasi. Tujuan penelitian ini yaitu untuk memberikan gambaran kejadian infeksi sekunder, menganalisis faktor risiko yang berkaitan dengan kejadian infeksi sekunder, dan mengidentifikasi bakteri serta pola kepekaannya terhadap antibiotik pada pasien COVID-19 di *Intensive Care Unit* (ICU). Penelitian ini merupakan dekskriptif analitik dengan metode *cross sectional* menggunakan data retrospektif di salah satu rumah sakit tipe A di Bandung pada periode Maret 2020-Februari 2022. Sebanyak 302 subjek yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian menunjukkan 38,41% subjek mengalami infeksi sekunder bakteri. Bakteri Gram negatif yang paling banyak diidentifikasi pada sputum yaitu *Acinetobacter baumannii* (56,03%), *Klebsiella pneumoniae* (38,79%), dan *Pseudomonas aeruginosa* (9,48%). Sedangkan bakteri Gram positif yang diidentifikasi yaitu *Staphylococcus haemolyticus* (11,21%), *Staphylococcus hominis* (3,45%), dan *Streptococcus mitis* (2,59%). Antibiotik dengan sensitivitas tertinggi terhadap bakteri Gram negatif pada subjek yaitu amikasin dan tigesiklin. Sedangkan terhadap bakteri Gram positif pada subjek yaitu vankomisin, linezolid, tetrasiklin dan tigesiklin. Infeksi sekunder bakteri pada penelitian ini paling banyak disebabkan oleh bakteri Gram negatif. Infeksi sekunder bakteri berhubungan dengan riwayat penggunaan antibiotik, riwayat hospitalisasi, penggunaan ventilator dan penyakit diabetes melitus. Pola sensitivitas antibiotik dapat menjadi pedoman dalam memilih antibiotik yang sesuai untuk infeksi sekunder bakteri pada pasien COVID-19.

Kata kunci: infeksi sekunder, bakteri, COVID-19, faktor risiko, antibiotik, pola sensitivitas

ABSTRACT

COVID-19 patients might develop secondary infections during hospitalization. Viral infections of the respiratory tract can predispose to secondary bacterial infections, which can increase morbidity and mortality. Several studies have reported secondary infections in COVID-19

patients with varying prevalence. The aims of this study were to determine the prevalence of secondary infections, analyze the risk factors associated with secondary infections, and identify bacteria and their patterns of sensitivity to antibiotics in COVID-19 patients in the Intensive Care Unit (ICU). This study was a descriptive analytic with a cross-sectional approach using retrospective data at a type A hospital in Bandung for the period March 2020 to February 2022. A total of 302 subjects with inclusion criteria. The results showed that 38.41% of the subjects had secondary bacterial infections. The most common gram-negative bacteria found in sputum are *Acinetobacter baumannii* (56.03%), *Klebsiella pneumoniae* (38.79%), and *Pseudomonas aeruginosa* (9.48%). While the gram-positive bacteria found are *Staphylococcus haemolyticus* (11.21%), *Staphylococcus hominis* (3.45%), and *Streptococcus mitis* (2.59%). Antibiotics with the highest sensitivity to gram-negative bacteria in subjects are amikacin and tigecycline. Meanwhile, antibiotics for gram-positive bacteria are vancomycin, linezolid, tetracycline, and tigecycline. Secondary bacterial infections in this study were mostly caused by gram-negative bacteria. Secondary bacterial infections are associated with a history of antibiotic use, hospitalization, the use of ventilators, and diabetes mellitus. Antibiotic susceptibility patterns can be a guideline for selecting appropriate antibiotics for secondary bacterial infections in COVID-19 patients.

Keywords: secondary infection, bacteria, COVID-19, risk factor, antibiotic, susceptibility pattern

PENDAHULUAN

COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SAR-COV-2. Infeksi virus dapat membuat pasien rentan terhadap infeksi bakteri yang seringkali memiliki prognosis dan tingkat keparahan yang lebih buruk (Feldman & Anderson, 2021). Infeksi sekunder diidentifikasi sebagai komplikasi dari infeksi virus yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas (Zhou et al., 2020). Infeksi sekunder akan berdampak pada luaran klinis pasien dan meningkatkan perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU) (Bazaid et al., 2022).

