

***Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA): Ancaman Serius Pada Penatalaksanaan Pasien Infeksi***

**Yuwono**

**Departemen Mikrobiologi FK Unsri-Palembang**

**Abstrak**

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) merupakan penyebab infeksi supuratif pada jaringan lokal dan penyebab sepsis serta *food poisoning*. Pada tahun 1940-an *S. aureus* sensitif terhadap penisilin tetapi 10 tahun kemudian telah terjadi resistensi pada 60% - 90% isolat. Upaya mengatasi resistensi ini dilakukan dengan pemberian metisilin tetapi juga segera terjadi resistensi yang disebut *methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*. *MRSA* yang ditemukan pada awal tahun 1960 dengan cepat menyebar dan menjadi salah satu penyebab utama infeksi nosokomial di seluruh rumah sakit di dunia sehingga diberi nama *hospital associated MRSA (HAMRSA)*. Pada tahun 1998 ditemukan galur *MRSA* yang tidak terkait dengan *HAMRSA* yang disebut *community associated MRSA (CAMRSA)*. Resistensi *MRSA* terutama disebabkan bakteri ini memiliki protein mutan *penicillin-binding protein 2a (PBP2a atau PBP 2')* yang disandi oleh gen *mecA*. Gen *mecA* merupakan satu bagian dari *mobile genetic element* yang disebut *staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec atau mecDNA)*. Saat ini *MRSA* dikenal sebagai salah satu pandemi resistensi terhadap antimikroba. Hanya vankomisin yang masih efektif untuk terapi infeksi *MRSA*. Pendekatan yang menyeluruh diterapkan untuk mengatasi masalah infeksi dan resistensi *MRSA* yaitu terapi dengan antimikroba baru, eksplorasi target gen esensial, vaksinasi dan program pencegahan.

Kata Kunci: *MRSA*, Infeksi, Resistensi

**Abstract**

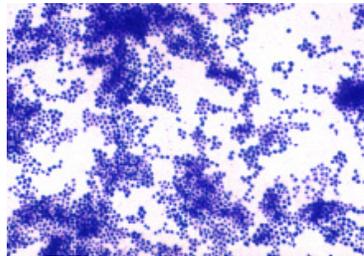
*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) causes suppurative infection, sepsis and food poisoning. In 1940-s *S. aureus* was sensitive to penicillin but in 10 years 60% - 90% isolates become resistant. The resistance were overcome by introducing methicillin. Unfortunately only in 2 years, these bacteria to be resistant and called *methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*. Spreading of *MRSA* particularly in hospital or *hospital associated MRSA (HAMRSA)*. In 1998, there was *MRSA* strain which not related to *HAMRSA* called *community associated MRSA (CAMRSA)*. The resistance of *MRSA* based on mutant protein *penicillin-binding protein 2a (PBP2a atau PBP 2')* coded by *mecA* gene. The gene is a part of *mobile genetic element* named *staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec or mecDNA)*. Now *MRSA* is a one of serious problem in antimicrobial pandemi. Only vancomycin was known sensitive to these agents. A comprehensive approach were important to overcome the problem.

Key Words: *MRSA*, Infection, Resistance

Korespondensi: Dr.H.Yuwono, dr., M.Biomed. Departemen Mikrobiologi FK Unsri, Jl. Dr. Moh. Ali Km. 3,5 Palembang, E-mail: yuwono71@yahoo.com Mobile: 08127115678

## Pendahuluan

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) merupakan nama spesies yang merupakan bagian dari genus *Staphylococcus*. Bakteri ini pertama kali diamati dan dibiakan oleh Pasteur dan Koch, kemudian diteliti secara lebih terinci oleh Ogston dan Rosenbach pada era tahun 1880-an. Nama genus *Staphylococcus* diberikan oleh Ogston karena bakteri ini, pada pengamatan mikroskopis berbentuk seperti setangkai buah anggur, sedangkan nama spesies *aureus* diberikan oleh Rosenbach karena pada biakan murni, koloni bakteri ini terlihat berwarna kuning-keemasan. Rosenbach juga mengungkapkan bahwa *S. aureus* merupakan penyebab infeksi pada luka dan furunkel. Sejak itu *S. aureus* dikenal secara luas sebagai penyebab infeksi pada pasien pascabedah dan pneumonia terutama pada musim dingin/hujan<sup>(1)</sup>.



