

## **SEPSIS YANG DISEBABKAN KUMAN *MULTIDRUG RESISTANT Staphylococcus aureus* PADA PASIEN POST COVID-19**

**Elsa Purnama Sari<sup>1</sup>, Irvan Medison<sup>1</sup>, Russilawati<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP dr. M. Djamil, Padang

### **ABSTRAK**

Sepsis adalah adanya respon sistemik terhadap infeksi di dalam tubuh yang dapat berkembang menjadi sepsis berat dan syok septik. Sepsis dapat disebabkan berbagai jenis kuman, salah satunya yang menjadi masalah kesehatan global utama adalah kuman *Staphylococcus aureus* resisten obat atau *Multidrug Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA). Laporan kasus ini membahas tentang seorang pasien yang telah sembuh dari COVID-19 (post COVID-19) kemudian mengalami sepsis yang disebabkan MRSA berdasarkan hasil pemeriksaan kultur darah. Pasien telah diberikan tatalaksana sesuai protokol sepsis serta terapi antibiotik berdasarkan hasil kultur dan pola sensitivitas kuman yaitu vankomisin dan amikacin. Kondisi pasien makin memburuk dengan mengalami syok sepsis dan akhirnya meninggal dunia setelah 22 hari dirawat di RS dr. M. Djamil Padang.

Kata kunci: sepsis, MRSA, post COVID-19

### **ABSTRACT**

*Sepsis is a systemic response to infection in the body that can progress to severe sepsis and septic shock. Sepsis can be caused by various types of germs, one of which is a major global health problem is multidrug-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). This case report discusses about a patient who had recovered from COVID-19 (post COVID-19) and then developed sepsis caused by MRSA based on the results of a blood culture. The patient was treated according to the sepsis protocol and antibiotic therapy based on the results of culture and bacterial sensitivity patterns, namely vankomisin and amikacin. The patient's condition worsened with septic shock and eventually died after 22 days of being treated at M. Djamil Hospital, Padang.*

*Keyword: sepsis, MRSA, post COVID-19*

## Pendahuluan

Sepsis berasal dari Bahasa Yunani “sepo” yang artinya membusuk. Istilah seperti *septicaemia*, sepsis, toksemia dan bakteremia sering digunakan saling tumpang tindih.<sup>1</sup> Oleh karena itu dibutuhkan suatu standar untuk istilah tersebut dan pada tahun 1991, *American College of Chest Physicians (ACCP)* dan *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* mengeluarkan suatu konsensus mengenai *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*, sepsis, dan sepsis berat. Sindrom ini merupakan suatu kelanjutan dari inflamasi yang memburuk dimulai dari SIRS menjadi sepsis, sepsis berat dan septik syok.<sup>2</sup> Sepsis adalah adanya respons sistemik terhadap infeksi di dalam tubuh yang dapat berkembang menjadi sepsis berat dan syok septik.<sup>2</sup> Sepsis berat dan syok septik adalah masalah kesehatan utama dan menyebabkan kematian terhadap jutaan orang setiap tahunnya.<sup>3</sup>

Sepsis dapat disebabkan berbagai jenis kuman, salah satunya yang menjadi masalah kesehatan global utama adalah kuman *Staphylococcus aureus* resisten obat atau *multidrug Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*. Klinis pasien yang terinfeksi MRSA lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang terinfeksi *S. aureus* yang sensitif terhadap Metisilin (MSSA).<sup>4</sup> *S. aureus* menyebabkan berbagai macam infeksi yang berhubungan dengan kateter atau alat prostetik. Pemasangan kateter intravena yang sehari-hari dilakukan pada pasien bias menjadi *port d'entry* kuman MRSA. Kemudian terjadi bakteremia *S. aureus* dan sering menyebabkan infeksi metastasis seperti endokarditis infeksi (IE), artritis septik, dan osteomielitis. Bakteremia dapat menyebabkan komplikasi seperti sepsis dan syok septik. Oleh karena itu infeksi akibat MRSA menjadi tantangan untuk diatasi.<sup>5</sup>

