

## Pandemi Resistensi Antimikroba: Belajar dari MRSA

Dr. H. Yuwono, dr., M.Biomed.

Lektor Kepala pada Departemen Mikrobiologi FK Unsri

### Abstrak

Salah satu pandemi resistensi bakteri terhadap antimikroba adalah *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Era antibiotik ditandai dengan pemakaian *penicillin* pada tahun 1944 yang sangat manjur untuk mengobati infeksi *Staphylococcus aureus*. Keberhasilan terapi ini tidak berlangsung lama karena kemudian muncul galur resisten yang mengandung gen *blaZ* yang menyandi enzim betalaktamase yaitu suatu enzim yang mampu mendegradasi penicillin dengan cara memecah cincin betalaktam. Pada akhir tahun 1950-an, masalah ini dapat diatasi dengan pemberian antimikroba yang tahan terhadap betalaktamase yaitu metisilin. Sekitar 1 tahun setelah penggunaan metisilin muncul galur *S. aureus* resisten metisilin yang disebut MRSA. Determinan resistensi utama pada MRSA adalah gen *mecA* yang terdapat di dalam *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SCC*mec*). Wabah MRSA pertama kali terjadi di Eropa pada era tahun 1960-an, kemudian menyebar dengan cepat ke berbagai rumah sakit di seluruh dunia sehingga MRSA sering juga disebut *Healthcare associated MRSA* (HA-MRSA). Bakteri ini bersifat multiresisten. Rerata prevalensi MRSA di berbagai rumah sakit di dunia berkisar antara 20-40%. Prevalensi di Indonesia diperkirakan mencapai 46%. Pada tahun 1998 di Amerika Serikat dilaporkan adanya galur baru MRSA yaitu *Community-Associated MRSA* (CA-MRSA) yang bersifat nonmultiresisten tetapi lebih virulen dibandingkan dengan HA-MRSA. Saat ini hanya vankomisin dan sedikit pilihan antimikroba dapat digunakan untuk terapi infeksi MRSA. Penyebaran MRSA pun kini makin luas baik di rumah sakit maupun di komunitas terutama dipermudah oleh adanya pecandu narkoba dan penurunan imunitas akibat HIV-AIDS.

Kata Kunci: Pandemi, Resistensi, Antimikroba, MRSA

---

Korespondensi: Dr. Yuwono E-mail: yuwono@fk.unsri.ac.id Hp. 08127115678

## Abstract

One of antimicrobial resistance pandemic is *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Antibiotic (antimicrobial) era started by using penicillin to treat *Staphylococcus aureus* infection. This successful story were not continued because of emerging resistant strain containing *blaZ* gene which encoded betalactamase enzyme. At the end of 1950-s, the problem resolved with methicillin antibiotic. Unfortunately, only in 1 year after introduce this agent, emerging a new resistant strain called MRSA. The resistant determinant of MRSA is *mecA* which a part of *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SCC*mec*). Epidemio of MRSA initially in Europe in 1960-s, then spread up to hospital around the world. Because the spreading mainly interhospital, this multiresistant bacteria also named *Healthcare associated MRSA* (HA-MRSA). The average of MRSA prevalence in the world were 20-40%, in Indonesia up to 46%. In 1998 in USA were found a new strain of MRSA called *Community-Associated MRSA* (CA-MRSA). This strain are nonmultiresistant but more virulence. Today only vancomycin and selected antimicrobial agents effective for MRSA infection therapy. The spreading of MRSA also including more area both in hospitals and communities especially accelerated by increasing of drug abuser and HIV-AIDS patients.

Keywords: Pandemic, Resistance, Antimicrobial, MRSA

## Pendahuluan

Tema hari kesehatan sedunia tahun 2011 ini adalah “*Antimicrobial Drugs Resistance: No action today, no cure tomorrow*” sangat relevan dengan kenyataan bahwa resistensi khususnya bakteri/kuman terhadap berbagai antimikroba (antibiotik) merupakan masalah mendunia (pandemi) yang tidak kalah penting dibandingkan dengan masalah infeksi/virulensi kuman itu sendiri. Beberapa pandemi resistensi kuman antara lain: *Extended Spectrum Beta-Lactamases*, *S. pneumoniae resistant*, *MDR M. tuberculosis*, *Enterobacteriaceae resistant*, *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).<sup>(1)</sup>