Infeksi sekunder terjadi setelah pasien terinfeksi SARS-COV-2 yang disebabkan

oleh patogen lain (Musuuza et al., 2021). Infeksi sekunder dikonfirmasi secara mikrobiologi setelah 48 jam di rawat di rumah sakit (Russell et al., 2021). Penelitian yang dilakukan di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta melaporkan 14,5% pasien COVID-19 mengalami infeksi sekunder bakteri selama dirawat di rumah sakit, kematian diamati pada 56,8% kelompok dengan infeksi sekunder dan 11% kelompok tanpa infeksi sekunder (Lie KC et al., 2022).

Penelitian lain melaporkan bahwa lebih dari 50% strain *Multidrug-resistant* (MDR) dan strain *Extensively drug-resistant* (XDR) ditemukan pada *Acinetobacter baumannii* dan *Klebsiella pneumoniae* yang diisolasi dari pasien COVID-19 yang dirawat di ICU

dengan proporsi yang jauh lebih tinggi setelah pandemi daripada sebelum pandemi (Karataş et al., 2021).

Penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran kejadian infeksi sekunder, menganalisis faktor risiko yang berkaitan dengan infeksi sekunder, dan mengidentifikasi bakteri serta pola kepekaannya terhadap antibiotik pada pasien COVID-19 di ICU.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain studi *cross sectional* menggunakan data retrospektif tahun 2020-2022 di salah satu rumah sakit tipe A di Bandung.

1. Subjek Penelitian

Populasi pasien COVID-19 di salah satu Rumah Sakit Tipe A di Bandung periode Maret 2020-Februari 2022 yaitu 503. Kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu pasien COVID-19 yang dikonfirmasi dengan *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), usia ≥ 18 tahun, dirawat di *Intensive Care Unit* COVID selama periode Maret 2020 - Februari 2022, mencantumkan hasil pemeriksaan mikrobiologi, sedangkan kriteria eksklusi meliputi pasien hamil, pasien dengan HIV,

pasien dengan sindrom defisiensi imun dan pasien dengan Tuberkulosis.

2. Teknik Pengambilan Sampel

Pada penelitian ini, dilakukan pengambilan sampel dengan metode *purposive sampling*. Populasi pada penelitian ini yaitu 503 subjek. Perhitungan sampel menggunakan rumus Slovin dengan margin error 5%, sehingga diperoleh sampel minimal yang dapat merepresentasikan populasi di ruang ICU salah satu RS Tipe A di Bandung yaitu 222, pada penelitian ini dilakukan analisis pada 302 subjek penelitian.

3. Pengumpulan Data

Data dikumpulkan dari rekam medis pasien meliputi data umum pasien, data penyakit komorbid, data penggunaan antibiotik, data pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan kultur bakteri, dan sensitivitas antibiotik. Pola bakteri dan kepekaan bakteri terhadap antibiotik diambil dari spesimen sputum dan darah. Hasil uji sensitivitas antimikroba dinyatakan *sensitive*, *intermediate* dan *resistant*.

Analisis Data

Analisis data menggunakan minitab 2023. Analisis bivariat karakteristik subjek dengan dan tanpa infeksi sekunder, serta faktor risiko menggunakan *chi-square*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini memperoleh izin etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Padjadjaran sesuai dengan surat nomor 1198/UN6.KEP/EC/2022.

1. Karakteristik Dasar Subjek

Sebanyak 302 rekam medis pasien yang dirawat di ICU dianalisis. Karakteristik dasar subjek dapat dilihat pada tabel 1. Ditemukan bahwa 116 subjek (38,41%) mengalami infeksi sekunder bakteri. Hasil penelitian sejalan dengan penelitian yang dilakukan

pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU salah satu rumah sakit di Saudi Arabia dari 314 pasien COVID-19 kritis 42,4% mengalami infeksi sekunder (Alshrefy et al., 2022). Penelitian lain melaporkan 36,3% pasien COVID-19 yang dirawat di ICU mengalami infeksi sekunder (De Santis et al., 2022). Penelitian yang dilakukan oleh Karaca melaporkan 37% infeksi sekunder pada pasien COVID-19 diidentifikasi sebagai infeksi nosokomial (Karaca et al., 2023).