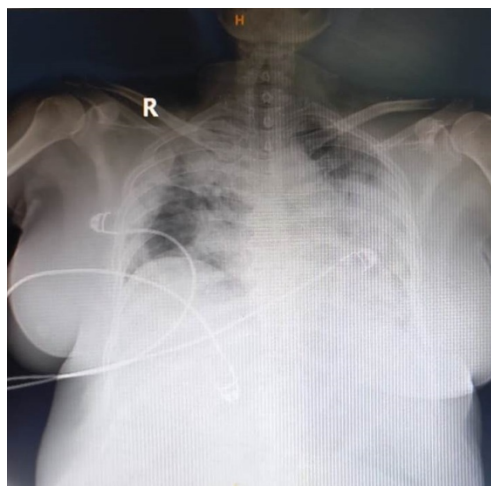
Prevalensi infeksi MRSA berbeda di berbagai negara. Pada tahun 2014, persentase kejadian bakteremia oleh MRSA di Eropa berkisar dari 0,9% di Belanda hingga 56% di Rumania, dengan populasi rata-rata sebesar 17,4%. Prevalensi MRSA menunjukkan variasi di negara bagian utara sampai selatan Eropa, dengan angka kejadian lebih tinggi di negara-negara Selatan dibandingkan dengan negara-negara Utara. Meskipun kasusnya telah menurun dari waktu ke waktu, 7 dari 29 negara Uni Eropa masih melaporkan lebih kurang 25% kasus bakteremia disebabkan MRSA.<sup>5</sup> Dalam periode 1 tahun (2011-2012), 12,3% dari semua infeksi yang didapat di rumah sakit di Eropa disebabkan oleh *S. aureus*. Di Siprus, Italia, Portugal, dan Rumania, lebih dari 60% infeksi *S. aureus* terkait infeksi yang didapat di rumah sakit dan diidentifikasi sebagai MRSA.<sup>5</sup> Penelitian Pannewick dkk. di Jerman menemukan 104 kasus infeksi nosokomial yang disebabkan oleh MRSA, yang terbanyak berasal dari pasien neonatus (32), selanjutnya pasien bedah (27), pasien penyakit dalam dan luka bakar (masing-masing 10).<sup>6</sup>

Infeksi pada COVID-19 dapat disertai infeksi oleh bakteri terutama yang bersifat *multidrug* resisten.<sup>7</sup> Langford dkk. melakukan penelitian meta-analisis dan mendapatkan terjadi ko-infeksi bakteri sebesar 3,5% (95% CI 0,4-6,7%) dan infeksi sekunder bakteri sebesar 14,3% (95% CI 9,6-18,9%) pada pasien COVID-19.<sup>8</sup> Long COVID adalah gejala yang menetap selama 4-12 minggu sejak awitan COVID-19.<sup>9</sup> Survei Perhimpunan Dokter Paru Indonesia pada 463 pasien menunjukkan 63,5% pasien mengalami gejala long COVID-19. Tanda dan gejala tidak hanya berupa keluhan respirasi, tetapi juga dapat ditemukan pada hampir seluruh organ tubuh.<sup>7</sup> Oleh karena itu penulis tertarik membahas kasus mengenai sepsis *et*

causa MRSA pada pasien *post* COVID-19 mulai dari faktor risiko, penegakkan diagnosis dan tatalaksana penyakit.

### Laporan Kasus

Pasien perempuan usia 56 tahun dirujuk dari RSUD Achmad Darwis Suliki dengan keluhan utama sesak napas meningkat sejak 7 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien berobat ke RSUD Achmad Darwis Suliki dan dirawat selama 11 hari. Pasien telah dilakukan pemeriksaan *swab polymerase chain reaction* (PCR) pada tanggal 18 Januari 2021 dengan hasil (+) CT 23 dan pasien dirujuk ke RSUP dr. M. Djamil karena mengalami desaturasi.



**Gambar 1.** Foto Toraks Antero-Posterior pada tanggal 27 Januari 2021 di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Pasien mengalami sesak napas yang meningkat sejak 7 hari yang lalu, sesak napas tidak menciut. Batuk meningkat sejak 5 hari sebelum masuk rumah sakit. Batuk berdahak, warna putih encer, bersifat hilang timbul. Batuk darah tidak ada. Demam sejak 5 hari sebelum masuk rumah sakit.

Demam tidak tinggi dan tidak menggigil, bersifat hilang timbul. Saat ini demam tidak ada. Nyeri tenggorokan tidak ada. Ageusia tidak ada, anosmia tidak ada. Mual ada, muntah tidak ada. Penurunan nafsu makan tidak ada.

**Tabel 1.** Hasil Pemeriksaan Laboratorium

Parameter	Hasil
Hb	13,0 g/dl
Leukosit	8.180/mm <sup>3</sup>
Trombosit	179.000/mm <sup>3</sup>
Hematokrit	38%
<i>Diff count</i>	0/1/80/12/7*
GDS	180 mg/dl
Ureum	8 mg/dl
Kreatinin	0,5 mg/dl
Natrium	139 Mmol/L
Kalium	3,1 Mmol/L
Clorida	105 Mmol/L
Total Protein	6,4 g/dl*
Albumin	3,0 g/dl*
Globulin	3,4 g/dl*
Bilirubin total	0,5 mg/dl
Bilirubin direk	0,3 mg/dl
Bilirubin Indirek	0,2 mg/dl
SGOT	22 u/dl
SGPT	14 u/dl
PT	10,2 detik
APTT	18,3 detik
D-dimer	1860 ng/mL*
Feritin	560 ng/mL*
IL-6	23 pg/ML*
Procalcitonin	0,14 ng/ML*
pH	7,494*
pCO <sub>2</sub>	37,5
pO <sub>2</sub>	65*
HCO <sub>3</sub>	29 mmol/L*
BE	5,9 mmol/L*
SpO <sub>2</sub>	94,4*
PaO <sub>2</sub> /fiO <sub>2</sub>	108,3 mmHg*