*Staphylococcus aureus* merupakan bakteri Gram positif kokus termasuk famili *Micrococcaceae*, memiliki genom kromosom sirkuler sekitar 2800 kb (kilobasa), memiliki plasmid dan transposon. *S. aureus* telah dikenal sejak abad ke-19 sebagai penyebab infeksi lokal maupun sistemik. Pada era tahun 1940-an, masalah infeksi yang ditimbulkan oleh bakteri ini berhasil diatasi dengan pemberian antimikroba golongan betalaktam yaitu penisilin. Antimikroba betalaktam mengikat *Penicillin Binding Protein* (PBP) yaitu suatu enzim peptidase membran yang mengkatalisis reaksi transpeptidasi pada proses sintesis dinding sel bakteri. Ikatan betalaktam pada situs aktif serin mengakibatkan PBP tidak aktif, sintesis dinding sel gagal dan bakteri mengalami lisis. *S. aureus* memiliki 4 macam PBP yaitu PBP 1 seberat 85 kDa (Kilo Dalton), PBP 2 seberat 81 kDa, PBP 3 seberat 75 kDa dan PBP 4 seberat 45 kDa. PBP 1, 2 dan 3 memiliki aktivitas transpeptidase dan memiliki afinitas sangat tinggi terhadap betalaktam, sehingga pemberian antimikroba betalaktam akan menyebabkan letal bagi *S. aureus*.<sup>(2,3)</sup>

Keberhasilan terapi terhadap infeksi *S. aureus* tersebut tidak berlangsung lama karena kemudian muncul galur resisten yang mendapat plasmid yang mengandung gen *blaZ*. Gen *blaZ* menyandi enzim betalaktamase yaitu suatu enzim yang mampu mendegradasi penisilin dengan cara memecah cincin betalaktam. Pada akhir tahun 1950-an, masalah resistensi terhadap betalaktam ini dapat diatasi dengan pemberian antimikroba yang tahan terhadap betalaktamase yaitu metisilin. Isolat *S. aureus* yang peka terhadap metisilin disebut *Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA). Sayangnya sekali sekitar 1 tahun setelah penggunaan metisilin di rumah sakit, masalah resistensi muncul kembali dengan ditemukannya isolat *S. aureus* resisten metisilin yang disebut *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) di Inggris.<sup>(4)</sup>

Meskipun berdasarkan namanya MRSA berarti *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin tetapi bukti empiris menunjukkan bahwa bakteri ini tidak hanya resisten terhadap metisilin melainkan juga resisten terhadap berbagai antimikroba atau bersifat multiresisten. Sebagai akibat dari infeksi MRSA yang multiresisten ini maka pemilihan antimikroba untuk terapi menjadi semakin sulit. Obat pilihan untuk terapi infeksi MRSA adalah vankomisin. Namun sejak tahun 1996 timbul kekhawatiran karena telah ditemukan penyebaran MRSA yang menurun kepekaannya terhadap vankomisin.<sup>(5)</sup>

## Epidemi

Wabah MRSA pertama kali terjadi di Eropa pada era tahun 1960-an. Kemudian MRSA menyebar dengan cepat ke berbagai rumah sakit di seluruh dunia. Oleh karena penyebaran MRSA terjadi antar rumah sakit dan menimbulkan masalah infeksi di rumah sakit maka MRSA sering juga disebut *Healthcare associated MRSA* (HA-MRSA). Data menunjukkan bahwa sekitar 25% isolat *S. aureus* penyebab infeksi di rumah sakit di Amerika Serikat adalah MRSA. Prevalensi MRSA di berbagai rumah sakit di dunia berkisar antara 2-70% dengan angka rata-rata 20%. Prevalensi di bawah 5% dijumpai di Belanda dan beberapa negara Skandinavia, karena ketatnya penggunaan antimikroba dan keberhasilan program pengendalian infeksi MRSA. Data atau publikasi tentang MRSA di Indonesia masih sangat terbatas. Sejauh ini laporan yang ada adalah data prevalensi MRSA berdasarkan uji kepekaan terhadap berbagai antimikroba. Noviana melaporkan bahwa prevalensi MRSA di Rumah Sakit Atmajaya Jakarta pada tahun 2003 mencapai 47%. Yuwono melaporkan, insiden MRSA di RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang mencapai 46% (Unpublished data, 2010).<sup>(6-10)</sup>

