

## PENDERITA ELIZABETHKINGIA MENINGOSEPTICA SEPTICEMIA PADA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19 KONDISI KRITIS DENGAN KOMORBID SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Luh Komang Widnyani Wulan Laksmi<sup>1</sup>, Dewi Dian Sukmawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen/KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

e-mail: wulanlaksmi71@gmail.com

### Abstrak

Elizabethkingia meningoseptica merupakan spesies bakteri Gram-negatif oportunistik yang biasanya ditemukan di air dan tanah. Bakteri ini secara intrinsik resisten terhadap banyak antibiotik yang umumnya digunakan sebagai antibiotik empiris di rumah sakit, bahkan di *Intensive Care Unit* (ICU) dengan tingkat resistansi hingga 100% terhadap kategori karbapenem. Pada laporan kasus ini terdapat seorang wanita berusia 49 tahun dengan riwayat lupus eritematosus sistemik, hipertensi, dan asma terkontrol yang mengalami infeksi COVID-19 dengan kondisi kritis. Pasien awalnya dalam kondisi sedang dengan oksigenasi yang memadai, namun kemudian memburuk selama perawatan di Unit Perawatan Intensif COVID dengan pneumonia yang didukung secara klinis oleh foto rontgen thorax. Kultur darah dilakukan dan ditemukan pertumbuhan Elizabethkingia meningoseptica. Quinolone kemudian diberikan selama total 14 hari dengan hasil yang memuaskan meskipun dengan waktu perawatan di rumah sakit yang lebih lama.

**Kata kunci:** Elizabethkingia meningoseptica, sepsis, *multidrug resistant*, imunokompromis, COVID-19

### Abstract

Elizabethkingia meningoseptica is a species that found normally in water and soil in which opportunistic gram-negative bacteria. Mostly affect immunocompromised patient and extremely age. It is intrinsically resistant to many antibiotics that commonly used as empiric antibiotic at hospital even Intensive Care Unit setting with up to 100 % resistancy of carbapenem category. A 49-year-old female with past medical history of systemic lupus erythematosus, hypertension and controlled asthma with critical COVID-19 infection recently was reported. Patient was in moderate state initially with adequate oxygenation but then worsen during hospitalization in COVID Intensive Care Unit with pneumonia clinically supported by thorax x-ray. Blood culture was taken with the growth of Elizabethkingia meningoseptica. Quinolone was then administered for totally 14 days with pleasant outcome even though with prolonged hospital stay.

**Keywords:** Elizabethkingia meningoseptica, sepsis, *multidrug resistant*, immunocompromised, COVID-19

## PENDAHULUAN

Genus *Elizabethkingia* telah muncul sebagai agen penyebab infeksi yang mengancam nyawa pada tubuh manusia dengan status immunocompromised sejak satu dekade terakhir. Pada tahun 2021, dilaporkan seorang dewasa muda dengan infeksi genus *Elizabethkingia* di West China Hospital dengan prognosis buruk dan kematian. Mikroorganisme yang termasuk ke dalam genus *Elizabethkingia* merupakan mikroorganisme gram negatif, aerob, memiliki pigmen berwarna kuning pucat, non motil, glukosa non fermentasi, tidak memiliki spora, dengan basili positif oksidase, negatif nitrat. Spesies *Elizabethkingia meningoseptica* lazim ditemukan pada tanah dan air, dan jarang dilaporkan menginfeksi manusia, akan tetapi saat ini sudah muncul sebagai patogen nosokomial terutama di ruangan rawat intensif atau intensive care unit (ICU). Infeksi akibat patogen ini memiliki angka mortalitas yang tinggi akibat kurangnya regimen terapeutik yang efektif dan sifat resistensi intrinsik terhadap berbagai antibiotik.<sup>2</sup>

Awal mula *Elizabethkingia meningoseptica* menjadi perhatian dunia, dimulai pada era tahun 1950-an, dimana terjadi peningkatan insiden meningitis pada neonatus akibat infeksi bakteri berbentuk batang gram negatif yang menarik perhatian di Amerika Serikat saat itu. Kemudian dilakukan studi investigasi oleh Center for Disease Control (CDC). Lalu pada tahun 1959, ahli mikrobiologi Amerika yang bernama Elizabeth O. King menemukan patogen tersebut dan diberi nama *Flavobacterium meningosepticum* kemudian diganti menjadi genus berbeda yakni, *Chryseobacterium meningosepticum*. Selanjutnya pada tahun 2005, spesies tersebut diubah kembali menjadi *Elizabethkingia meningoseptica* hingga saat ini.<sup>1</sup>

Berdasarkan data The PubMed, dari total 132 artikel selama 9 tahun, mulai tahun 2009 hingga 2019 menunjukkan bahwa *E. meningoseptica* terdeteksi pada 6 spesies yakni manusia, babi, anjing, burung, serangga dan jagung dan ditemukan pada 5 benua yakni, Asia, Eropa, Afrika, Amerika, dan Oseania. Asia memiliki data infeksi tertinggi disusul oleh Eropa dan Amerika. Dari 32 studi

epidemiologi dengan total 366 populasi yang terinfeksi, angka mortalitas secara umum mencapai lebih dari 20 % sedangkan angka mortalitas tertinggi mencapai 63.2 %.<sup>3</sup>

Infeksi SARS COV-2 atau dikenal dengan corona virus disease 2019 (COVID-19) sendiri juga memiliki kontribusi terhadap disregulasi imun baik itu lokal maupun sistemik. Respiratory virus secara langsung merusak epitel airway yang memungkinkan jamur menginvasi jaringan dan mengakibatkan hambatan klirens siliari. Pemberian deksametason terkait terapi COVID-19 memperberat supresi imun.<sup>4</sup> Spesies *E. meningoseptica* mampu bertahan pada lingkungan rumah sakit. Adapun faktor resiko terinfeksi mikroorganisme tersebut adalah diabetes mellitus, penggunaan steroid, transplantasi organ, neutropenia, perawatan yang lama di rumah sakit, paparan berbagai jenis antibiotik sebelumnya, immunocompromised host dan hemodialisis reguler.<sup>2</sup> Systemic lupus erythematosus (SLE) merupakan suatu penyakit autoimun multisistem yang ditandai dengan beragam manifestasi klinis dan produksi berbagai autoantibodi dengan kadar yang tinggi. Penyakit-penyakit autoimun lebih rentan terhadap berbagai infeksi akibat kombinasi adanya disfungsi imun, terapi immunosupresi dan dengan berbagai komorbiditas lainnya.<sup>5</sup>

Pada laporan kasus ini akan dibahas mengenai *Elizabethkingia meningoseptica* septicemia pada pasien terkonfirmasi COVID-19 kondisi kritis dengan komorbid systemic lupus erythematosus (SLE) dengan fokus pada faktor resiko dan tatalaksana. Dimana studi epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan insiden setiap tahunnya seperti di Taiwan dengan insiden tertinggi dan dengan angka mortalitas mencapai 63.2 %. Selain itu, spesies ini memiliki resistensi terhadap berbagai antibiotik spektrum luas bahkan mencapai 100 % untuk golongan Karbapenem. Dengan demikian perlu adanya pemahaman lebih mendalam terkait faktor resiko dan tatalaksana.