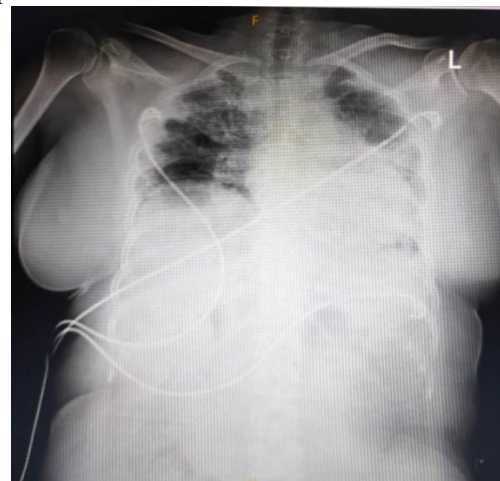
\*nilai laboratorium yang tidak normal

Pasien tidak pernah menderita tuberkulosis sebelumnya. Pasien memiliki riwayat Diabetes Mellitus (DM) yang tidak terkontrol dan telah mendapat terapi insulin. Riwayat hipertensi dan keganasan tidak ada. Keluarga tidak ada yang memiliki riwayat tuberkulosis, DM, dan hipertensi. Pasien adalah ibu rumah tangga dan tidak memiliki kebiasaan merokok.

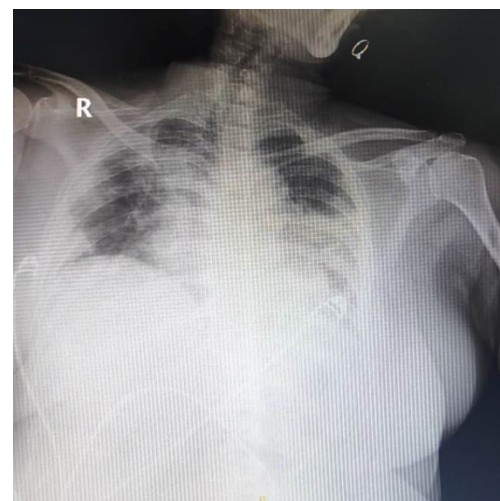
Pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran *compos mentis*, tekanan darah 130/70 mmHg, nadi 100 x/menit, nafas 31x/ menit, suhu 36,7°C, saturasi 95% terpasang oksigen *non-rebreathing mask* 10 liter per menit. Pemeriksaan fisik paru pada inspeksi didapatkan dada kanan simetris dengan dada kiri (statis) dan pergerakan dada kanan simetris dengan dada kiri (dinamis). Pemeriksaan foto toraks pasien pada awal datang ke RS dengan kesan pneumonia bilateral (Gambar 1). Pasien juga dilakukan pemeriksaan laboratorium dan hasilnya terlampir pada Tabel 1.

Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis dengan COVID-19 terkonfirmasi klinis kritis dengan ARDS berat + Hiperkoagulopati + DM tipe 2 terkontrol insulin. Pasien mendapatkan terapi diet makan lunak diet diabetes melitus (ML DD) 1700 kkal. Terapi oksigen *high flow nasal cannula (HFNC) flow* 60 dan FiO<sub>2</sub> 90%, IVFD NaCl 0,9% 8 jam/kolf, Drip Remdesivir 1 x 200 mg dalam 200 cc NaCl 0,9% habis dalam 4 jam hari pertama. Drip Remdesivir 1 x 100 mg dalam 200 cc NaCl 0,9 % habis dalam 4 jam untuk hari ke 2 sampai hari ke 5 Drip vitamin C 1 x 600 mg dalam 200 cc NaCl 0,9% habis dalam 4 jam, Drip Resfar 1 x 5000 mg dalam 200 cc NaCl 0,9% habis dalam 4 jam, injeksi Dexametason 1 x 6 mg, Vitamin D 1 x 1000mg, Zinc 2 x 20 mg, Paracetamol 3 x 500 mg. Terapi untuk Diabetes Melitus diberikan injeksi

Novorapid 3 x 8 unit, injeksi Levemir 1 x 15 IU. Diet ML DD 1700 kkal. Penatalaksanaan hiperkoagulopati diberikan Heparin 1 x 5000 IU dan dilakukan pemeriksaan PT, APTT, D-dimer setiap 3 hari. Pasien dilakukan pemeriksaan foto toraks PA *follow-up* pada hari rawatan ke-10 tampak foto toraks kedua (Gambar 2) perbaikan dari foto toraks pertama, sedangkan foto toraks hari ke-14 (Gambar 3) dibanding foto toraks ke dua didapatkan kesan perburukan.