Pada tahun 1998 di Amerika Serikat dilaporkan sebanyak 4 anak meninggal dunia akibat infeksi yang diduga disebabkan oleh galur baru MRSA. Uji kepekaan antimikroba terhadap isolat penyebab infeksi pada anak-anak tersebut menunjukkan fenomena nonmultiresisten yaitu hanya resisten terhadap betalaktam. Para peneliti memperkirakan bahwa MRSA ini bukan berasal atau berhubungan dengan lingkungan rumah sakit melainkan berasal atau berhubungan dengan komunitas sehingga disebut *Community-Associated MRSA* (CA-MRSA). Sebagian peneliti menyatakan bahwa CA-MRSA merupakan klon atau turunan HA-MRSA yang mengalami perubahan faktor resistensi sedangkan sebagian lagi menyebutkan bahwa CA-MRSA terbentuk secara murni dari MSSA yang mengalami transfer materi genetik secara horizontal. Selain menunjukkan fenomena nonmultiresisten, CA-MRSA juga menunjukkan bukti lebih virulen dibandingkan dengan HA-MRSA. Hal ini kemungkinan disebabkan CA-MRSA membawa faktor virulen tambahan yaitu protein *Panton Valentin Leukocidin* (PVL).<sup>(11)</sup>

## Determinan Genetik

Selama lebih dari dua dekade, para peneliti berusaha mencari tahu apa yang mendasari resistensi MRSA. Hiramatsu dkk., menemukan bahwa faktor yang mendasari resistensi MRSA adalah suatu elemen genetik yang disebut *mecDNA* yaitu suatu elemen genetik yang mengandung gen *mecA*. Beberapa tahun kemudian Ito dkk., menyebut *mecDNA* sebagai *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SCC*mec*). Sebutan terakhir ini lebih tepat karena menggambarkan bahwa elemen genetik tersebut terintegrasi pada kromosom MSSA. Bagaimana mekanisme integrasi elemen genetik tersebut dan dari mana asalnya belum sepenuhnya diketahui. Keberadaan sekuen berulang pada ujung SCC*mec* dan 2 *open reading frame* (orf) dari gen yang menyandi protein rekombinase mengindikasikan bahwa SCC*mec* adalah *mobile genetic elements* yang memungkinkan berpindah secara horizontal antar spesies. Para peneliti menduga bahwa kemungkinan besar SCC*mec* berasal dari *Staphylococcus hominis*. Diantara elemen pada SCC*mec* MRSA terdapat bagian *conserved* yaitu gen *mecA* yang menyandi PBP mutan PBP2a atau PBP2' seberat 76

kDa. Wielders dkk menemukan *mecA* tersebar pada berbagai spesies dalam genus *Staphylococcus*. Sementara itu para peneliti lain menyatakan bahwa *mecA* pada awalnya tidak tersebar pada berbagai spesies pada genus *Staphylococcus* sebagaimana temuan Wielders dkk tersebut, melainkan hanya ditemukan pada *Staphylococcus sciuri*. Hal yang menarik tentang SCC*mec* dan *mecA* adalah ternyata secara fungsional SCC*mec* pada *S. hominis* dan *mecA* pada *S. sciuri* bukan merupakan faktor pembawa resistensi. Kedua spesies tersebut merupakan galur yang sensitif terhadap metisilin. Para peneliti menduga bahwa SCC*mec* dan *mecA* pada kedua spesies merupakan bagian dari *survival genome*.<sup>(12-15)</sup>

### Mekanisme Resistensi

Para peneliti menemukan dua mekanisme utama resistensi pada MRSA yaitu resistensi terhadap antimikroba betalaktam dan resistensi terhadap antimikroba nonbetalaktam. Eksperimen dan eksplorasi genetik menunjukkan bahwa mekanisme resistensi terhadap antimikroba betalaktam diperankan oleh operon *mecA*. Operon *mecA* secara organisasi, struktur, fungsi dan mekanisme serupa dengan operon *blaZ* pada plasmid *S. aureus* produsen betalaktamase. Regulator pada operon *blaZ* adalah *blaI* yang menyandi *DNA binding protein* berfungsi menekan transkripsi gen betalaktamase dan *blaR1* berupa *signal transduction* PBP yang akan menginduksi transkripsi jika ada betalaktam. Mekanisme ini analog dengan yang terjadi pada operon *mecA* yang dikendalikan oleh regulator *mecI* dan *mecR1*. Mayoritas isolat klinis MRSA sebelum tahun 1970 memiliki delesi pada gen *mecR1*. Diduga PBP2a pada isolat ini diproduksi secara konstitutif atau jika terjadi induksi kemungkinan berupa induksi silang dari *blaR1*. Pada isolat tahun 1980-an tidak ditemukan delesi pada regulator tetapi ditemukan polimorfisme pada *mecI* dan mutasi pada promoter *mecA*. Pada keadaan seperti ini terjadi penekanan atau perlambatan produksi PBP2a. Secara *in vitro* keadaan ini mendasari munculnya fenomena heteroresisten yaitu dalam satu biakan murni MRSA dapat ditemukan populasi sensitif dan populasi resisten sekaligus. Umumnya populasi yang resisten tumbuh lebih lambat dibandingkan populasi yang sensitif. Selain dipengaruhi oleh perbedaan aktivitas transkripsi gen *mecA*, heteroresisten kemungkinan juga dipengaruhi polimorfisme gen-gen disekitar gen *mecA* dan pengaruh gen-gen lain disekitar SCC*mec* seperti gen grup *hmr* dan gen grup *fem*. Sebagai dampak dari fenomena heteroresisten ini maka identifikasi MRSA yang hanya didasarkan pada pola kepekaan terhadap antimikroba atau identifikasi MRSA dengan mendeteksi PBP2a saja akan menjadi kurang akurat. Oleh karena itu para ahli merekomendasikan baku emas untuk identifikasi MRSA yaitu dengan cara mendeteksi keberadaan gen *mecA* dengan metode *polymerase chain reaction* (PCR).<sup>(16)</sup>