## ILUSTRASI KASUS

Seorang pasien perempuan usia 49 tahun datang ke Unit Gawat Darurat (UGD) dengan keluhan utama demam sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit yakni tanggal 24

Februari 2021. Demam dikatakan naik turun dan sempat mencapai suhu 39 derajat celcius. Demam dirasakan hingga 3-4 hari pertama perawatan, demam dirasakan pada seluruh tubuh. Demam membaik dengan meminum parasetamol. Pasien juga mengeluhkan batuk berdahak warna kuning disertai sesak nafas yang tidak membaik dengan perubahan posisi. Sesak dirasakan semakin memberat selama perawatan dan membaik dengan pemberian oksigen. Keluhan kehilangan kemampuan penciuman dan perasa disangkal. Pasien masih mampu makan dan minum. Menyangkal adanya riwayat terpapar pasien COVID-19. Pasien belum pernah mendapatkan vaskin COVID-19.

Pasien dengan riwayat *systemic lupus erythematosus* (SLE), terdiagnosis sejak November 2019 dengan pemeriksaan *antinuclear antibody* (ANA) dengan metode *indirect immunofluorescence* (IF) menunjukkan pola *speckled* dengan titer >1:1000, sedangkan profil ANA menunjukkan antibodi terhadap *double-stranded DNA* (anti-dsDNA) positif. Riwayat pengobatan dalam 1 bulan terakhir yakni azathioprine 50 mg tiap 12 jam oral, metilprednisolon 8 mg tiap 12 jam oral, Furosemide 40 mg tiap 24 jam oral. Pasien dengan riwayat hipertensi sejak 1 tahun yang lalu dengan amlodipine 5 mg tiap 24 jam oral. Pasien pernah mendapatkan terapi extracorporeal *shock wave lithotripsy* (ESWL) pada bulan januari 2020 karena adanya batu ginjal pada sisi kanan. Pasien juga memiliki riwayat asthma sejak kecil dengan nebulizer salbutamol 2.5 mg dan *salmeterol xinafoate* dan *fluticasone propionate inhaler*.



Gambar 1. Foto klinis pasien

Pemeriksaan fisik umum menunjukkan keadaan pasien *compos mentis* namun sesak nafas, dengan hasil pengukuran tanda vital

berupa tekanan darah 120/80 mmHg, laju nadi 90 kali per menit, laju respirasi 24 kali per menit, dan suhu aksila 36°C, saturasi oksigen 89 % room air dan 97 % dengan Sungkup 8 liter per menit. Pada pemeriksaan organ mata tidak didapatkan tanda anemis dan ikterus pada palpebral dan pupil isolor. Pada area cavum oris tidak dalam batas normal. Pemeriksaan jugular vein pressure 0 cmH<sub>2</sub>O. Pada auskultasi toraks dengan suara nafas vesikular, tidak ditemukan ronki maupun wheezing pada kedua lapangan basal paru. Pemeriksaan abdomen dalam batas normal dan tidak terdapat nyeri tekan, liver span 10 cm, tidak teraba pembesaran lien. Ekstremitas tampak normal tanpa krepitasi maupun tanda inflamasi seperti hiperemia dan pembengkakan sendi dan edema dan teraba hangat.

Pada awal perawatan, pemeriksaan darah lengkap menunjukkan leukositosis yakni hitung leukosit 12,17 x 10<sup>3</sup>/μL, dominan neutrophil 9,19 x 10<sup>3</sup>/μL dengan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) 4,24. Selama perawatan dilakukan beberapa kali pemeriksaan darah lengkap serial dimana hasil darah lengkap setelah 1 bulan perawatan menunjukkan perbaikan leukositosis menjadi 11,74 x 10<sup>3</sup>/μL, hemoglobin dan trombosit masih dalam batas. Sementara pemeriksaan kimia darah menunjukkan peningkatan *liver enzyme* yakni SGOT (*serum glutamic-oxaloacetic transaminase*) 86,1 U/L, SGPT (*serum glutamic-pyruvic transaminase*) 71,7 U/L dengan fungsi ginjal dan gula darah dalam batas normal. Terkait transaminitis, dilakukan pemeriksaan viral marker yakni anti hepatitis virus C (anti HCV) dan hepatitis B virus antigen (hbsAg) dengan hasil masing-masing non reaktif. Adapun pemeriksaan D-dimer didapatkan dalam batas normal yakni; 0,28 FEU/mL, sedangkan C-reactive protein lebih tinggi dari batas normal yakni 45.90 mg/L dan dengan kadar Feritin 356 ng/mL. Untuk faal hemostasis didapatkan dalam batas normal, yaitu dengan nilai PPT 12,1 detik, APTT 28,1 detik dan INR 0,85. Untuk kadar prokalsitonin tidak ditemukan peningkatan signifikan yakni 0,16 pada tanggal 27 Juni 2022. Dari pemeriksaan urinalisis serial selama perawatan tidak didapatkan kelainan signifikan baik itu terkait leukositosis ataupun *systemic lupus erythematosus*.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan analisa gas darah selama perawatan

Parameter	Hari rawat ke-1	Hari rawat ke-2	Hari rawat ke-3	Hari rawat ke-4	Hari rawat ke-5	Hari rawat ke-17	Rentang Normal
pH	<b>7,47</b>	7,43	7,38	7,44	7,43	7,37	7,35-7,45
pCO <sub>2</sub>	43,2	<b>45,6</b>	<b>49,8</b>	42,5	39,9	<b>50,9</b>	35-45
pO <sub>2</sub>	83,50	<b>47,90</b>	<b>76,10</b>	<b>101,6</b>	<b>175</b>	<b>124,1</b>	80-100
BE <sub>ecf</sub>	<b>7,0</b>	5,5	<b>3,70</b>	<b>4,2</b>	<b>1,3</b>	<b>3,5</b>	(-2)-2
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	<b>30,70</b>	<b>29,80</b>	<b>28,80</b>	<b>28,30</b>	<b>25,70</b>	<b>28,8</b>	22-26
SO <sub>2</sub> c	96,8	97,1	94,9	97,8	99,2	98,3	95-100
TCO <sub>2</sub>	32,00	31,20	<b>30,30</b>	29,60	26,90	<b>30,30</b>	24-30
Kalium	-	<b>2,33</b>	<b>2,27</b>	<b>2,98</b>	3,80	3,68	3,5- 5,1
Natrium	-	<b>134</b>	132	138	134	141	136- 145
Klorida	-	90	89	98	93	92	96-108