**Gambar 2.** Foto toraks Antero-Posterior diambil pada tanggal 5 Februari 2021 (hari rawatan ke-10) di RSUP dr. M. Djamil Padang



**Gambar 3.** Foto Toraks Antero-Posterior diambil pada tanggal 9 Februari 2021 (hari rawatan ke-14) di RSUP dr. M. Djamil Padang

Pasien dirawat di ruang HCU isolasi COVID-19 selama 12 hari, hari ke-13 pasien telah mengalami konversi 2 kali dan pasien di pindahkan ke ruang rawatan *greenzone*. Saat dipindahkan kondisi pasien masih sesak, frekuensi napas 24 kali permenit terpasang masker NRM 10 liter/menit dan saturasi 98%, *vital sign* lain dalam batas normal. Pasien mengalami perburukan pada hari rawatan ke-16 (11 Februari 2021). Pasien sesak dan demam. Pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran *compos mentis*, tekanan darah 100/60 mmHg, nadi 110 x/menit, nafas 28x/ menit, suhu 38,9° C, saturasi 97% terpasang oksigen *non rebreathing mask* 10 liter per menit. Pemeriksaan fisik paru pada inspeksi didapatkan dada kanan simetris dengan dada kiri (statis) dan pergerakan dada kanan simetris dengan dada kiri (dinamis). Pada pemeriksaan palpasi simetris kiri sama dengan kanan dan pemeriksaan perkusi sonor di kedua lapangan paru. Pada auskultasi terdengar *ronchi* di kiri dan kanan paru, *wheezing* tidak ada.

**Tabel 2.** Hasil Pemeriksaan Laboratorium 11 Februari 2021

Parameter	Hasil
Hb	10,9 g/dL*
Leukosit	1613/mm <sup>3</sup> *
Trombosit	118.000/mm <sup>3</sup>
Diffcount	0/0/15/79/2/4*
PT/APTT/INR	14,2 / 36,3 / 1,37*
D-dimer	8.059 ng/mL*
Procalcitonin	2,82 ng/ mL*

\*hasil laboratorium yang tidak normal

Pasien dilakukan pemeriksaan darah rutin serta penanda inflamasi, didapatkan hasil leukosit 1.613/mm<sup>3</sup> dan procalcitonin 2,82 ng/ mL (Tabel 2). Pasien ditegakkan diagnosis sepsis *et causa* HAP dan diberikan terapi oksigen 15 lpm dengan NRM, dan antibiotik kombinasi Injeksi Cefepime 3 x 2 g dan Injeksi Gentamicin 2 x 160 mg. Pasien dilakukan pemeriksaan kultur darah,

kultur urin dan kultur sputum serta urinalisa untuk mencari sumber infeksi. Pasien tidak dapat dilakukan pemeriksaan foto toraks toraks karena tidak *transportable*.

Hasil kultur sputum pasien *no growth*. Hasil kultur darah tangan kiri dan tangan kanan 11 Februari 2021 didapatkan kuman *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Resisten terhadap antibiotik *benzylpenicillin*, *oxacillin*, *gentamicin*, *ciprofloxacin*, *levofloxacin*, *moxifloxacin*, *trimethoprim/sulfamethoxazole*. Sensitif terhadap *erythromycin*, *clindamycin*, *vankomisin*, *tetracycline*.

Hasil kultur urin pada tanggal 11 Februari 2021 adalah *Klebsiella pneumoniae*. Resisten terhadap *ampicillin*, *ampicillin sulbaktam*, *cefazolin*, *ceftazidime*, *ceftriaxon*, *cefepime*, *meropenem*, *gentamicin*, *ciprofloxacin*, *trimethoprim/sulfamethoxazole*. Sensitif terhadap amikacin.

**Tabel 3.** Hasil pemeriksaan urinalisa

Parameter	Hasil
Warna	kuning
Kekeruhan	Positif*
Berat Jenis	1,019
pH	5,0
leukosit	13-14/LBP*
eristrosit	13-15/LBP*
silinder	negatif
Kristal	negatif
Epitel	Positif*
Yeast	Positif*
Bakteri	Positif*
Protein	positif (+1)*
Glucose	negatif
Bilirubin	negatif
Urobilinogen	positif

\*hasil laboratorium yang tidak normal

Hasil urinalisa pasien pada Tabel 3 menunjukkan kesan infeksi saluran kemih dengan tanda peningkatan

leukosit dan eritrosit. Pasien ditegakkan diagnosis sepsis *et causa* bakteremia yang disebabkan kuman MRSA dan infeksi saluran kemih yang disebabkan kuman Klebsiella sehingga diberikan antibiotik yang sensitif sesuai hasil kultur yaitu Vankomisin *loading dose* 1000 mg dan selanjutnya diberikan Vankomisin 2 x 800 mg dan dikombinasikan dengan Amikacin 1 x 800 mg. Antibiotik Cefepime 3 x 2 g dan Gentamicin 2 x 160 mg yang telah diberikan selama 6 hari dihentikan.

Hari rawatan ke 22, pasien mengalami syok sepsis, pasien tidak sadar dan tekanan darah pasien 80/ pulse. Pasien diberikan penatalaksanaan syok sepsis sesuai panduan. Pasien diberikan resusitasi cairan dengan NaCl 0,9 % di *loading* 200 cc sebanyak dua kali, tekanan darah tidak naik, kemudian pasien diberikan vascon (norepinephrine) titrasi bertahap sesuai dosis koreksi. Pasien juga diberikan kortikosteroid yaitu injeksi Dexametason 3 x 10 mg. Tekanan darah pasien tidak naik, pasien tidak respon dengan terapi yang diberikan dan pasien meninggal dunia.