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Parameter	Dengan Infeksi Sekunder		Tanpa Infeksi Sekunder		P-value
	Frekuensi (n=116)	Persentase (%)	Frekuensi (n=186)	Persentase (%)	
Usia (tahun)	56,03 ± 15,69				
18 - < 60	57	49,14	87	46,77	0,489
≥ 60	59	50,86	99	53,22	
Jenis Kelamin					0,307
Laki-laki	73	62,93	106	56,99	
Perempuan	43	37,07	87	43,01	
Alat Bantu Pernafasan					<0,001
Ventilasi mekanik	80	68,97	86	46,24	
Tidak	36	31,03	100	53,76	
Riwayat Merokok					0,597
Merokok	55	47,41	94	49,46	
Tidak Merokok	61	52,29	92	50,54	
Indeks Massa Tubuh (IMT)					0,449
Underweight	3	2,59	5	2,69	
Normal	61	52,59	115	61,83	
Overweight	25	21,55	32	17,2	
Obesitas	27	23,27	34	18,28	

Berdasarkan usia pada kedua kelompok didominasi subjek dengan usia ≥60 tahun. Pasien lanjut usia memiliki kekebalan lebih buruk sehingga lebih rentan terhadap

COVID-19. Laporan awal dari China menunjukkan keparahan penyakit dan kematian pada pasien dengan usia >60 tahun. Dibandingkan dengan pasien dewasa

yang lebih muda, pasien lanjut usia menunjukkan peningkatan kebutuhan perawatan ICU dan ventilasi mekanik (Liu et al., 2020).

Pada kedua kelompok, didominasi oleh subjek yang tidak merokok. Data tersebut selaras dengan penelitian lain prevalensi infeksi COVID-19 pada perokok lebih rendah daripada yang tidak merokok (Young-Wolff et al., 2023). Sementara penelitian lain melaporkan perokok

memiliki 1,91 kali kemungkinan mengalami COVID-19 yang parah dibandingkan dengan yang tidak pernah merokok (Patanavanich & Glantz, 2020).

Berdasarkan kategori indeks massa tubuh, pada kedua kelompok didominasi oleh subjek dengan kategori gizi normal. Karakteristik dasar subjek penelitian berdasarkan faktor risiko penyakit dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian Berdasarkan Faktor Risiko Penyakit

Parameter	Dengan Infeksi Sekunder		Tanpa Infeksi Sekunder		p-value
	Frekuensi (n=116)	Persentase (%)	Frekuensi (n=186)	Persentase (%)	
Diabetes melitus					
Ada	39	33,62	41	22,04	0,027
Tidak	77	66,38	145	77,96	
Hipertensi					
Ada	34	29,3	40	21,5	0,125
Tidak	82	70,7	146	78,5	
Penyakit Jantung Hipertensi					
Ada	23	19,83	46	24,73	0,324
Tidak	93	80,17	140	75,27	
Keganasan/kanker					
Ada	7	6,03	4	2,15	0,080
Tidak	109	93,97	182	97,85	
Stroke					
Ada	4	3,45	1	0,54	0,054
Tidak	112	96,55	185	99,46	
PPOK					
Ada	25	21,55	46	24,73	0,526
Tidak	91	78,45	140	75,27	

Riwayat penyakit diabetes melitus pada subjek dengan infeksi sekunder bakteri (yaitu 33,62%) lebih banyak dibandingkan dengan subjek tanpa infeksi sekunder bakteri (yaitu 22,04%). Kedua kelompok

berbeda bermakna (p=0,027). Penyakit diabetes melitus rentan mengalami infeksi SARS-COV2. Kontrol glikemik yang buruk berhubungan dengan gangguan respon imun terhadap infeksi virus dan dapat menjadi

perdisposisi infeksi bakteri sekunder (Khan et al., 2020). Penelitian lain melaporkan, riwayat diabetes melitus, dosis kumulatif kortikosteroid yang diberikan di ICU, dan jenis kelamin laki-laki diidentifikasi sebagai faktor risiko infeksi sekunder pada pasien COVID-19 (De Bruyn et al., 2022).

Penyakit hipertensi, penyakit jantung hipertensi, keganasan/kanker, stroke, dan PPOK pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna secara statistik.

Tabel 3. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian Berdasarkan Lama Rawat, Riwayat Perawatan Sebelumnya, Penggunaan Antibiotik dan Luaran

Parameter	Dengan Infeksi Sekunder		Tanpa Infeksi Sekunder		p value
	Frekuensi (n=116)	Persentase (%)	Frekuensi (n=186)	Persentase (%)	
Lama rawat					
1-5	15	12,93	87	46,77	<0,0001
6-10	27	23,28	47	25,27	
11-15	36	31,03	29	15,59	
16-20	22	18,97	12	6,45	
>20	16	13,79	11	5,91	
Riwayat Perawatan Sebelumnya	74	63,79	51	27,42	<0,0001
Ya	47	36,21	135	72,58	
Tidak					
Riwayat Penggunaan Antibiotik	77	66,38	53	28,5	<0,0001
Ya	39	33,62	133	71,5	
Tidak					
Luaran					
Perbaikan	57	49,13	135	72,58	<0,0001
Meninggal	59	50,86	51	27,42	