Tabel 2. Hasil pemeriksaan analisa gas darah selama perawatan dari ICU ke ruangan non ICU

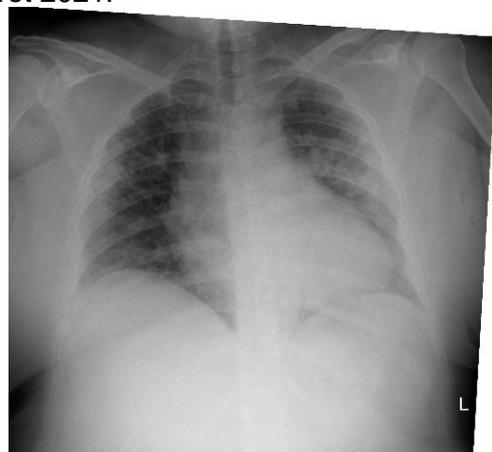
Parameter	Hari rawat ke-18	Hari rawat ke-19	Hari rawat ke-20	Hari rawat ke-26	Hari rawat ke-32	Rentang Normal
pH	<b>7,29</b>	<b>7,26</b>	7,36	7,42	7,37	7,35-7,45
pCO <sub>2</sub>	<b>60,5</b>	<b>74,4</b>	49,5	51,9	<b>41,7</b>	35-45
pO <sub>2</sub>	84,80	<b>66,30</b>	<b>196,4</b>	<b>136,6</b>	<b>109,7</b>	80-100
BE <sub>ecf</sub>	2,0	<b>5,4</b>	<b>1,7</b>	<b>8,8</b>	<b>-2,1</b>	(-2)-2
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	<b>28,50</b>	<b>32,50</b>	<b>27,20</b>	<b>33,20</b>	<b>23,0</b>	22-26
SO <sub>2</sub> c	95,1	<b>89,3</b>	99,3	98,7	97,9	95-100
TCO <sub>2</sub>	<b>30,40</b>	<b>34,80</b>	28,70	34,8	24,50	24-30
Kalium	3,39	3,48	3,87	<b>3,17</b>	3,21	3,5- 5,1
Natrium	141	<b>147</b>	142	145	<b>148</b>	136- 145
Klorida	88	93	96	98	90	96-108

Dari pemeriksaan analisis gas darah (AGD) pada awal masuk rumah sakit dengan *Acute respiratory distress syndrome* dengan tekanan parsial oksigen terendah 47,90 mmhg, dan kemudian membaik dengan pemberian HFNC dengan fraksi oksigen dan *flow* yang disesuaikan dengan saturasi oksigen pasien dan tekanan parsial dari AGD. Selanjutnya oksigenasi pasien berangsur membaik namun diikuti dengan kenaikan kadar tekanan parsial karbon monoksida (PCO<sub>2</sub>) hingga kadar tertinggi mencapai 74,4 mmhg pada hari ke 19 perawatan.

Untuk pemeriksaan Swab PCR dilakukan total sebanyak 7 kali dengan dimana awal perawatan dengan hasil positif pada tanggal 27 Februari 2021, negatif 1 kali pada tanggal 30 maret 2021 dan kembali positif pada tanggal 31 Maret 2021.

Dari hasil pemeriksaan mikrobiologi yaitu kultur darah 2 sisi, dimana sampel darah diambil pada tanggal 3 Maret 2021 didapatkan spesies *Elizabethkingia meningoseptica* yang resisten dengan golongan antibiotik seftazidime, seftriaxone, sefepime,

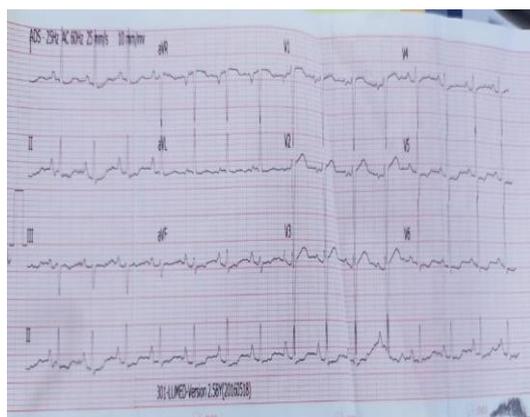
meropenem, gentamisin, dan amikasin. Namun sensitif terhadap Levofloksasin dan Ciprofloksasin. Kultur darah 2 sisi diulang pada hari ke-14 pemberian Levofloxacin dengan hasil tidak ada pertumbuhan pada sampel darah yang diambil pada tanggal 16 Maret 2021.





Gambar 2. Foto toraks anteroposterior (AP) pada tanggal 27 Februari 2021 dan 2 Maret 2021

Pemeriksaan pencitraan toraks (Gambar 3) Pada sisi kiri menunjukkan adanya kesan kardiomegali dengan CTR kesan kardiomegali dengan 65 % dan konsolidasi pada zona tengah paru kiri dengan kesan pneumonia. Sementara sisi kanan adalah foto thoraks 3 hari kemudian dengan kesan pneumonia bertambah dibanding sebelumnya dengan diafragma kanan letak tinggi.



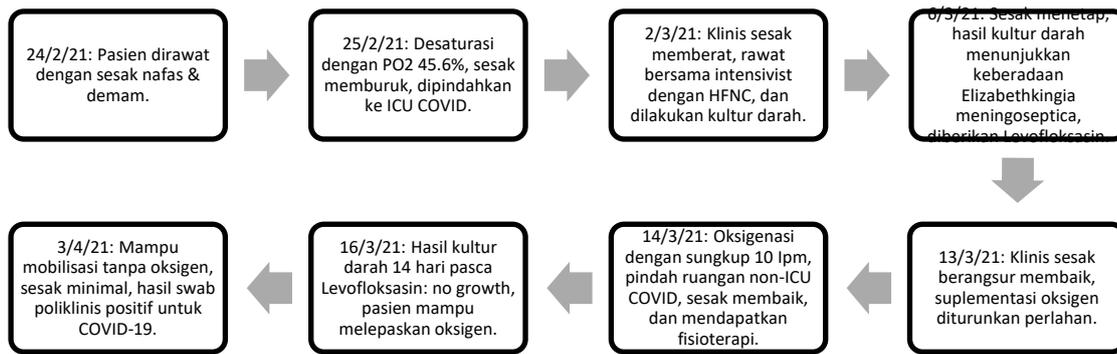
Gambar 3. Elektrokardiogram saat admisi

Gambar 3 menunjukkan gambaran EKG pasien saat admisi di Unit Gawat Darurat dimana didapatkan gambaran sinus rhythm, P wave normal, PR interval 160 ms, QRS < 120

ms, normal axis, T inverted non specific II-III, left ventricle hypertrophy (LVH) V5-6.