Mekanisme resistensi MRSA terhadap berbagai antimikroba nonbetalaktam diduga didasari adanya bukti bahwa SCC*mec* mengandung transposon dan *insertion sequences* seperti Tn554 pada ujung 5' *mecA* dan IS431 pada ujung 3' *mecA*. IS431 memiliki kemampuan rekombinasi dan dapat menjadi determinan resistensi terhadap merkuri, kadmium dan tetrasiklin. Gen lain yang berada di sekitar SCC*mec* seperti gen *gyrA* diperkirakan juga berinteraksi dengan SCC*mec* mengakibatkan resistensi terhadap kuinolon.<sup>(17)</sup>

Hiramatsu dkk., berhasil melakukan identifikasi bahwa SCC*mec* memiliki panjang sekitar 60 kb (kilobasa). Temuan ini menimbulkan suatu tanda tanya besar

yaitu bagaimana elemen genetik sebesar itu dapat ditransfer antar spesies. Sebagaimana diketahui bahwa transfer materi genetik pada bakteri dapat terjadi dengan tiga cara yaitu transformasi berupa pengambilan *naked* DNA yang berukuran kecil dari lingkungan, transduksi yaitu transfer materi genetik berukuran kecil melalui bakteriofaga misalnya transfer gen *tox* pada difteri. Mekanisme ketiga yang memungkinkan transfer materi genetik berukuran besar adalah konjugasi melalui *sex pilus*. Mekanisme terakhir tersebut tidak terjadi pada *S. aureus* karena bakteri tersebut tidak memiliki *sex pilus*. Hingga saat ini, mekanisme transfer *SCCmec* belum sepenuhnya diketahui.<sup>(18)</sup>

Ito dkk berusaha melakukan *genotyping* terhadap *SCCmec* dengan harapan dapat menjelaskan mekanisme transfer materi genetik tersebut dan mekanisme resistensinya. Hasil kloning terhadap *SCCmec* menunjukkan bahwa *SCCmec* tersusun atas gen rekombinase (gen kompleks *ccr*), gen kompleks *mec*, gen resisten tambahan dan *insertion sequences* (IS). Pada *SCCmec* ditemukan lebih dari 100 *orf* sebagai area awal pembacaan kodon. Hal ini mengindikasikan bahwa *SCCmec* mampu menghasilkan protein yang sangat bervariasi. Berbagai riset di seluruh dunia terhadap isolat baru maupun isolat yang telah tersimpan (arsip) sampai dengan tahun 2011 ini, ditemukan 9 tipe *SCCmec* yaitu *SCCmec* tipe I-IX.<sup>(19,20)</sup>

## Terapi dan Pencegahan

### VII.1. Antimikroba Untuk Terapi *MRSA*

Hingga kini belum ada terapi infeksi *MRSA* yang benar-benar efektif. Glikopeptida vankomisin yang merupakan *drug of choice* untuk infeksi *MRSA* ternyata memiliki efek bakterisidal yang lambat dan sering menimbulkan kegagalan terapi. Masalah menjadi semakin rumit dengan ditemukannya galur *MRSA* yang menurun kepekaannya terhadap vankomisin dan *MRSA* yang resisten vankomisin. Antimikroba lain seperti asam fusidat, rifampin, fosfomisin, quinolon dan trimetoprim-sulfametoksazol memiliki kemanjuran yang lebih rendah dibandingkan dengan vankomisin. Juga telah terbukti adanya galur *MRSA* yang resisten terhadap antimikroba tersebut. Antimikroba baru sebagai alternatif terapi infeksi *MRSA* adalah streptogramin, oksazolidinon, daptomisin, glisilsiklin, oritavansin dan peptida. Selain itu direkomendasikan pula terapi infeksi *MRSA* dengan antimikroba kombinasi<sup>(10)</sup>.