Tabel 3 menunjukkan subjek dengan infeksi sekunder bakteri, lama rawat tertinggi ada pada kategori 11-15 hari (yaitu 31,03%), sedangkan subjek tanpa infeksi sekunder, lama rawat tertinggi ada pada kategori 1-5 hari (yaitu 6,77%). Kedua kelompok berbeda bermakna (p value<0,0001). Hasil penelitian ini selaras dengan hasil penelitian lain bahwa pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 dengan

superinfeksi memiliki lama tinggal di rumah sakit yang lebih lama dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien SARS-CoV-2 tanpa superinfeksi (Garcia-Vidal et al., 2021).

Sebagian besar subjek dengan infeksi sekunder memiliki riwayat perawatan sebelumnya dan riwayat penggunaan antibiotik dibandingkan dengan subjek tanpa infeksi sekunder. Riwayat perawatan

sebelumnya merupakan riwayat rujukan dari rumah sakit lain dan riwayat subjek yang mengalami perburukan di ruang isolasi

Subjek dengan infeksi sekunder bakteri sebanyak 50,86% meninggal sedangkan pada subjek tanpa infeksi sekunder, pasien yang meninggal sebanyak 27,42%. Kedua kelompok berbeda bermakna (p value < 0,0001). Hal ini selaras dengan penelitian lain mortalitas pasien COVID-19 dengan koinfeksi atau kolonisasi lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa koinfeksi atau kolonisasi dan membutuhkan perawatan di ICU lebih lama (Baskaran et al., 2021). Pasien dengan koinfeksi atau

superinfeksi memiliki kemungkinan kematian yang lebih tinggi daripada pasien yang hanya terinfeksi SARS-CoV-2 (Musuuza et al., 2021).

2. Faktor Risiko Kejadian Infeksi Sekunder

Berdasarkan uji bivariat regresi logistik pada tabel 4, pada penelitian ini terlihat riwayat penggunaan antibiotik, riwayat hospitalisasi, penggunaan ventilator, dan penyakit diabetes melitus berpengaruh terhadap kejadian infeksi sekunder pada pasien COVID-19 dengan p value < 0,05, sehingga dapat diurutkan sebagai faktor risiko kejadian infeksi sekunder bakteri.

Tabel 4. Hasil Uji Bivariat Regresi Logistik dengan p value < 0,05

Faktor Risiko	Odd Ratio	95% CI		p value
		Lower	Upper	
Riwayat penggunaan antibiotik	4,9545	3,0058	8,1666	<0,001
Riwayat perawatan/hospitalisasi	4,6639	2,8369	7,6675	<0,001
Penggunaan ventilator mekanik	2,584	1,5867	4,208	<0,001
Penyakit diabetes melitus	1,7913	1,0668	3,0077	0,027

Keterangan: CI = *Confidence Interval*

% = persentase terhadap jumlah subjek dengan infeksi sekunder bakteri

Tabel 5. Distribusi Bakteri Gram negatif

Bakteri	Sputum		Darah		Sputum dan Darah	
	n	%	n	%	n	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	65	56,03	12	10,34	12	10,34%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	45	38,79	2	1,72	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	9,48	2	1,72	0	0
<i>Eschericia colli</i>	9	7,76	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	6,03	0	0	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8	6,90	0	0	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	2	1,72	0	0	0	0
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	0,86	0	0	0	0
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	0,86	0	0	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,86	0	0	0	0
<i>Providencia rettgeri</i>	1	0,86	0	0	0	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	1	0,86	0	0

Keterangan:

n = jumlah isolat

Subjek dengan riwayat penggunaan antibiotik mempunyai peluang 4,9 kali, subjek dengan riwayat hospitalisasi mempunyai peluang 4,6 kali, subjek yang menggunakan ventilator mekanik mempunyai peluang 2,5 kali dan subjek dengan penyakit diabetes mempunyai peluang 1,7 kali berisiko mengalami infeksi sekunder bakteri. Penelitian lain melaporkan faktor risiko infeksi sekunder yaitu penggunaan ventilasi mekanik, penggunaan steroid dan lama tinggal di ICU (Pasero et al., 2021).

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 5, bakteri Gram negatif yang paling banyak diidentifikasi pada sputum dan darah yaitu *Acinetobacter baumannii* (56,03%;20,34%), *Klebsiella pneumoniae* (38,79%;1,72%),

dan *Pseudomonas aeruginosa* (9,48%;1,72%). Hal ini menunjukkan bahwa beberapa pasien dapat mengalami multipel infeksi dari jenis bakteri yang berbeda.