Pasien ini didiagnosis dengan 1. Terkonfirmasi COVID-19 Critical ill dengan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Berat dan Gagal nafas tipe Campuran; 2. Sepsis e.c Elizabethkingia meningoseptica; 3. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) on treatment; 4. Hypertensive Heart Disease (HHD) dengan Mild Mitral Regurgitation, EF 57,8 %, dan Hipertensi stage II; 5. Hipokalemia e.c susp. Shift dd/low intake/loss; 6. Gangguan penyesuaian reaksi campuran cemas dan depresi; 7. Asthma terkontrol.

Terkait COVID-19 *Critical ill*, pasien diberikan oksigenasi berupa *high flow nasal canule* (HFNC) dengan Fraksi oksigen (FIO<sub>2</sub>) 100 % dan *flow* 60 liter per menit dan kemudian di turunkan perlahan sesuai dengan saturasi oksigen dan analisis gas darah pasien, konsultasi dengan teman sejawat *Intensivist* juga dilakukan terkait *backup* jalan nafas. Pasien juga diberikan diet tinggi kalori dan tinggi protein terkait kondisi inflamasi. Diberikan pula antivirus berupa remdesivir 200 mg dalam *normal saline* (NS 0,9%) 100 mL habis dalam 1 jam pada hari pertama lalu remdesivir 100 mg tiap 24 jam intravena (IV) pada hari ke 2 hingga ke 10. Deksametason 6 mg tiap 24 jam IV selama 10 hari. Pemberian terapi plasma konvalesen (TPK) 2 kali dimana yang ke-dua diberikan pada tanggal 3 Maret 2021. Selain itu diberikan pula asetilsistein 400 mg tiap 8 jam IV, vitamin C 1000 mg tiap 24 jam IV, dan *enoxapharine* 0,4 cc tiap 12 jam sub kutan. Antibiotik azithromycine 500 mg tiap 24 jam oral juga dimulai pada awal masuk rumah sakit yang diberikan selama 5 hari. *Levofloxacin* 750 mg tiap 24 jam IV selama 14 hari sesuai dengan hasil kultur darah 2 sisi yang pertama dimana antibiotik yang sesuai adalah *Levofloxacin* atau *ciprofloxacin*. Untuk SLE diberikan *Hydroxychloroquin* 200 mg tiap 24 jam oral. Untuk terapi asma diberikan nebulizer salbutamol 2,5 mg tiap 6 jam bila sesak atau *wheezing*.



Gambar 4. Alur Kronologis Pasien

Pemberian drip KCL (kalium *chloride*) diberikan 3 kali terkait dengan hypokalemia hingga terkoreksi. Untuk kardiomegali (*hypertensive heart disease*) dilakukan konsultasi dengan teman sejawat dari kardiologi dengan meneruskan terapi anti hipertensi sesuai Interna, yaitu melanjutkan amlodipine 10 mg tiap 24 jam oral dan Ramipril 2,5 mg tiap 24 jam oral. Untuk gangguan penyesuaian tipe campuran cemas dan depresi dilakukan konsultasi dengan teman sejawat Psikiatri dengan terapi lorazepam 0,5 mg tiap 24 jam oral.

Pasien dirawat selama 35 hari yakni dari 24 Februari 2021 hingga 3 April 2021. Pasien sempat beberapa mengalami beberapa kali perburukan dan desaturasi selama perawatan dan sempat direncanakan untuk dilakukan intubasi. Namun kondisi pasien berangsur angsur membaik dengan terapi yang diberikan. Perbaikan kondisi klinis maksimal tercapai setelah penggantian antibiotik sesuai hasil kultur darah dan sensitivitas.

## PEMBAHASAN

Pada tanggal 31 Desember 2019, Tiongkok melaporkan kasus pneumonia misterius yang tidak diketahui penyebabnya. Pada tanggal 11 Februari 2020, *World Health Organization* (WHO) memberi nama virus tersebut SARS-CoV-2 dan nama penyakitnya sebagai *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19). Definisi operasional COVID-19 terbagi menjadi kasus supek, *probable*, kasus konfirmasi dan kontak erat.

Kasus konfirmasi COVID-19 dinyatakan positif berdasarkan hasil RT-PCR atau rapid antigen SARS-CoV-2, serta memenuhi kriteria kasus *probable* atau kasus *suspek*. Dalam klasifikasi beratnya kasus, COVID-19

dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat, dan kritis, dengan kondisi kritis ditandai oleh adanya Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis, dan syok sepsis. Tatalaksana COVID-19 berat atau kritis dilakukan di ruang isolasi Rumah Sakit rujukan, termasuk ruang intensive care unit (ICU) jika terdapat gagal nafas.

Terapi oksigen dimulai ketika kadar saturasi oksigen (SpO<sub>2</sub>) turun di bawah 93%, dengan penggunaan udara bebas melalui nasal kanul hingga non-rebreathing mask (NRM) dengan aliran 15 liter per menit. Jika tidak terjadi perbaikan klinis dalam waktu 1 jam atau terdapat perburukan, terapi dapat ditingkatkan dengan high flow nasal canule (HFNC) dengan aliran 30 liter/menit dan persentase oksigen (FiO<sub>2</sub>) 40%, dengan target SpO<sub>2</sub> antara 92 hingga 96%.

Untuk tatalaksana farmakologis COVID-19 berat atau kritis, penggunaan vitamin C dalam dosis 200-400 mg setiap 8 jam, vitamin B1 1 ampul setiap 24 jam secara intravena (IV), vitamin D 1000-5000 unit setiap 24 jam, dan azithromycin 500 mg setiap 24 jam oral atau intravena selama 5-7 hari, atau alternatifnya levofloxacin 750 mg setiap 24 jam intravena atau oral selama 5-7 hari, merupakan pilihan. Dalam kasus sepsis yang diduga kuat sebagai akibat ko-infeksi bakteri, pemilihan antibiotik disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi, dan faktor risiko pasien. Pemeriksaan kultur darah dan pemeriksaan kultur sputum juga patut dipertimbangkan.

Adapun antiviral yang digunakan mencakup favipiravir dengan dosis awal 1600 mg setiap 12 jam secara oral pada hari pertama, lalu 600 mg setiap 12 jam oral pada hari 2-5, atau remdesivir dengan dosis 200 mg

IV drip pada hari pertama, lalu 100 mg setiap 24 jam IV drip pada hari 2-5 atau hari 2-10.