## Pembahasan

Pasien ini merupakan pasien yang telah sembuh dari COVID-19, kemudian mengalami sepsis yang disebabkan kuman MRSA. Faktor-faktor yang menyebabkan seseorang terinfeksi kuman MRSA di antaranya penyakit kronis, penggunaan narkoba suntikan, riwayat rawat inap atau kunjungan rawat jalan sebelumnya, riwayat penggunaan antibiotik, dan kontak dengan orang yang terinfeksi MRSA.<sup>5</sup> Pasien ini adalah seorang wanita yang memiliki faktor risiko yaitu memiliki penyakit kronis DM.

Tempat yang paling umum dari kolonisasi MRSA adalah nares anterior. *Staphylococcus aureus* (termasuk MRSA) sering berkoloni di lebih dari

satu tempat, bisa juga terdapat di tenggorokan, ketiak, rektum, inguinal, atau perineum. Studi terbaru menunjukkan kolonisasi tenggorokan lebih sering daripada hidung oleh karena itu jika hanya memeriksa hidung, tidak ditemukan kolonisasi kuman. Kolonisasi MRSA di nasal secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya sepsis.<sup>10</sup> Sumber infeksi potensial adalah kateter intravena, endokarditis, endovaskular, saluran pernapasan, jaringan lunak, sendi, saluran urinaria, dan peritoneum.<sup>11</sup> Pasien ini tidak memiliki riwayat intubasi dan operasi, kemungkinan sumber infeksi berasal dari pemasangan kateter intravena (*infus*).

*Staphylococcus aureus* adalah kuman gram-positif berbentuk bulat, non-motil, pembentuk non-spora, dan beberapa *strain* terkapsulasi. Isolasi pertama dilakukan oleh Alexander Ogston selama investigasi kasus sepsis dan infeksi luka pada tahun 1880. Pemeriksaan mikroskopis pada 88 spesimen pus menunjukkan adanya *coccus* Gram-positif (*S. aureus*). Munculnya *strain* MRSA virulen yang resisten terhadap berbagai obat merupakan masalah besar bagi kesehatan masyarakat. Resistensi ini dipengaruhi beberapa faktor, di antaranya meningkatnya frekuensi penggunaan antibiotik dalam pengobatan penyakit serta penggunaan antibiotik yang tidak sesuai pedoman.<sup>12</sup>

Pelepasan enzim  $\beta$ -laktamase oleh *S. aureus* adalah penyebab utama resistensi turunan penisilin dan penisilin, sedangkan gen *mecA* (mengkode transpeptidase spesifik untuk produksi protein pengikat penisilin) bertanggung jawab untuk resistensi metisilin. Gen *mecA* berada pada kromosom MRSA (SCC*mec*); tujuh jenis SCC*mec* telah diidentifikasi hingga saat ini. Ada tujuh jenis SCC*mec* (I – VII). Produksi protein pengikat penisilin MRSA dianggap

sebagai penyebab paling penting dari resistensi penisilin dan metisilin.<sup>12</sup> MRSA juga menunjukkan resistensi terhadap beberapa agen antimikroba, termasuk; penisilin, metisilin, oksasilin, sefoksitin, amoksisilin-klavulanat, amoksisilin-sulbaktam, kuinolon, makrolida, sefalosporin, tetrasiklin, dan kloramfenikol.<sup>13</sup> Hal ini disebabkan karena adanya gen selain gen *mecA* yang terdapat di dalam kromosom SCC<sub>mec</sub> yang menyebabkan bakteri memiliki resistensi terhadap golongan obat lainnya.<sup>12</sup>

Resistensi metisilin dapat ditentukan dengan deteksi berbasis PCR dari gen *mecA* serta resistensi terhadap cefoxitin. Gen *mecA* terutama mengkodekan protein pengikat penisilin (PBP-2A) yang bertanggung jawab atas jenis resistensi antimikroba ini.<sup>14</sup> MRSA adalah biovar zoonosis virulen dari *S. aureus*, yang menunjukkan kriteria spesifik sebagai tahan cefoxitin dan methicillin. Berbagai pola fenotipe dan molekuler dapat membedakan antara yang sensitif terhadap metisilin *S. aureus* (MSSA) dan MRSA.<sup>15</sup>