*MRSA* merupakan galur multiresisten (multidrug resistant) yaitu bakteri yang resisten terhadap lebih dari satu golongan antimikroba yaitu golongan beta laktam dan golongan lainnya. Suatu surveilans tentang galur resisten *MRSA* menunjukkan bahwa di wilayah Amerika Latin, *MRSA* resisten terhadap 6 golongan antimikroba, di Amerika Serikat dan Kanada terhadap 3 golongan antimikroba. Selain terhadap

beta laktam, resistensi tertinggi terjadi terhadap eritromisin (95%) dan klindamisin (88%). Di semua wilayah tersebut secara umum vankomisin masih peka (efektif)<sup>(10)</sup>.

Glikopeptida vankomisin dan teikoplanin masih merupakan obat pilihan (drug of choice) untuk terapi infeksi *MRSA*. Glikopeptida adalah molekul berukuran besar yang bekerja menghambat tahap akhir sintesa peptidoglikan dan anyamannya (cross linked). Galur *MRSA* yang menurun kepekaannya terhadap glikopeptida pertama kali dilaporkan di Jepang pada tahun 1996 dan kemudian juga di negara-negara lain termasuk adanya galur *MRSA* resisten glikopeptida. Secara umum diketahui bahwa glikopeptida mencegah reaksi transglikosilasi dan transpeptidasi sehingga terjadi kegagalan sintesa dinding sel. Terdapat dua macam target pengikatan pada dinding sel *S. aureus* yaitu residu D-alanil-D-alanin pada lapisan peptidoglikan dan monomer murein pada membran sitoplasma yang menjadi substrat untuk reaksi glikosiltransferase. Ikatan glikopeptida pada D-alanil-D-alanin tidak menghambat sintesa peptidoglikan tetapi hanya mengganggu formasi *cross bridge* yang dimediasi PBP. Ikatan glikopeptida pada murein menyebabkan hambatan total sintesa peptidoglikan sehingga sel menjadi ruptur dan mati. Untuk dapat mencapai target murein tersebut, molekul glikopeptida harus mampu menembus sekitar 20 lapis peptidoglikan, jika terjebak pada target pertama yaitu D-alanil-D-alanin maka obat ini tidak akan efektif<sup>(10,27)</sup>.

Vankomisin adalah prototipe glikopeptida yang disisolasi pertama kali pada tahun 1956 dari jamur golongan *Actinoycetes* yaitu *Streptomyces orientalis* dari sample tanah di Kalimantan. Zat ini mulai dipakai sebagai antimikroba pada tahun 1958 dan terus meningkat penggunaannya setelah menyebarnya *MRSA*. Secara *in vitro*, vankomisin aktif terhadap bakteri Gram positif aerob dan bakteri anaerob seperti *Staphylococcus*, streptokokus, enterokokus, *Clostridium spp* dan *Corynebacterium spp*. Menurut NCCLS, vankomisin dikatakan peka/aktif terhadap *Staphylococcus* bila mampu mematikan pada konsentrasi 4µg/mL, intermediat antara 8-16 µg/mL dan resisten pada konsentrasi 32 µg/mL. Vankomisin bersifat *slow bactericidal* terhadap *S. aureus* dan *S. epidermidis*. Secara *in vitro* juga dilaporkan adanya efek sinergi pada campuran vankomisin dengan aminoglikosida terhadap *S. aureus*. Sedangkan campuran vankomisin dengan rifampin masih diragukan efektivitasnya karena beberapa studi memperlihatkan hasil antagonistik. Vankomisin

merupakan obat pilihan infeksi *MRSA* seperti bakteremia, endokarditis, pneumonia dan komplikasi pascabedah<sup>(10,27)</sup>.