Gambar 1. Gambar mikroskopik *Staphylococcus aureus* pada pewarnaan Gram, terlihat bakteri berbentuk bulat/coccus (sumber: Yuwono, 2009)

Ciri khas infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* adalah radang supuratif (bernanah) pada jaringan lokal dan cenderung menjadi abses. Manifestasi klinis yang paling sering ditemukan adalah furunkel pada kulit dan impetigo pada anak-anak. Infeksi superfisial ini dapat menyebar (metastatik) ke jaringan yang lebih dalam menimbulkan osteomielitis, artritis, endokarditis dan abses pada otak, paru-paru, ginjal serta kelenjar *mammae*. Pneumonia yang disebabkan *S. aureus* sering merupakan suatu infeksi sekunder setelah infeksi virus influenza. *S. aureus* dikenal sebagai bakteri yang paling sering mengkontaminasi luka pasca bedah sehingga menimbulkan komplikasi. Sumber pencemaran pada infeksi pascabedah ini diantaranya berasal dari penderita *carrier* yaitu dokter, perawat atau petugas kesehatan yang terlibat dalam perawatan dan pembedahan pasien dan peralatan

medis yang terkontaminasi. Bila terjadi bakteriemia, infeksi dapat bermetastasis ke berbagai organ. <sup>(2)</sup>

Patogenesis infeksi *S. aureus* merupakan hasil interaksi berbagai protein permukaan bakteri dengan berbagai reseptor pada permukaan sel inang. Penentuan faktor virulen mana yang paling berperan sulit dilakukan karena demikian banyak dan beragam faktor virulen yang dimiliki *S. aureus*<sup>(2)</sup>.

Perang dunia kedua merupakan momen penting dalam sejarah resistensi *S. aureus* terhadap antimikroba. Berbagai manifestasi infeksi *S. aureus* termasuk sepsis, pada waktu itu dapat diatasi dengan antimikroba penisilin (*penicillin*). Tetapi dalam kurun waktu kurang dari lima tahun telah ditemukan galur (*strain*) resisten terhadap antimikroba tersebut. Bahkan pada tahun 1948 di Inggris misalnya, 60% isolat *S. aureus* telah resisten terhadap penisilin dan pada akhir tahun 1950-an di berbagai negara Eropa angka resistensi *S. aureus* terhadap penisilin telah mencapai 90% lebih. Resistensi terhadap penisilin ini terbukti terjadi karena *S. aureus* memproduksi enzim beta laktamase (penisilinase) yang dapat memecah cincin beta laktam penisilin sehingga antimikroba tersebut menjadi tidak aktif <sup>(3)</sup>.

Enzim betalaktamase disandi oleh gen *blaZ* dan dikendalikan oleh gen regulator *blaR1* dan *blaI*. Dikenal dua galur *S. aureus* yang memproduksi penisilinase yaitu galur grup faga I yang menyebabkan infeksi nosokomial terutama pada bangsal perawatan ibu dan anak (maternal dan neonatal) dan galur grup faga III yang menyebabkan infeksi nosokomial pada bangsal selain maternal dan neonatal<sup>(3)</sup>.

Upaya pengobatan infeksi galur *S. aureus* resisten penisilin membuahkan hasil ketika pada tahun 1959 ditemukan antimikroba semisintetik yang tahan terhadap penisilinase yaitu metisilin (*methicillin*). Keberhasilan ini tidak bertahan lama karena dua tahun kemudian ditemukan galur *S. aureus* resisten terhadap metisilin yang dikenal dengan sebutan *methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*. Galur yang masih sensitif terhadap metisilin disebut *methicillin sensitive S. aureus (MSSA)*. Pembentukan galur *MRSA* merupakan fenomena yang sangat menarik karena ditemukan dua macam isolat *MRSA* yaitu isolat dari penderita yang sebelumnya terpapar metisilin yang berarti resistensi tersebut