Selain itu, terapi tambahan seperti antikoagulan (LMWH atau UFH), deksametason 6 mg setiap 24 jam IV selama 10 hari, pengobatan untuk komorbiditas atau komplikasi yang mungkin timbul, serta pertimbangan untuk terapi tambahan seperti plasma konvalesen, anti interleukin 6, IVIG, atau terapi plasma exchange dapat dilakukan sesuai dengan kondisi klinis pasien dan ketersediaan fasilitas di Rumah Sakit masing-masing.<sup>6</sup>

Pada laporan kasus ini, seorang pasien perempuan berusia 49 tahun dengan keluhan demam sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit yang disertai sesak nafas, dengan hasil *Real time Polymerase chain reaction (PCR)* positif pada tanggal 24 Februari 2021. Dengan gambaran foto thoraks pada awal masuk rumah sakit berupa konsolidasi sebagai tanda klinis pneumonia bersama dengan keluhan demam dan sesak nafas dan dengan SpO<sub>2</sub> 89 % *room air*. Hal ini sesuai dengan kriteria terkonfirmasi COVID-19 kondisi kritis. Pasien dirawat di ruangan ICU isolasi dan dengan tatalaksana sesuai dengan COVID-19 kondisi kritis, mulai dari terapi oksigen awal NRM yang kemudian ditingkatkan menjadi HFNC dengan fraksi dan *flow* sesuai dengan kadar oksigen (tekanan parsial oksigen) dan SpO<sub>2</sub> pasien bersama sama dengan teman sejawat (TS) *Intensivist*. Pasien juga diberikan terapi farmakologi sesuai dengan derajat berat/kondisi kritis.

Studi menunjukkan bukti yang mendukung adanya peningkatan reaksi inflamasi sistemik pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 berat/kritis yang lebih mungkin mengalami infeksi jamur atau *COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA)*. Dalam hal ini, peningkatan kadar sitokin proinflamasi yang bersirkulasi, seperti *tumor necrosis factor (TNF)*, ditemukan pada pasien yang membutuhkan perawatan intensif, dibandingkan dengan pasien dengan infeksi yang lebih ringan. Namun, penelitian lain juga mengungkap adanya kecacatan yang bermakna pada populasi sel imun, yaitu limfosit-T, sebagai faktor lain yang menjelaskan disfungsi imunitas pada pasien dengan COVID-19. Ini menunjukkan bahwa

untuk sementara waktu kemungkinan, fungsi kekebalan bawaan/*innate immunity* yang berkelanjutan dapat menyebabkan hiperinflamasi, jumlah limfosit menurun, dan fungsinya mungkin rusak. Dalam hal ini, limfositopenia berat merupakan salah satu faktor dalam model skor risiko yang memprediksi perkembangan penyakit jamur invasif pada pasien dengan keganasan hematologi. Oleh karena itu, masuk akal untuk berspekulasi bahwa pada orang tua atau dengan penyakit penyerta, respon imun yang defektif terhadap SARS-CoV-2 dapat memungkinkan replikasi virus tak terbatas yang, pada gilirannya, menimbulkan hiperinflamasi dan komplikasi berat seperti ARDS, selain membentuk kondisi yang menguntungkan untuk terjadinya infeksi sekunder. Selain itu, terapi deksametason (steroid) juga diketahui dapat memperberat supresi imun. Hal tersebut dapat dilihat pada sebuah studi prospektif yang dilakukan di Itali yang melibatkan 108 pasien COVID-19 di ICU dengan ventilasi mekanis dan dengan dosis steroid yang setara dengan dosis prednisone > 16 mg per hari selama 15 hari dengan *P value* 0,02.<sup>4</sup>

Pasien kasus ini dengan COVID-19 kondisi kritis dan mendapat terapi deksametason selama 10 hari. Hal ini sesuai dengan landasan teori di atas dimana pada COVID-19 berat dan kritis terdapat kemungkinan adanya respon *innate immunity* berkelanjutan akibat kondisi hiperinflamasi. Selain itu tingginya sitokin seperti salah satunya TNF juga merupakan faktor risiko infeksi sekunder. Hal tersebut diperberat dengan efek supresi imun dari steroid sehingga pasien lebih rentan terinfeksi bakteri yang dalam hal ini merupakan bakteri yang sebenarnya mudah ditemukan pada tanah dan air.

Pasien SLE sesuai dengan patofisiologinya, SLE itu sendiri memang memiliki risiko lebih rentan terhadap infeksi secara umum. Hal ini dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme potensial yang terdiri dari *cell mediated immunity*, *humoral immunity*, *hypocomplementaemia*, dan *treatment-related* yang dapat dijelaskan melalui tabel berikut.<sup>5</sup>

Tabel 3. Mekanisme-mekanisme potensial rentan infeksi pada SLE

<i>Cell mediated immunity</i>	<i>Humoral immunity</i>	<i>Hypocomplementaemia</i>	<i>Treatment related</i>
Neutropenia, Gangguan aktivasi makrofag dan neutrophil, Alterasi aktivasi Sel T dan B, Gangguan aktivitas sel T sitotoksik, Reduksi jumlah dan fungsi sel natural killer	Limfopenia, Gangguan netralisasi dan fagositosis Antibodi yang menyerang reseptor Fcy ( <i>Fc gamma</i> ), Hipogamaglobulinemia	Defisiensi C1q, Defisiensi komplemen lain (umumnya C3 dan C4) Abnormalitas reseptor komplemen seluler	Kortikosteroid, DMARDS konvensional sintetik, DMARDS biologis, Siklofosfamid

DMARDs: Disease-modifying antirheumatic drugs

Pasien dengan diagnosis tegak SLE sejak November 2019 dengan pemeriksaan *antinuclear antibody* (ANA) dengan metode *indirect immunofluorescence* (IF) menunjukkan pola *speckled* dengan titer >1:1000, sedangkan profil ANA menunjukkan antibodi terhadap *double-stranded DNA* (anti-dsDNA) positif dan sesuai dengan kriteria ACR/EULAR 2019. Riwayat pengobatan dalam 1 bulan terakhir yakni Azathioprine 50 mg tiap 12 jam oral dan metilprednisolon 8 mg tiap 12 jam oral. Dengan keempat mekanisme potensial pada tabel di atas, maka pasien tersebut rentan terkena infeksi baik itu virus ataupun bakteri termasuk spesies *Elizabethkingia meningoseptica* yang tidak umum menginfeksi pasien *immunocompetent*.