Vankomisin hanya dapat diberikan secara intravena, tidak dapat diberikan secara intramuskuler (IM) karena akan menimbulkan nyeri dan absorpsi yang buruk, juga tidak dapat digunakan per oral karena sangat buruk absorpsinya pada saluran pencernaan. Satu-satunya penggunaan oral adalah untuk terapi *clostridial enterocolitis*. Vankomisin tidak mengalami modifikasi pada metabolisme hati dan dikeluarkan melalui ginjal dalam bentuk aktif. Waktu paruhnya antara 6-8 jam pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Vankomisin berada dalam konsentrasi tinggi dan mencapai level terapi di darah, pleura, perikardial, sinovial dan cairan asites tetapi tidak dapat mencapai kadar terapi di cairan serebrospinal dan di *vitreous* serta *aqueous humor* di mata. Sebagaimana beta laktam, aktivitas antibakteri vankomisin bersifat *time dependent* oleh karena itu harus dipertahankan konsentrasi di atas nilai MIC. Aktivitas vankomisin masih berlangsung selama 2 jam setelah konsentrasi di bawah nilai MIC karena pengaruh *post antibiotic effect*<sup>(10,27)</sup>.

Dosis vankomisin pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal adalah 15 mg/kg berat badan (BB) selama 12 jam atau 8 mg/ kgBB selama 6-8 jam. Pada fungsi ginjal yang tidak normal, pada luka bakar, kelebihan cairan atau obesitas penambahan/pengurangan dosis dapat dilakukan. Kadar puncak dan konsentrasi dalam serum harus terus dipantau untuk mencapai dosis efektif dan untuk menghindari ototoksisitas dan nefrotoksisitas. Umumnya kadar puncak sekitar 20-40 µg/mL dicapai 1 jam setelah infus selesai, kadar efektif di serum sekitar 5-10 µg/mL. Untuk mengurangi toksisitas dilakukan pembuatan sediaan vankomisin dengan *high pressure liquid chromatography* tetapi tetap tidak mengurangi efek alergeniknya. Efek samping yang paling sering timbul adalah demam, menggigil, dan plebitis pada tempat tempat infus yang sering dikenal dengan sebutan *red man* karena lepasnya histamin. Efek ini berkurang bila infus diperlambat dengan volume lebih besar. Obat yang digunakan pada tahun 1960-an sebelum dimurnikan dengan kromatografi sering menimbulkan nefrotoksisitas dan ototoksisitas tetapi saat ini dengan sediaan baru kedua efek tersebut sangat jarang terjadi. Kombinasi dengan aminoglikosida dapat meningkatkan toksisitas vankomisin<sup>(1, 3,10,27)</sup>.



Teikoplanin adalah glikopeptida yang diproduksi oleh *Actinoplanes teichomyceticus*, aktif terhadap Gram positif termasuk *MRSA*. Teikoplanin kurang alergenik, tidak membutuhkan monitoring ketat dan lebih mudah diberikan dibandingkan vankomisin. Di Amerika Serikat obat ini tidak disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) sedangkan di Eropa obat ini digunakan secara luas. Spektrum antibakterinya sama dengan vankomisin dengan kadar penghambatan 0.025-3.1 mg/L. Secara *in vitro* juga terbukti bahwa kombinasi teikoplanin dengan aminoglikosida bersifat sinergis. Teikoplanin sangat sedikit diserap saluran pencernaan karena itu diberikan secara IV dan IM (terkadang menimbulkan nyeri). Obat bersifat *highly protein bound* sehingga membutuhkan kadar terapi yang tinggi dan lambat diekskresi dari ginjal. Waktu paruhnya lebih panjang dari vankomisin sehingga dapat diberikan 1 kali sehari. Seperti vankomisin, teikoplanin sedikit/tidak mengalami metabolisme dan dikeluarkan oleh ginjal dalam bentuk utuh. Dosis terapi berkisar antara 6-15 mg/kgBB/hari, untuk endokarditis *MRSA* diperlukan dosis 12 mg/kgBB/hari. Secara umum efek samping teikoplanin lebih ringan dan lebih jarang dibandingkan dengan efek samping vankomisin, *red man* tidak/sangat jarang terjadi pada pemberian teikoplanin. Kemanjuran (efficacy) teikoplanin setara dengan efficacy vankomisin sehingga obat ini digunakan untuk menggantikan vankomisin jika terjadi alergi pada pemberian vankomisin<sup>(1,10)</sup>.

Sebagaimana telah disebutkan bahwa kelemahan glikopeptida untuk terapi infeksi *MRSA* adalah efek bakterisidalnya yang lambat sehingga diperkirakan tidak begitu manjur secara *in vivo* karena memerlukan pemberian berulang, lama mencapai sterilisasi darah dan sangat tinggi kejadian infeksi berulang (relapse). Selain itu antimikroba ini kurang efektif untuk infeksi yang terletak pada jaringan/organ dalam sehingga membutuhkan antimikroba tambahan. Sebagai ilustrasi penyembuhan bakteriemia oleh glikopeptida memerlukan waktu 9 hari lebih lama dibandingkan oleh beta laktam<sup>(10)</sup>.