Pasien ini terinfeksi MRSA dan memberat dengan terjadinya sepsis. Perjalanan terjadinya sepsis merupakan mekanisme yang kompleks. Patofisiologi keadaan ini dimulai dari adanya reaksi terhadap infeksi. Saat ini sepsis tidak hanya dipandang sebagai respons inflamasi yang kacau tetapi juga meliputi ketidakseimbangan proses koagulasi dan fibrinolisis. Hal ini merupakan mekanisme-mekanisme penting dari patofisiologi sepsis yang dikenal dengan kaskade sepsis. Makrofag, monosit, dan netrofil yang teraktivasi inilah yang melepaskan mediator inflamasi atau sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, interferon gamma, *platelet activating factor* (PAF), dimana dalam klinis akan ditandai dengan timbulnya gejala-gejala SIRS. Sitokin proinflamasi

ini akan mempengaruhi beberapa organ dan sel seperti di hipotalamus yang kemudian menimbulkan demam, takikardi, dan takipneu. Terjadinya hipotensi dikarenakan mediator inflamasi juga mempengaruhi dinding pembuluh darah dengan menginduksi proses sintesis *Nitric oxide* (NO). Akibat NO yang berlebih ini terjadi vasodilatasi dan kebocoran plasma kapiler, sel-sel yang terkait hipoksia yang bila berlangsung lama terjadi disfungsi organ, biasanya hal ini sering terjadi bila syok septik yang tidak ditangani dengan baik.<sup>16</sup> Selain respons inflamasi yang sistemik, sepsis juga menimbulkan kekacauan dari sistem koagulasi dan fibrinolisis.<sup>17</sup> Gomez dkk. melakukan studi observasional terhadap sepsis *et causa* MRSA pada tahun 2000-2004 menemukan prediktor independen untuk kematian adalah tingkat keparahan penyakit saat awal datang, terapi empiris yang tidak adekuat, dan adanya komplikasi sepsis seperti syok sepsis, gagal ginjal akut, dan koagulopati intravaskular yang tersebar. Guilarde dkk. menemukan sepsis berat dan syok sepsis menjadi faktor risiko independen untuk kematian terkait dengan MRSA. Oleh karena itu perlu mengetahui faktor risiko untuk membantu klinisi menentukan pasien yang berada dalam risiko tinggi agar lebih bisa ditatalaksana lebih baik.<sup>11</sup>

Tata laksana dari sepsis menggunakan protokol yang dikeluarkan oleh *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) dan *European Society of Critical Care Medicine* (ESCCM) yaitu "*Surviving Sepsis Guidelines*".<sup>18</sup> Komponen dasar dari penanganan sepsis dan syok septik adalah resusitasi awal, vasopressor/ inotropik, dukungan hemodinamik, pemberian antibiotik awal, kontrol sumber infeksi, pemeriksaan kultur dan radiologi.<sup>1,19</sup> *Guideline* tersebut merekomendasikan keadaan sepsis diberikan terapi cairan

kristaloid minimal sebesar 30 ml/kgBB dalam 3 jam atau kurang. Protokol ini menekankan pemeriksaan ulang klinis sesering mungkin dan pemeriksaan kecukupan cairan secara dinamis (variasi tekanan nadi arterial). Protokol ini menekankan bahwa klinisi harus melakukan teknik “*fluid challenge*” untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan dari pemberian cairan. Ketika status hemodinamik membaik dengan pemberian cairan, pemberian cairan lebih lanjut dapat dipertimbangkan. Namun pemberian cairan harus dihentikan apabila respons terhadap pemberian cairan tidak memberikan efek lebih lanjut. Maka dari itu, protokol ini telah berubah dari strategi resusitasi kuantitatif ke arah terapi resusitasi yang fokus terhadap kondisi pasien tersebut dengan dipandu pemeriksaan dinamis untuk mengevaluasi respon dari terapi tersebut.<sup>19</sup>

Penggunaan *vasopressor* yang direkomendasikan adalah norepinefrin untuk mencapai target MAP  $\geq 65$  mmHg. Penggunaan cairan yang direkomendasikan adalah cairan kristaloid dengan dosis 30 ml/kgBB dan diberikan dengan melakukan *fluid challenge* selama didapatkan peningkatan status hemodinamik berdasarkan variabel dinamis (perubahan tekanan nadi, variasi volum sekuncup) atau statik (tekanan nadi, laju nadi).<sup>3</sup>

Penanganan infeksi merupakan komponen penting dalam penanganan sepsis. Penggunaan antibiotik berspektrum luas sebaiknya disertai dengan kultur dan identifikasi sumber penularan kuman untuk meningkatkan keefektifan penggunaan antibiotik. Protokol terbaru merekomendasikan bahwa penggunaan antibiotik harus diberikan maksimal dalam waktu 1 jam. Rekomendasi ini berdasarkan berbagai penelitian yang menunjukkan bahwa penundaan dalam penggunaan antibiotik

berhubungan dengan peningkatan risiko kematian.<sup>3</sup> Tindakan pemberian antibiotik kombinasi injeksi Cefepime 3 x 2 g dan Gentamicin 2 x 160 mg segera diberikan pada pasien ini sebelum hasil kultur keluar.