Pada studi yang dilakukan di *University Hospital of Liege* di Belgia dengan mengumpulkan data rekam medis elektronik dari 596 pasien dewasa dari bulan 18 Maret hingga 17 April 2020 untuk semua pasien COVID-19. Dari analisis multivariat berdasarkan data karakteristik demografik didapatkan hasil bahwa *Asthma* maupun *Chronic obstructive pulmonary disease* bukanlah prediktor independen terhadap perawatan ICU pada pasien COVID-19 maupun prediktor mortalitas yang signifikan. Adapun prediktor yang signifikan meningkatkan kemungkinan perawatan di ICU adalah jenis kelamin laki-laki dan Obesitas.<sup>7</sup>

Pada kasus ini, pasien dengan riwayat *asthma* sejak kecil terkontrol dengan nebulizer salbutamol 2,5 mg dan *salmeterol xinafoate* dan *fluticasone propionate* inhaler. *Asthma* tidak meningkatkan resiko perawatan ICU lebih lama sehingga tidak meningkatkan resiko terinfeksi *Elizabethkingia*

*meningoseptica* secara tidak langsung, apalagi dengan *asthma* terkontrol baik. Berdasarkan studi yang disebutkan sebelumnya, *asthma* juga bukan merupakan prediktor independen untuk angka mortalitas pasien COVID-19 berdasarkan analisis multivariat.

Genus *Elizabethkingia* dapat ditemukan tersebar di alam bebas seperti pada air, tanah, ikan, kodok dan serangga dan juga pada air ledeng rumah sakit. Infeksi oleh karena genus tersebut ditemukan meningkat insidennya pada manusia sejak 2 dekade terakhir. Genus ini merupakan bakteri basil gram negatif, aerob, berpigmen kuning pucat, non-motil, fermentasi non glukosa, tidak membentuk spora, oksidase positif, dan *weakly indole-positive*. Hingga saat ini terdapat enam spesies *Elizabethkingia* yang terdiri dari; *E. meningoseptica*, *E. miricola*, *E. Anophelis*, *E. bruuniana*, *E. ursingii*, dan *E. occulta*.<sup>1</sup>



Gambar 5. *Elizabethkingia meningoseptica* berbentuk basil gram negatif secara makroskopik pada darah domba setelah 48 jam inkubasi.<sup>1</sup>

Identifikasi patogen untuk kepentingan praktik klinis maupun penelitian sangatlah penting. Namun, identifikasi spesies *Elizabethkingia* masih merupakan tantangan

berat dalam praktik klinis. Terdapat beberapa metode yang digunakan untuk mengidentifikasi spesies Elizabethkingia diantaranya *biochemical-based phenotyping and matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry, housekeeping gene sequencing, polymerase chain reaction assay, specific delineation through whole-genome sequencing*. Namun, metode tersebut sulit untuk dilakukan di Indonesia.<sup>1</sup>

Saat ini dikenal terdapat 6 spesies genus *elizabethkingia*, yakni; *E. meningoseptica*, *E. miricola*, *E. anophelis*, *E. bruuniana*, *E. ursingii*, dan *E. occulta*. Seperti disebutkan sebelumnya bahwa beberapa spesies Elizabethkingia keliru diidentifikasi sebagai *E. meningoseptica*. Oleh karena itu, studi epidemiologi mengenai insiden spesies ini menjadi bias karena dilakukan sebelum penemuan spesies lainnya selain *E. meningoseptica* atau akibat metode indentifikasi yang kurang akurat. Sesungguhnya insiden tahunan infeksi *E. meningoseptica* berkontribusi sekitar 1%-21% dari seluruh patogen Elizabethkingia. Sebaliknya untuk *E. anophelis* berkontribusi sekitar 59-99% dari total spesiemen klinis. Mayoritas infeksi *E. meningoseptica* berupa meningitis, bakteremia, pneumonia, infeksi kulit dan jaringan lunak, infeksi terkait kateter, infeksi saluran kencing pada neonatus, bayi dan pasien *immunocompromised*. Mayoritas kasus terjadi berkaitan dengan infeksi terkait perawatan rumah sakit dan lebih dari 85 % memiliki setidaknya 1 komorbiditas. *Case fatality rate* mencapai 30%-54 %. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa air merupakan rute transmisi paling umum pada infeksi di Rumah Sakit.<sup>1</sup>

Berdasarkan studi retrospektif yang dilakukan di India dari bulan Juni 2016 hingga Mei 2018 pada pasien yang dirawat di ICU pusat trauma, didapatkan beberapa faktor resiko terinfeksi *Elizabethkingia meningoseptica* antara lain; diabetes mellitus, malignansi, transplantasi organ, neutropenia, rawat inap dalam jangka waktu lama, paparan terhadap antibiotik multipel sebelumnya, *immunocompromised host* dan pasien dengan terapi hemodialisis. Organisme ini mampu hidup pada lingkungan Rumah Sakit. Sumber dari organisme ini adalah suplai air (dimana spesies ini dapat bertahan pada air

dengan klorin) atau dari peralatan rumah sakit seperti cairan normal saline untuk prosedur pembilasan atau cairan desinfektan. Pada studi ini juga diamati bahwa pasien yang rentan dengan infeksi organisme ini adalah pasien dengan perawatan lama di ruangan ICU, dengan *central vein catheter* (CVC), paparan antibiotik spektrum luas dan trauma mayor juga merupakan faktor resiko utama infeksi. Penelitian serupa yang dilakukan di Taiwan juga menunjukkan bahwa 60 % infeksi terjadi di ruang ICU.<sup>2</sup> Hal ini (penularan melalui peralatan terkait air di Rumah Sakit) juga didukung dari studi retrospektif yang dilakukan di *Severance Teaching Hospital* di Korea Selatan dari bulan Januari 2009 hingga 30 Juni 2017 didapatkan bahwa ventilasi mekanis merupakan faktor resiko independen dari infeksi spesies ini. Didapatkan pula bahwa organisme ini menular melalui peralatan medis terkait air karena *E. meningoseptica* dapat bertahan pada air bahkan dengan klorin karena mampu membentuk lapisan *biofilm* yang kuat. Bahkan didapatkan bukti bahwa organisme ini masih mampu bertahan setelah staf rumah sakit mencuci tangan dan kemudian membersihkan tangan dengan *alcohol gel*.<sup>8</sup>

Pada kasus, pasien dirawat di ruangan ICU dalam waktu hampir 1 bulan dengan bantuan alat ventilasi mekanis dengan media air yakni *high flow nasal canule* (HFNC) dimana dikatakan bakteri *Elizabethkingia meningoseptica* merupakan bakteri tahan air bahkan air dengan kandungan klorin dengan membentuk *biofilm* yang kuat. Pasien dengan perawatan di ruangan ICU isolasi, dimana staff rumah sakit menggunakan alat pelindung diri level III dan sarung tangan selama merawat pasien di dalam ruangan. Terdapat begitu banyak pasien COVID-19 dalam ruangan yang sama yang ditangani oleh tenaga kesehatan yang sama. Seperti yang ditemukan pada studi di Rumah Sakit pendidikan di Korea Selatan, bahwa organisme ini masih mampu bertahan setelah staf rumah sakit mencuci tangan dan juga membersihkan tangan dengan alkohol. Penularan melalui petugas rumah sakit dapat terjadi pada pasien.