Trimetoprim pertama kali digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri pada manusia pada tahun 1962 dan dikombinasikan dengan sulfonamid menjadi kotrimoksazol pada tahun 1968. Kombinasi kedua obat inhibitor sintesa asam folat ini bersifat sinergistik. Trimetoprim aktif terhadap *S. aureus in vitro* pada nilai MIC antara 0.05-1.0 mg/L dan sulfametoksazol 0.4-8.0 mg/L. Kotrimoksazol memiliki

kemampuan bakterisidal yang cepat pada konsentrasi 4 kali MIC. Pada beberapa tahun terakhir dilaporkan peningkatan resistensi *MRSA* terhadap kotrimoksazol. Pada uji klinis komperatif terkontrol terbukti bahwa *efficacy* kotrimoksazol sama dengan vankomisin tetapi pada menciit endokarditis kotrimoksazol kurang efektif dibandingkan vankomisin. Karena itu para ahli tidak merekomendasikan kotrimoksazol untuk terapi infeksi berat *MRSA* seperti endokarditis dan pneumonia<sup>(10,25)</sup>.

Rifampin adalah senyawa semisintetik derivat dari rifamisin B yaitu antimikroba makrolida yang diproduksi oleh jamur *Streptomyces mediterranei*. Rifampin lebih kuat dan mudah larut dibandingkan dengan rifamisin B dan bersifat bakterisidal baik terhadap bakteri yang sedang membelah maupun bakteri pada fase stasioner dengan spektrum luas. Rifampin bekerja menghambat *DNA dependent RNA polymerase* pada subunit  $\beta$  sehingga menggagalkan pembentukan rantai inisiasi transkripsi. Rifampin aktif terhadap *MRSA* dan *MSSA* dengan MIC antara 0.003-0.3 mg/L. Resistensi terhadap rifampin cepat terjadi karena mutasi titik pada subunit  $\beta$  *DNA dependent RNA polymerase*. Resistensi alami pada *Staphylococcus* terjadi dengan frekuensi 1 per  $10^7$  colony forming unit (cfu)<sup>(10,24)</sup>.

Pemberian rifampin per oral akan diabsorpsi secara lengkap dan cepat. Selain per oral obat ini dapat pula diberikan per IV. *Plasma clearance* melalui hepar, deasetilasi dan ekskresi melalui empedu, karena itu tidak boleh digunakan pada pasien dengan kegagalan hati. Penyesuaian dosis diperlukan untuk penderita gagal ginjal. Rifampin mampu memasuki hampir semua bagian tubuh seperti jaringan ikat, tulang, rongga abses, katup jantung dan sel PMN sehingga mematikan sel fagosit tersebut. Rifampin tidak dapat diberikan sebagai monoterapi untuk *MRSA* karena sangat cepat timbul resistensi. Obat ini harus dikombinasikan dengan obat lain yang memiliki profil farmakokinetik serupa, sebab pernah dicoba dikombinasi dengan vankomisin ternyata resistensi tidak bisa dicegah karena penetrasi vankomisin ke jaringan buruk<sup>(10,24)</sup>.

Asam fusidat suatu senyawa produk jamur *Fusidium coccineum* memiliki spectrum sempit hanya terhadap Gram positif bekerja menghambat sintesa protein dengan cara mengganggu *elongation factor G* (EF-G). Pada dosis terapi bersifat bakteriostatik sedangkan pada konsentrasi tinggi dapat bersifat bakterisid. Asam

fusidat dapat diberikan IV atau per oral, aktif terhadap *MRSA* dengan MIC antara 0.03-0.25 mg/L. Sejauh ini asam fusidat tidak banyak digunakan untuk mengatasi infeksi *MRSA* sistemik/pada jaringan dalam seperti endokarditis, osteomielitis karena tingkat kegagalannya tinggi. Asam fusidat terikat protein plasma tetapi penetrasi ke berbagai jaringan cukup baik. Senyawa ini dimetabolisme di hati dan diekskresi melalui saluran empedu. Efek samping yang dapat timbul pada pemberian per oral adalah diare dan sakit kepala sedangkan pada pemberian IV dapat menimbulkan tromboflebitis dan ikterus<sup>(10,24)</sup>.