bersifat induktif dan isolat lainnya dari penderita yang belum pernah terpapar metisilin yang berarti resistensi bersifat bawaan (intrinsik). Resistensi intrinsik diduga disebabkan dua hal yaitu karena mutasi spontan atau karena tertular dari pasien *carrier*. Hal menarik lainnya, ternyata *MRSA* merupakan galur multiresisten yaitu bakteri ini tidak peka (sensitif) terhadap semua golongan betalaktam, dan terhadap lebih dari 2 antimikroba nonbetalaktam seperti makrolida (eritromisin), inhibitor sintesa protein (tetrasiklin, kloramfenikol) dan kuinolon. *MRSA* yang ditemukan pada awal tahun 1960-an tersebut, dengan cepat menyebar dan menjadi salah satu penyebab utama infeksi nosokomial di seluruh rumah sakit di dunia. Oleh karena itu galur ini diberi nama *MRSA* rumah sakit/nosokomial atau *hospital associated MRSA* (*HAMRSA*). Pada sekitar tahun 1998, ditemukan galur *MRSA* yang tidak terkait dengan galur *HAMRSA* yang diberi nama *MRSA* komunitas atau *community associated MRSA* (*CAMRSA*)<sup>(4,5)</sup>.

#### ***Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)***

Resistensi *MRSA* terhadap antimikroba golongan betalaktam disebabkan bakteri ini memiliki protein mutan *penicillin-binding protein 2a* (PBP2a atau PBP 2') yang disandi oleh gen *mecA*. PBP merupakan suatu kelompok enzim pada membran sel *S. aureus* yang mengkatalisis reaksi transpeptidasi guna pembentukan anyaman (*cross-linkage*) rantai peptidoglikan. Afinitas PBP2a terhadap antimikroba golongan beta laktam sangat rendah sehingga *MRSA* akan tetap hidup meskipun terpapar antimikroba tersebut dalam konsentrasi tinggi<sup>(6)</sup>.

Ekspresi resistensi gen *mecA* dikendalikan oleh gen regulator *mecI* dan *mecR1* yang homolog dan memiliki mekanisme kerja yang serupa dengan regulator pada gen penyandi penisilinase. Gen *mecA* merupakan satu bagian dari *mobile genetic element* yang disebut *staphylococcal cassette chromosome mec* (*SCCmec* atau *mecDNA*) yang ditemukan pada semua galur *MRSA*. Secara umum *SCCmec* mengandung gen resisten utama yaitu *mecA*, gen resisten tambahan, *insertion sequences* (IS) serta gen-gen lain yang belum diketahui fungsinya. Sejauh ini telah ditemukan 6 macam *SCCmec* dengan ukuran bervariasi antara 21 - 67 kilo basa (kb). Para peneliti menyatakan bahwa *MRSA* rumah sakit

cenderung memiliki *SCCmec* tipe I-III sedangkan *CAMRSA* cenderung memiliki *SCCmec* tipe IV yang lebih pendek, lebih *mobile* dan tidak membawa gen resisten tambahan selain *mecA*. Stabilitas *SCCmec* dalam *MRSA* dipengaruhi tipe *SCCmec*, jumlah *insertion sequence* (IS), gen resisten tambahan dan faktor eksternal seperti radiasi ultraviolet, ketiadaan makanan untuk bakteri tersebut dan kenaikan temperatur. Jika *MRSA* kehilangan sebagian atau seluruh komponen *SCCmec* maka bakteri ini dapat berubah dari bakteri resisten antimikroba menjadi bakteri sensitif. Bukti kehilangan sebagian atau seluruh komponen *SCCmec* telah ditemukan baik secara *in vitro* maupun *in vivo* <sup>(7,8)</sup>.

*MRSA* dikenal sebagai salah satu penyebab utama infeksi nosokomial di berbagai rumah sakit di seluruh dunia (pandemi) sejak era 1980-an dengan prevalensi rata-rata 50%. Hanya vankomisin yang dikatakan masih efektif untuk terapi infeksi *MRSA*. Masalah *MRSA* menjadi semakin rumit karena munculnya galur *MRSA* resisten vankomisin dan munculnya galur baru *MRSA* yang sama sekali tidak berhubungan dengan infeksi nosokomial atau infeksi di rumah sakit yang disebut galur komunitas (*CAMRSA*). Laporan pertama tentang adanya galur *CAMRSA* adalah adanya kematian 4 orang anak di Amerika Serikat akibat infeksi galur ini. Penelitian awal mengindikasikan bahwa galur *CAMRSA* secara fenotip dan genotip serta virulensi berbeda dengan galur *HAMRSA*. Ternyata *MRSA* komunitas hanya resisten terhadap antimikroba golongan betalaktam dan secara genotip tidak membawa gen resisten tambahan selain gen resisten terhadap metisilin. *CAMRSA* diduga lebih virulen dibandingkan *CAMRSA* berdasarkan indikasi bahwa tingkat mortalitas infeksi oleh galur ini lebih tinggi. Pada eksplorasi lebih lanjut ditemukan bahwa *CAMRSA* membawa faktor virulen tambahan yaitu *Panton Valentine Leukocidin* (PVL) <sup>(9,10)</sup>.