Sepsis merupakan respon inflamasi seluruh tubuh terhadap infeksi. Sepsis merupakan kausa primer kematian akibat infeksi, terutama jika tidak dikenali dan

diterapi dengan baik. Sepsis merupakan sindrom dibentuk oleh faktor patogen dan faktor inang (usia, jenis kelamin, ras, faktor genetik dan lingkungan) dengan karakteristik yang memberat seiring waktu. Syok sepsis merupakan sepsis dengan disfungsi sirkulasi, seluler dan metabolik yang terkait dengan resiko kematian yang lebih tinggi. Sebelumnya, syok sepsis diidentifikasi dengan adanya hipotensi namun saat ini diketahui bahwa hipotensi merupakan manifestasi lanjutan dan hipoperfusi jaringan terjadi sebelum berkembangnya hipotensi. Kriteria *systemic inflammatory response system* (SIRS) masih memiliki peranan dalam proses identifikasi infeksi akut. SIRS ditentukan oleh adanya 2 atau lebih dari 4 kriteria berikut:

1. Temperatur > 38 derajat selsius atau < 36 derajat selsius
2. Nadi > 90 kali per menit
3. Respiratory rate > 20 kali per menit atau tekanan parsial CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>) < 32 mmHg
4. WBC (white blood cell) > 12,000/uL atau < 4000/uL atau > 10 % bentuk imatur

Adapun skor *quick SOFA* (qSOFA) dibuat untuk mengenali kemungkinan sepsis di luar ruang ICU dengan sensitivitas sekitar

50 %. Sepsis dicurigai jika pasien memenuhi kriteria 2 dari 3 qSOFA:

1. Respiratory rate  $\geq$  22 kali per menit
2. Perubahan status mental
3. Tekanan darah sistolik 100 mmHg atau kurang

Sepsis seharusnya dicurigai pada pasien-pasien dengan skor positif pada kriteria SIRS atau qSOFA sampai ada pemeriksaan lebih lanjut. Walaupun kriteria SIRS sudah tidak lagi masuk dalam konsensus internasional ke-3 untuk definisi sepsis dan syok sepsis (Sepsis-3), namun kriteria SIRS masih memiliki peranan dalam identifikasi infeksi akut.<sup>9</sup>

Kriteria sepsis dengan *sequential organ failure assessment* (SOFA score) yaitu dengan menilai keparahan disfungsi dari 6 sistem organ pada pasien kondisi kritis, digunakan dalam memprediksi mortalitas di rumah sakit. Skor SOFA dievaluasi saat masuk rumah sakit dan tiap 48 jam. Peningkatan skor SOFA setidaknya 2 poin atau lebih dari nilai awal mengindikasikan adanya disfungsi organ akut dengan diagnosis presumtif sepsis dan peningkatan angka mortalitas lebih dari 20 %. Adapun skor SOFA tersebut dapat dilihat pada tabel di bawah.<sup>9</sup>

Tabel 4. *Sequential (Sepsis-related) organ failure assessment score*

System	Score				
	0	1	2	3	4
<b>Respiration</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg (kPa)	$\geq$ 400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3 with respiratory support
<b>Coagulation</b>					
Platelets x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L	$\geq$ 150	<150	<100	<50	<20
<b>Liver</b>					
Bilirubin mg/dL ( $\mu$ mol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
<b>Cardiovascular</b>					
	MAP $\geq$ 70 mmHg	MAP<70 mmHg	Dopamine<5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine $\leq$ 0.1 or norepinephrine $\leq$ 0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>
<b>Central Nervous System</b>					
Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinine mg/dL ( $\mu$ mol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5 (440)
Urine output mL/d				<500	<200

Abbreviations: FiO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen.

Syok sepsis merupakan bagian dari sepsis yang mengakibatkan gangguan sirkulasi, seluler dan metabolik yang cukup berat yang dapat meningkatkan angka mortalitas. Pasien dengan syok sepsis dapat diidentifikasi dengan klinis sepsis dengan hipotensi yang menetap yang membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan Mean arterial pressure (MAP)  $\geq$  65 mmHg dengan level laktat serum  $>$  2 mmol/L (18 mg/dL) walaupun sudah dengan resusitasi cairan yang adekuat. Dengan kriteria ini, mortalitas rumah sakit meningkat melebihi 40 %.<sup>9</sup>

Begitu sepsis diidentifikasi, seharusnya dilakukan pengambilan kultur darah 2 jenis yakni aerob dan anaerob sebelum pemberian antibiotik untuk optimalisasi identifikasi dan meningkatkan *outcome* terapi. Pemberian antibiotik yang sesuai seharusnya tidak diperlambat hanya karena menunggu mengambil sampel kultur darah. Pemberian antibiotik empirik spektrum luas satu atau lebih golongan antibiotik intravena untuk menjangkau jenis patogen penyebab sepsis seharusnya segera diberikan. Jika infeksi selanjutnya tidak terbukti, maka pemberian antibiotik dapat dihentikan. Resusitasi cairan harus segera diberikan dalam waktu 3 jam setelah sepsis dikenali dengan dosis minimal 30 mililiter per kilogram berat badan dengan cairan kristaloid dengan pemberian 1 Liter bolus pada 30 menit pertama. Jika tekanan darah tidak membaik dengan pemberian cairan tersebut, maka dapat diberikan vasopressor dalam waktu 1 jam untuk mencapai *mean arterial pressure* (MAP)  $\geq$  65 mmHg. Terkait pemberian antibiotik, belum ada konsensus berapa hari durasi pemberiannya, namun dapat dipertimbangkan perkembangan klinis dan biomarker seperti level prokalsitonin. Durasi rata-rata adalah 7-10 hari, namun dapat lebih panjang pada kasus endocarditis, osteomyelitis, atau *colonized endovascular devices* atau perangkat orthopedic yang tidak dapat diambil dari tubuh pasien.<sup>9</sup>

Terdapat 11 studi yang menunjukkan kerentanan terhadap antibiotik untuk spesies *Elizabethkingia meningoseptica*, *E. miricola* dan *E. anophelis* yang diselenggarakan di Korea Selatan, Taiwan, Hongkong, Amerika Serikat, dan Singapura. Studi tersebut masing-masing oleh Han *et al.*, Cheng *et al.*, Lin *et al.*, Perrin *et al.*, dan Chew *et al.*,