Beberapa penelitian melaporkan, bakteri Gram negatif lebih banyak teridentifikasi daripada Gram positif. Mikroorganisme yang diisolasi adalah *Acinetobacter baumannii* (26,7%), *Klebsiella pneumoniae* (24%), dan *Pseudomonas aeruginosa* (13%) (Suranadi et al., 2022). Sebuah studi multisenter dilakukan di 36 ICU Eropa, mengidentifikasi bakteri basil Gram negatif sebagai bakteri paling umum penyebab pneumonia sekunder pada pasien COVID-19 (Rouzé et al., 2021).

Tabel 6. Distribusi Bakteri Gram positif

Bakteri	Sputum		Darah		Sputum dan Darah	
	n	%	n	%	n	%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	13	11,21	9	7,76	2	1,72
<i>Staphylococcus hominis</i>	4	3,45	2	1,72	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0,86	4	3,45	0	0
<i>Coagulase</i> negatif	0	0	2	1,72	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus capiti</i>	0	0	1	0,86	0	0
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0	0	1	0,86	0	0
<i>Streptococcus mitis</i>	3	2,59	0	0	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0	1	0,86	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	4	3,45	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	1	0,86	0	0

Keterangan:

n = jumlah isolat

% = persentase terhadap jumlah subjek dengan infeksi sekunder bakteri

Pada subjek yang sama ditemukan *Acinetobacter baumannii* dari spesimen sputum dan darah, hal ini menandakan terjadi translokasi bakteri dari paru-paru ke darah sehingga menyebabkan infeksi aliran darah sekunder. Kejadian infeksi aliran darah pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak terinfeksi COVID-19, seperti yang dilaporkan dalam studi kohort bahwa prevalensi infeksi aliran darah pada periode sebelum COVID-19 adalah 3,8 kali lebih rendah (Cataldo et al., 2020).

Pada tabel 6 dapat dilihat, bakteri Gram positif yang paling banyak ditemukan pada spesimen sputum yaitu *Staphylococcus haemolyticus* (11,21%), *Staphylococcus hominis* (3,45%), dan *Streptococcus mitis* (2,59%). Sedangkan pada spesimen darah

yaitu *Staphylococcus haemolyticus* (7,76%), *Staphylococcus epidermidis* (3,45%), dan *Enterococcus faecalis* (3,45%). Berdasarkan hasil penelitian, bakteri Gram negatif lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan bakteri Gram positif. Hal ini menandakan infeksi yang terjadi disebabkan oleh bakteri nosokomial (Santoso et al., 2022). Infeksi nosokomial merupakan penyebab utama kematian pada 33% pasien yang meninggal di ICU (Bardi et al., 2021). *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter* (ESKAPE) merupakan patogen penyebab infeksi nosokomial paling banyak (Rice, 2008). Bakteri Gram negatif paling banyak diisolasi pada infeksi nosokomial yang didapat pasien COVID-19 dan dapat

meningkatkan lawa rawat (Suranadi et al., 2022).

3. Pola Kepekaan Antibiotik

Pola bakteri Gram negatif dan kepekaan antibiotik dapat dilihat pada tabel 7. Berdasarkan hasil uji kepekaan antimikroba pada pasien COVID-19 di ruang intensif dari spesimen sputum, *Acinetobacter baumannii* sensitif terhadap tigesiklin (73,85%) dan amikasin (52,31%). Pola kepekaan *Acinetobacter baumannii* menunjukkan kecenderungan mengalami MDR dengan persentase sensitivitas 0-36% pada sebagian besar antibiotik yang diujikan. *Acinetobacter baumannii* menjadi salah satu patogen yang sulit dikendalikan disebabkan oleh tingginya resistensi bakteri terhadap antibiotik (Ibrahim et al., 2021).

Klebsiella pneumoniae sensitif terhadap tigesiklin (80%), amikasin (71,11%) dan meropenem (51,11%), *Pseudomonas aeruginosa* sensitif terhadap tigesiklin (81,82%) dan amikasin (72,73%). *Eschericia coli* sensitif terhadap amikasin, tigesiklin, ertapenem, meropenem, dan sefepim. *Enterobacter cloacae* sensitif terhadap tigesiklin, ertapenem, meropenem, amikasin, piperasilin tazobaktam, aztreonam, dan sefepim. Dibandingkan dengan antibiogram di ruang intensif rumah

sakit tersebut periode Juli 2017 - Desember 2018 terdapat penurunan % sensitivitas meropenem terhadap *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Eschericia coli*, dan *Enterobacter cloacae*. Pada periode sebelum COVID-19, sensitivitas meropenem pada bakteri Gram negatif masih >50%, kecuali pada *Acinetobacter baumannii* yaitu 27% dan 23% pada *Enterobacter cloacae*..