Pendekatan yang menyeluruh diterapkan untuk mengatasi masalah infeksi dan resistensi *MRSA* yaitu terapi dengan antimikroba baru, eksplorasi target gen esensial, vaksinasi dan program pencegahan. Antimikroba baru yang tengah digunakan untuk mengatasi infeksi *MRSA* adalah quinupristin-dalfopristin dan linezolid. Quinupristin-dalfopristin bersifat bakterisidal sedangkan linezolid bersifat bakteriostatik. Kabar terkini yang mengkhawatirkan adalah temuan adanya galur *MRSA* resisten terhadap linezolid. Obat lain yang tengah dalam uji

klinis adalah daptomisin yaitu suatu antibakteri baru yang bersifat bakterisid dengan cara merusak membran sitoplasma. Eksplorasi gen esensial berupa pencarian gen yang diduga menjadi penentu utama resistensi baik induktif maupun alami. Diharapkan setelah gen ini ditemukan akan dapat dirancang zat atau substansi yang mampu menghambat atau menghentikan ekspresi gen tersebut. Sejauh ini belum ditemukan vaksin yang efektif untuk *MRSA*. Kandidat vaksin konjugat kapsular polisakarida-protein tengah dalam uji klinis. Program pencegahan berupa penerapan peraturan yang konsisten untuk membatasi penyebaran infeksi *MRSA* seperti karantina, kebiasaan mencuci tangan bagi petugas medis, penggunaan alat medis yang steril dan terapi pasien *carrier* telah menghasilkan manfaat yang sangat besar seperti di Belanda dimana prevalensi *MRSA* sangat rendah (kurang dari 2%). Program pengendalian infeksi telah terbukti mampu mereduksi prevalensi *MRSA* di Amerika Serikat dari 50% menjadi 28% sedangkan di Hongkong dan Jepang belum berhasil, prevalensinya tetap tinggi yaitu sekitar 70%<sup>(10,11)</sup>.

### Daftar Rujukan

1. Lowy FD. 1998. *Staphylococcus aureus* infection. N Engl J Med. 339:520-532.
2. DeLeo FR, Diep BA, Otto M. Host defense and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* infections. Infect Dis Clin North Am. 2009 Mar;23(1):17-34.
3. Giesbrecht P, Kersten T, Maidhof H and Wecke J. 1998. Staphylococcal cell wall: Morphogenesis and fatal variations in the presence of penicillin. Microbiol. Mol Biol Rev. 62:1371-1414.
4. Chambers HF. 1997. Methicillin resistant in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev. 10:781-9.
5. Katayama Y, Zhang HZ, and Henry F. Chambers. 2004. PBP 2a Mutations Producing Very-High-Level Resistance to Beta-Lactams. Antimicrob Agents Chemother. 48: 453-459.
6. Ito T, Katayama Y, and Hiramatsu K. 1999. Cloning and Nucleotide Sequence Determination of the Entire *mec* DNA of Pre-Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* N315. Antimicrob Agents Chemother. 43:1449-1458.
7. Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimoto K, Tiensasitorn C, and Hiramatsu K. 2001. Structural Comparison of Three Types of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* Integrated in the Chromosome

- in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 45: 1323-1336.
8. Ma, X. X., T. Ito, C. Tiensasitorn, M. Jamklang, P. Chongtrakool, S. Boyle-Vavra, R. S. Daum, and K. Hiramatsu. 2002. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 46:1147-1152.
  9. Löffler B, Hussain M, Grundmeier M, Brück M, Holzinger D, Varga G, Roth J, Kahl BC, Proctor RA, Peters G. 2010. *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils. *PLoS Pathog.* Jan 8;6(1):e1000715.
  10. DeLeo FR, Chambers HF. 2009. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. *J Clin Invest.* Sep;119(9):2464-74.
  11. Goetghebeur M, Landry PA, Han D, Vicente C. 2007. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A public health issue with economic consequences. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* Jan;18(1):27-34.
  12. Yuwono. 2009. MRSA: Disertasi. FK Unpad Bandung