Pemilihan antibiotik secara empiris pada bakteremia yang disebabkan MRSA memerlukan beberapa pertimbangan di antaranya: profil pola kuman dan resistensi terhadap antibiotik lokal, faktor risiko untuk perjalanan klinis yang *complicated*, adanya komorbiditas, tindakan intervensi, dan respons terhadap antibiotik sebelumnya. Secara umum, pengobatan yang direkomendasikan untuk kasus bakteremia MRSA adalah vankomisin atau daptomisin.<sup>5</sup> Pasien ini diberikan antibiotik yang sensitif sesuai hasil kultur yang keluar yaitu Vankomisin 2 x 800 mg dan dikombinasikan dengan Amikacin 1 x 800 mg.

Vankomisin adalah antibiotik lini pertama untuk pengobatan sepsis *et causa* MRSA, ia memiliki onset aktivitas bakterisidal yang relatif lambat dan penetrasi yang buruk ke beberapa jaringan. Kekhawatiran lain penggunaan vankomisin dosis tinggi adalah potensi nefrotoksisitas. Daptomisin dianggap sebagai agen lini pertama alternatif untuk sepsis *et causa* MRSA. Moise dkk. membandingkan efektivitas vankomisin dibandingkan dengan daptomisin dalam sebuah penelitian kohort retrospektif multisenter tahun 2015 di 11 rumah sakit di Amerika Serikat. Mereka menemukan tingkat kegagalan terapi pada 170 pasien sebesar 35% (59 pasien) yaitu 11 % untuk daptomisin dan 24% untuk vankomisin ( $p=0,025$ ). Pasien yang mengalami gagal ginjal akut sebesar 9% dengan daptomisin dan 23% dengan vankomisin ( $p=0,043$ ). Tingkat kegagalan antara kelompok pasien yang diberikan terapi dengan vankomisin tidak berbeda jauh dengan kelompok



pasien dengan Daptomisin, tetapi tingkat gagal ginjal akut ditemukan lebih rendah pada pasien dengan terapi Daptomisin.<sup>20</sup>

Pasien ini merupakan penyintas COVID-19 (*post COVID-19*), oleh karena itu perlu penilaian apakah perburukan pada pasien ini diperberat oleh gejala *long COVID*. Efek jangka panjang dari infeksi COVID-19 belum dapat dipahami dengan jelas. Perpanjangan dari proses pemulihan gejala sisa dapat terjadi pada pasien yang memiliki gejala ringan dan tidak membutuhkan perawatan di rumah sakit. Gejala sisa tersebut diterminologikan dengan *post-acute COVID-19 syndrome* atau *long COVID*.<sup>21, 22</sup> Belum ada definisi yang jelas untuk *post-acute COVID-19 syndrome* atau *long COVID*. Secara umum istilah ini digunakan untuk menjelaskan kumpulan penyakit pada pasien yang telah sembuh dari COVID-19 tetapi masih memiliki gejala dalam waktu kurang dari 6 bulan sejak terinfeksi COVID-19.<sup>23</sup>

Mekanisme terjadinya *long COVID* masih belum jelas. Kemungkinan ada 3 mekanisme yang terjadi: rendahnya respons antibodi terhadap infeksi SARS-CoV-2, respons inflamasi yang memanjang, infeksi berulang dari SARS-CoV-2.<sup>23</sup> Gejala yang muncul pada *long COVID* sangat bervariasi. Pasien bisa menunjukkan gejala non-spesifik seperti kelelahan, nyeri otot, gangguan tidur, batuk, sesak napas, berdebar-debar, keringat malam dan berbagai gejala organ yang spesifik seperti orthopnea, kaki bengkak, dan gagal jantung.<sup>21,22</sup> Selanjutnya nyeri dada dan sesak napas yang berat kemungkinan karena terjadi emboli paru.<sup>9</sup> Pasien *post COVID-19* berisiko tinggi untuk terjadinya infeksi bakteri dan jamur (*pulmonary aspergillosis*).<sup>23</sup> Pasien ini merupakan pasien *long COVID* dengan gejala sesak napas. Perburukan pada pasien ini dapat diperberat oleh gejala *long COVID*.

*Long COVID* bisa menyerang banyak organ selain paru, seperti jantung, ginjal, otak, dan selain paru, seperti jantung, ginjal, otak, dan pembuluh darah. Gejala sesak pada pasien yang menetap disebabkan adanya inflamasi kronis, perubahan fibrotik jaringan paru, dan tromboembolisme vaskular paru. Pada saat mengalami infeksi COVID-19, jantung bisa mengalami miokarditis karena terjadi hipoksemia dan proses inflamasi akibat invasi virus COVID-19 melalui reseptor ACE-2.<sup>24</sup> Hal ini dapat menyebabkan kerusakan miokardium, perikardium, dan sistem konduksi. Pada pemeriksaan autopsi terhadap 39 kasus kematian COVID-19, ditemukan virus pada jaringan jantung sebesar 62,5% pasien. Respons inflamasi menyebabkan kematian *cardiomyocyte* dan fibrosis jantung. Otot jantung yang mengalami *remodeling* diduga memicu terjadinya aritmia, paling sering dalam bentuk atrial fibrilasi dan bisa menyebabkan syok pada pasien.<sup>25</sup> Oleh karena itu diperlukan pemantauan multidisiplin dengan bagian jantung dalam menangani pasien *long COVID* yang memiliki gangguan jantung. Pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) pada minggu ke 4-12 dibutuhkan pada pasien yang mengalami komplikasi dengan jantung. Selain itu pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) jantung dan nilai troponin juga dibutuhkan pada kasus tertentu.<sup>9</sup> Pada pasien ini sebaiknya juga dilakukan pemeriksaan penelusuran untuk masalah jantungnya, apakah terdapat kelainan yang memperburuk kondisi pasien.