Rangkuman studi tersebut sesungguhnya menunjukkan pola kepekaan antibiotik pada semua spesies *Elizabethkingia*, terutama *E. anophelis*. Terdapat studi yang terbatas yang menunjukkan pola kepekaan antibiotik untuk spesies *Elizabethkingia meningoseptica*. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa spesies ini biasanya resisten terhadap Sefalosporin, karbapenem dan aminoglikosid. Spesies ini menunjukkan kepekaan terhadap piperacilin (15-65%), piperacilin-tazobactam (5-100%), siprofloksasin (10-23%) dan levofloksasin (30-55%). Kerentanan terhadap trimetoprim-sulfamethoxazole relatif rendah yakni antara 6-10% dan sebagian besar spesies yang terisolasi peka terhadap minosiklin (60-100%).<sup>1</sup>

Untuk *E. anophelis*, sebagian besar resisten terhadap  $\beta$ -lactam/ kombinasi  $\beta$ -lactam inhibitor, karbapenem dan aminoglikosid. Kepekaan terhadap piperacillin 19,5-100%, piperacilline-tazobactam 30,6-92%, siprofloksasin 1-100%, levofloksasin 16-96%, 4-70,5 % terhadap trimetoprim sulfametoksazol, dan 0-100 % terhadap vankomisin. Untuk *Elizabethkingia* spesies lainnya sebagian besar menunjukkan resistensi terhadap  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor, karbapenem, aminoglikosid dan trimetoprim-sulfamethoxazole. Namun semua spesies lain ini peka terhadap minosiklin dan 2/3 peka terhadap levofloksasin.<sup>1</sup>

Pada pasien ini didapatkan gambaran pneumonia pada foto thorax pada awal masuk rumah sakit dan konsolidasi tampak bertambah secara signifikan pada hari -3 perawatan di ICU disertai dengan bertambahnya keluhan sesak nafas. Walaupun kriteria SIRS tidak lagi masuk dalam Sepsis-3 namun masih bermanfaat dalam mengidentifikasi sepsis selain skor qSOFA. Pada pasien ini masuk dalam kriteria SIRS dengan memenuhi 2 dari 4 kriteria yaitu RR 24 kali per menit dan WBC 12.400/uL, walaupun tekanan darah dan kesadaran masih dalam batas normal. Maka dilakukan pemeriksaan kultur darah 2 sisi. Terkait dengan COVID-19 berat sebelum menjadi COVID-19 kondisi kritis, pasien sudah diberikan azithromycine 500 mg tiap 24 jam oral selama 5 hari. Pasien sudah mendapat resusitasi cairan sejak awal dan mendapat terapi cairan *maintenance* selama perawatan

di ICU COVID. Selama perawatan tekanan darah pasien terjaga dan tidak membutuhkan vasopressor. Selama perawatan dengan terapi sesuai dengan derajat COVID-19, pasien menunjukkan perbaikan namun belum dapat menurunkan fraksi dan kecepatan oksigen HFNC dan sempat kembali mengeluh sesak pada hari ke-19 perawatan dimana tekanan parsial oksigen menurun menjadi 66,3 mmHg dan dengan PCO<sub>2</sub> meningkat tajam menjadi 74,4 mmHg walaupun dengan HFNC, sehingga fraksi dan kecepatan oksigen kembali ditingkatkan. Pada hari ke-17 perawatan, hasil kultur darah 2 sisi menunjukkan adanya pertumbuhan spesies

## KESIMPULAN

Telah dilaporkan pasien perempuan berusia 49 tahun dengan sepsis oleh karena *Elizabethkingia meningoseptica* dengan terkonfirmasi COVID-19 kondisi kritis dan dengan komorbid SLE on treatment, hypertensive heart disease, dan asthma terkontrol. *Elizabethkingia meningoseptica* merupakan spesies yang umum hidup pada lingkungan sekitar namun dapat menginfeksi manusia, khususnya dengan kondisi

## DAFTAR PUSTAKA

- Burhan E, Dwi Susanto A. Tatalaksana pasien terkonfirmasi COVID-19. Dalam: Isbaniah F, Aman Nasution S, penyunting. Buku Pedoman tatalaksana COVID-19. Edisi ke-3. Jakarta: BP PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI; 2020. h. 3-8.
- Calmes D, Graff S, Maes N, dkk. Asthma and COPD are not risk factors for ICU stay and death in case of SARS-CoV2 infection. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;9:9-160.
- Choi MH, Kim M, Jeong SJ, dkk. Risk factors for *Elizabethkingia* acquisition and clinical characteristics of patients, South Korea. *Emerging infectious diseases*. 2019;1:25-42.
- Gong Y, Luo X, Peng Y, dkk. Epidemiological Study and Analysis of Risk Factors for *Elizabethkingia Meningoseptica* Infection in a Large General Hospital in China. *Research Square*. 2020;9:296.
- Govindaswamy A, Bajpai V, Trikha V, dkk. Multidrug resistant *Elizabethkingia meningoseptica* bacteremia—

*Elizabethkingia meningoseptica* yang resisten terhadap golongan seftazidim, seftriakson, sefepim, meropenem, gentamisin, amikasin, piperasilin/tazobaktam, sefazolin namun sensitif terhadap golongan *quinolone* yakni siprofloksasin dan levofloksasin. Kemudian pasien diberikan antibiotik levofloksasin 750 mg tiap 24 jam IV selama 5 hari lalu dilanjutkan dengan siprofloksasin 500 mg tiap 12 jam oral setelah pasien stabil dan dirawat di ruangan Isolasi non ICU selama total 14 hari. Pemeriksaan kultur darah ulang dilakukan setelah 14 hari pasca antibiotik dengan hasil tidak ada pertumbuhan bakteri.

immunocompromised dimana outcome dapat berpotensi buruk jika tidak mendapat terapi antibiotik sesuai. Spesies ini merupakan organisme yang resisten terhadap berbagai golongan antibiotik, bahkan dengan resistensi mencapai 100 persen pada golongan karbapenem. Pemeriksaan kultur sangatlah penting untuk dapat mendeteksi spesies tersebut untuk menjadi panduan pemberian antibiotik yang tepat untuk mencegah mortalitas yang dapat mencapai 63.2%.

Experience from a level 1 trauma centre in India. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2018;7:6-172.

- Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, dkk. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;6:62-149.

Lin JN, Lai CH, Yang CH, dkk. *Elizabethkingia* infections in humans: from genomics to clinics. *Microorganisms*. 2019;7:295.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, dkk. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:10-801.

Siti S, Idrus A. Lupus Eritematosus Dan Sindrom Antibodi Antifosfolipid. Dalam: Arif M, Arina Widya M, penyunting. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi VI. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia; 2014. h. 3331-3392.