Tabel 7. Pola Bakteri Gram negatif dan Kepekaan Antibiotik

Antibiotik	<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Eschericia coli</i>		<i>Enterobacter cloacae</i>	
	N=65		N=45		N=11		N=9		N=7	
	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S
Amikasin	34	52,31	32	71,11	8	72,73	9	100	6	85,71
Ampisilin sulbaktam	7	10,77	15	33,33	NA	NA	0	0	0	0
Aztreonam	NA	NA	10	22,22	3	27,27	3	33,33	5	71,43
Sefepim	4	6,15	22	48,89	4	36,36	6	66,67	4	57,14
Sefotaksim	NA	NA	14	31,11	NA	NA	0	0	2	28,57
Levofloksasin	NA	NA	NA	NA	11	100	NA	NA	NA	NA
Seftazidim	4	6,15	18	40,00	4	36,36	0	0	3	42,86
Seftriakson	NA	NA	6	13,33	0	0	0	0	2	28,57
Siprofloksasin	3	4,62	8	17,78	4	36,36	0	0	3	42,86
Ertapenem	NA	NA	20	44,44	NA	NA	9	100	7	100
Gentamisin	4	6,15	4	8,89	0	0,00	3	33,33	2	28,57
Meropenem	6	9,23	23	51,11	3	27,27	7	77,78	7	100
Piperasilin tazobactam	0	0,00	13	28,89	3	27,27	3	33,33	6	85,71
Tigesiklin	48	73,85	36	80,00	9	81,82	9	100	7	100
Kotrimoksazol	24	36,92	13	28,89	3	27,27	0	0	4	57,14

Keterangan:

N = jumlah subjek dengan isolat bakteri tertentu

n = jumlah isolat bakteri yang masih sensitif terhadap antimikroba

% = persentase isolat bakteri yang masih sensitif terhadap antimikroba

Hasil uji kepekaan antibiotik pada bakteri Gram positif dapat dilihat pada tabel 8, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* dan *Streptococcus mitis* sensitif terhadap linezolid, tetrasiklin, tigesiklin dan vankomisin. Sedangkan *Streptococcus mitis* sensitif terhadap vankomisin, linezolid, dan tigesiklin. Tidak terdapat perbedaan antibiogram pada periode penelitian dan periode Juli 2017-Desember 2018. Hasil uji kepekaan antibiotik digunakan sebagai dasar

pemilihan antibiotik definitif. WHO mengelompokkan antibiotik dalam kategori AWaRe (*Access, Watch, Reserve*) untuk menekan terjadinya bakteri resisten, dan mempertahankan kemanfaatan antibiotik dalam jangka panjang (Kementerian Kesehatan, 2021). Berdasarkan kategori AWaRe, tetrasiklin termasuk kategori *Access*, penggunaan antibiotik kategori ini berdasarkan pada panduan penggunaan antibiotik yang berlaku.

Tabel 8. Pola Bakteri Gram positif dan Kepekaan Antibiotik

Antibiotik	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i>		<i>Staphylococcus hominis</i>		<i>Streptococcus mitis</i>	
	N=13		N=1		N=4		N=3	
	n	% S	n	% S	n	% S	n	% S
Gentamisin	6	46,15	0	0	0	0	NA	NA
Linezolid	12	92,31	1	100	4	100	3	100
Siprofloksasin	2	15,38	1	100	0	0	0	0
Klindamisin	3	23,08	0	0	0	0	0	0
Eritromisin	2	15,38	0	0	0	0	1	33,33
Tetrasiklin	11	84,62	1	100	4	100	2	66,67
Tigesiklin	12	92,31	1	100	4	100	2	66,67
Kotrimoksazol	7	53,85	0	0	4	100	0	0
Vankomisin	12	92,31	1	100	4	100	3	100
Sefotaksim	0	0	0	0	0	0	1	33,33
Seftriakson	0	0	0	0	0	0	1	33,33

Keterangan:

N = jumlah subjek dengan isolat bakteri tertentu

n = jumlah isolat bakteri yang masih sensitif terhadap antimikroba

% = persentase isolat bakteri yang masih sensitif terhadap antimikroba

Amikasin dan sefepim termasuk kategori *Watch*. Antibiotik kelompok ini berpotensi menimbulkan resistensi sehingga diprioritaskan sebagai target utama program pengawasan dan pemantauan. Sedangkan tigesiklin, ertapenem, meropenem, piperasilin tazobaktam, aztreonam, linezolid, dan vankomisin termasuk kategori *Reserve*. Antibiotik kelompok ini merupakan pilihan terakhir pada infeksi berat yang mengancam jiwa serta menjadi prioritas program pengendalian resistensi antimikroba secara nasional dan internasional.