### Simpulan dan Saran

Sepsis adalah adanya respons sistemik terhadap infeksi di dalam tubuh yang dapat berkembang menjadi sepsis berat dan syok septik. Pada laporan kasus ini telah dilaporkan seorang pasien perempuan dengan *long COVID-19*

yang mengalami pemburukan akibat sepsis yang disebabkan kuman MRSA. Sumber infeksi pada pasien ini adalah pemasangan kateter intravena yang sering dilakukan pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Pasien ini memiliki faktor risiko untuk terjadinya sepsis oleh MRSA yaitu usia tua ( $\geq 60$  tahun) dan DM. Pemeriksaan diagnostik kultur darah tangan kanan dan tangan kiri menunjukkan kuman penyebab adalah MRSA dan antibiotik yang dipilih adalah berdasarkan pola sensitivitas kuman yaitu Vankomisin. Prediktor independen untuk kematian pada sepsis yang disebabkan MRSA yang dimiliki pasien ini adalah syok sepsis. Perburukan pada pasien *post* COVID-19 juga perlu penilaian secara multidisiplin apakah disebabkan gejala *long COVID* yang melibatkan banyak organ.

#### Daftar Pustaka

1. Mehta Y, Kochhar G. Sepsis and septic shock. *J Card Crit Care*. 2017;1(August):3–5.
2. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4–11.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 43, *Intensive Care Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2017. 304–77 p.
4. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management*. 2015;28(3):603–61.
5. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care*. 2017;21(1):211–4.
6. Pannewick B, Baier C, Schwab F, Vonberg RP. Infection control measures in nosocomial MRSA outbreaks—Results of a systematic analysis. *PLoS One*. 2021;16(4 April):1–10.
7. da Silva Ramos FJ, de Freitas FGR, Machado FR. Sepsis in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: how often and how severe? *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(5):474–9.
8. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622–9.
9. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–15.
10. Vigil DI, Harden WD, Hines AE, Hosokawa PW, Henderson WG, Bessesen MT. Risk of MRSA infection in patients with intermittent versus persistent MRSA Nares colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(11):1292–7.
11. Lam SW, Bauer SR, Neuner EA. Predictors of septic shock in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Int J Infect Dis*. 2012;16(6):453–6.
12. Algammal AM, Hetta HF, Elkelish A, Alkhalifah DHH,

- Hozzein WN, Batiha GES, et al. Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA): One health perspective approach to the bacterium epidemiology, virulence factors, antibiotic-resistance, and zoonotic impact. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3255–65.
13. Algammal AM, El-Sayed ME, Youssef FM, Saad SA, Elhaig MM, Batiha GE, et al. Prevalence, the antibiogram and the frequency of virulence genes of the most predominant bacterial pathogens incriminated in calf pneumonia. *AMB Express*. 2020;10(1):1–7.
  14. Prenafeta A, Sitjà M, Holmes MA, Paterson GK. Short communication: Biofilm production characterization of *mecA* and *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from bovine milk in Great Britain. *J Dairy Sci*. 2014;97(8):4838–41.
  15. Gajdács M. The concept of an ideal antibiotic: Implications for drug design. *Molecules*. 2019;24(5):1–5.
  16. Irvan I, Febyan F, Suparto S. Sepsis dan Tata Laksana Berdasar Guideline Terbaru. *JAI (Jurnal Anestesiologi Indones)*. 2018;10(1):62–4.
  17. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigother C, Combe C, Ouattara A, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):1–18.
  18. De Backer D, Dorman T. A Continuous Move Toward Better Care of Patients With Sepsis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(8):807–8.
  19. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 45, *Critical Care Medicine*. 2017. 486–552 p.
  20. Moise PA, Culshaw DL, Wong-Beringer A, Bensman J, Lamp KC, Smith WJ, et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin Versus Daptomycin for MRSA Bacteremia with Vancomycin MIC >1 mg/L: A Multicenter Evaluation. *Clin Ther*. 2016;38(1):16–30.
  21. Menges D, Ballouz T, Anagnostopoulos A, Aschmann HE, Domenghino A, Fehr JS, et al. Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16(7 July):1–19.
  22. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *medRxiv*. 2021;2019:1–15.
  23. Al-Jahdhami I, Al-Namani K, Al-Mawali A. The post-acute COVID-19 syndrome (Long COVID). *Oman Med J*. 2021;36(1):1–2.
  24. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583–90.
  25. Mai F, Del Pinto R, Ferri C. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2020;76(5):453–8.