KESIMPULAN

Infeksi sekunder pada pasien COVID-19 paling banyak disebabkan oleh bakteri

Gram negatif. Infeksi sekunder pada pasien COVID-19 berhubungan dengan riwayat penggunaan antibiotik, riwayat hospitalisasi, penggunaan ventilator, dan penyakit diabetes melitus. Pola sensitivitas antibiotik dapat menjadi pedoman dalam memilih antibiotik yang sesuai untuk infeksi sekunder bakteri pada pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

Alshrefy, A. J., Alwohaibi, R. N., Alhazzaa, S. A., Almaimoni, R. A., Almusaillet, L. I., Alqahtani, S. Y., & Alshahrani, M. S. (2022). Incidence of Bacterial and Fungal Secondary Infections in COVID-19 Patients Admitted to the ICU. *International Journal of General*

- Medicine*, 15, 7475–7485.
<https://doi.org/10.2147/IJGM.S382687>
- Bardi, T., Pintado, V., Gomez-Rojo, M., Escudero-Sanchez, R., Azzam Lopez, A., Diez-Remesal, Y., Castro, N. M., Ruiz-Garbajosa, P., & Pestaña, D. (2021). Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 40(3), 495–502. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w/Published>
- Baskaran, V., Lawrence, H., Lansbury, L. E., Webb, K., Safavi, S., Zainuddin, N. I., Huq, T., Eggleston, C., Ellis, J., Thakker, C., Charles, B., Boyd, S., Williams, T., Phillips, C., Redmore, E., Platt, S., Hamilton, E., Barr, A., Venyo, L., ... Lim, W. S. (2021). Co-infection in critically ill patients with COVID-19: An observational cohort study from England. *Journal of Medical Microbiology*, 70(4). <https://doi.org/10.1099/JMM.0.001350>
- Bazaid, A. S., Barnawi, H., Qanash, H., Alsaif, G., Aldarhami, A., Gattan, H., Alharbi, B., Alrashidi, A., Al-Soud, W. A., Moussa, S., & Alfouzan, F. (2022). Bacterial Coinfection and Antibiotic Resistance Profiles among Hospitalised COVID-19 Patients. *Microorganisms*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10030495>
- Cataldo, M. A., Tetaj, N., Selleri, M., Marchioni, L., Capone, A., Caraffa, E., Caro, A. Di, & Petrosillo, N. (2020). Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in intensive care: An alarming “collateral effect.” *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 23, 290–291. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.10.004>
- De Bruyn, A., Verellen, S., Bruckers, L., Geebelen, L., Callebaut, I., De Pauw, I., Stessel, B., & Dubois, J. (2022). Secondary infection in COVID-19 critically ill patients: a retrospective single-center evaluation. *BMC Infectious Diseases*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07192-x>
- De Santis, V., Corona, A., Vitale, D., Nencini, C., Potalivo, A., Prete, A., Zani, G., Malfatto, A., Tritapepe, L., Taddei, S., Locatelli, A., Sambri, V., Fusari, M., & Singer, M. (2022).

- Bacterial infections in critically ill patients with SARS-2-COVID-19 infection: results of a prospective observational multicenter study. *Infection*, 50(1), 139–148. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01661-2>
- Feldman, C., & Anderson, R. (2021). The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s41479-021-00083-w>
- Garcia-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Pouton, N., Chumbita, M., Fernandez-Pittol, M., Pitart, C., Inciarte, A., Bodro, M., Morata, L., Ambrosioni, J., Grafia, I., Meira, F., Macaya, I., Cardozo, C., Casals, C., Tellez, A., Castro, P., ... Torres, A. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(1), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
- Ibrahim, S., Al-Saryi, N., Al-Kadmy, I. M. S., & Aziz, S. N. (2021). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. In *Molecular Biology Reports* (Vol. 48, Issue 10, pp. 6987–6998). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06690-6>
- Karaca, B., Aksun, M., Karahan, N. A., Girgin, S., Ormen, B., Tuzen, A. S., Demirdal, T., & Sencan, A. (2023). Are bacterial coinfections really rare in COVID-19 intensive care units? *European Journal of Medical Research*, 28(1). <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01004-x>
- Karataş, M., Yaşar-Duman, M., Tünger, A., Çilli, F., Aydemir, Ş., & Özenci, V. (2021). Secondary bacterial infections and antimicrobial resistance in COVID-19: comparative evaluation of pre-pandemic and pandemic-era, a retrospective single center study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00454-7>
- Kementerian Kesehatan. (2021). *Permenkes No 28 tahun 2021 tentang Pedoman Penggunaan Antibiotik*.

- Khan, M. M. A., Khan, M. N., Mustagir, G., Rana, J., Islam, M. S., & Kabir, M. I. (2020). Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health, 10*(2), 1–14. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.020503>
- Lie KC, Sharifah Shakinah, Adeline Pasaribu, Robert Sinto, & Leonard Nainggolan. (2022). Observational study on secondary bacterial Infection and the Use of Antibiotics in COVID-19 Patients treated in a tertiary referral Hospital. *Acta Med Indones - Indones J Intern Med, 54*, 161–169.
- Liu, K., Chen, Y., Lin, R., & Han, K. (2020). Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. In *Journal of Infection* (Vol. 80, Issue 6, pp. e14–e18). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>
- Musuuzza, J. S., Watson, L., Parmasad, V., Putman-Buehler, N., Christensen, L., & Safdar, N. (2021). Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE, 16*(5 May). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>
- Pasero, D., Cossu, A. P., & Terragni, P. (2021). Multi-drug resistance bacterial infections in critically ill patients admitted with COVID-19. In *Microorganisms* (Vol. 9, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081773>
- Patanavanich, R., & Glantz, S. A. (2020). Smoking is associated with COVID-19 progression: A meta-analysis. In *Nicotine and Tobacco Research* (Vol. 22, Issue 9, pp. 1653–1656). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa082>
- Rice, L. B. (2008). Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. In *Journal of Infectious Diseases* (Vol. 197, Issue 8, pp. 1079–1081). <https://doi.org/10.1086/533452>
- Rouzé, A., Martin-Loeches, I., Povoas, P., Makris, D., Artigas, A., Bouchereau, M., Lambiotte, F., Metzeldar, M., Cuchet, P., Boule Geronimi, C., Labruyere, M., Tamion, F., Nyunga, M., Luyt, C. E., Labreuche, J., Pouly,

- O., Bardin, J., Saade, A., Asfar, P., ... Cilloniz, C. (2021). Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Medicine*, 47(2), 188–198. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06323-9>
- Russell, C. D., Fairfield, C. J., Drake, T. M., Turtle, L., Seaton, R. A., Wootton, D. G., Sigfrid, L., Harrison, E. M., Docherty, A. B., de Silva, T. I., Egan, C., Pius, R., Hardwick, H. E., Merson, L., Girvan, M., Dunning, J., Nguyen-Van-Tam, J. S., Openshaw, P. J. M., Baillie, J. K., ... Young, P. (2021). Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Microbe*, 2(8), e354–e365. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00090-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00090-2)
- Santoso, P., Sung, M., Hartantri, Y., Andriyoko, B., Sugianli, A. K., Alisjahbana, B., Tjiam, J. S. L., Debora, J., Kusumawati, D., & Soeroto, A. Y. (2022). MDR Pathogens Organisms as Risk Factor of Mortality in Secondary Pulmonary Bacterial Infections Among COVID-19 Patients: Observational Studies in Two Referral Hospitals in West Java, Indonesia. *International Journal of General Medicine*, 15, 4741–4751. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S35995>
- Suranadi, I. W., Sucandra, I. M. A. K., Fatmawati, N. N. D., & Wisnawa, A. D. F. (2022). A Retrospective Analysis of the Bacterial Infections, Antibiotic Use, and Mortality Predictors of COVID-19 Patients. *International Journal of General Medicine*, 15, 3591–3603. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S35118>
- Young-Wolff, K. C., Slama, N., Alexeeff, S. E., Sakoda, L. C., Fogelberg, R., Myers, L. C., Campbell, C. I., Adams, A. S., & Prochaska, J. J. (2023). Tobacco Smoking and Risk of SARS-CoV-2 Infection and Disease Severity Among Adults in an Integrated Healthcare System in California. *Nicotine & Tobacco Research : Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*,

25(2), 211–220.

<https://doi.org/10.1093/ntr/ntac090>

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)