Meskipun potensinya kuat, penggunaan kuinolon untuk terapi *MRSA* sangat terbatas karena cepat menimbulkan resistensi. Oleh karena itu untuk terapi *MRSA*, kuinolon harus dikombinasikan dengan antimikroba lain. Kombinasi dengan rifampin ternyata efektif untuk mengatasi infeksi *MRSA* pada pasien implan ortopedi. Demikian pula terapi dengan aminoglikosida seperti gentamisin dan tobramisin sering menimbulkan resistensi karena obat dinonaktifkan oleh enzim (aminoglycosida modifying enzyme). Selain itu monoterapi dengan aminoglikosida juga tidak dianjurkan karena angka mortalitasnya tinggi, terapi terhadap *MRSA* hanya diberikan apabila dikombinasi dengan vankomisin atau teikoplanin<sup>(10,24)</sup>.

Fosfomisin adalah produk fermentasi *Streptomyces spp.*, tetapi saat ini sudah dapat dibuat secara sintesis. Fosfomisin masuk ke dalam sel bakteri via mekanisme transport aktif, setelah berikatan dengan reseptor, ikatan oksigen terbuka membentuk intermediat reaktif yang akan meng-alkilasi situs aktif enzim fosfoenolpiruvat transferase bakteri, akibatnya sintesa *building block* polimer peptidoglikan yaitu asetil muramat pentapeptida terhenti. Fosfomisin memiliki spektrum luas baik terhadap Gram positif maupun Gram negatif. Kadar MIC efektif terhadap *MRSA* anantara 32-200 mg/L. Kombinasi dengan beta laktam atau aminoglikosida diberikan parenteral untuk kasus *MRSA* sistemik (berat). Obat ini diberikan per oral dosis tunggal 3 gram dengan kadar puncak 22-32 mg/L dicapai dalam 2 jam. Fosfomisin tidak terikat protein plasma dan diekskresi dalam bentuk utuh (tidak dimetabolisir) melalui filtrasi glomerulus. Antimikroba ini dapat menembus cairan serebro spinal dan plasenta<sup>(10)</sup>.

Linezolid suatu antimikroba baru golongan oksazolidinon efektif untuk berbagai bakteri Gram negatif seperti *MRSA*, *vancomycin resistant enterococcus* dan

*Streptococcus pneumoniae* resistant penisilin. Obat ini bersifat bakteriostatik dengan cara menghambat *initiation factor* IF2, IF3 dan fMet-tRNA pada fase awal translasi. Selain itu linezolid terbukti mampu menghambat produksi faktor virulen hemolisin  $\alpha$ . Obat oral ini memiliki batas kepekaan terhadap *MRSA*  $\leq 4$   $\mu\text{g/mL}$ , waktu paruh 5.5 jam, 32% terikat protein plasma dan diekskresi dalam bentuk metabolit non aktif. Dosis untuk infeksi *MRSA* tanpa komplikasi 400 mg dan untuk infeksi berat 600 mg per 12 jam. Pada uji klinis terbukti obat ini aman, efek samping yang mungkin terjadi adalah diare, sakit kepala, mual dan muntah. Secara umum potensi linezolid untuk mengatasi infeksi *MRSA* setara dengan vankomisin<sup>(10,28)</sup>.

Quinupristin-dalfopristin adalah golongan streptogramin yang diisolasi dari *Streptomyces pristinaespiralis*. Dalfopristin mengikat ribosom subunit 50S sehingga meningkatkan daya ikat ribosom terhadap quinupristin. Kedua obat kan mencegah formasi rantai peptida, pembentukan peptida baru dan akhirnya sel menjadi lisis. Untuk terapi *MRSA* batas peka MIC adalah  $< 1$   $\mu\text{g/mL}$  dan resisten pada MIC  $> 4$   $\mu\text{g/mL}$ . Gabungan dalfopristin-quinupristin dengan perbandingan komposisi 30:70 diberikan 7.5 mg/ kgBB secara IV tiap 8-12 jam. Efek samping yang dapat terjadi adalah nyeri, edema, tromboplebitis dan gejala umum seperti mual, muntah, diare dan sakit kepala. Obat ini diberikan hanya bila tidak tersedia obat lain atau obat lain tidak dapat digunakan seperti bakteri telah resisten terhadap antimikroba yang lain atau alergi terhadap vankomisin<sup>(10)</sup>.

Lipopeptida siklik daptomisin merupakan hasil fermentasi *Streptomyces roseosporus* ditemukan sekitar tahun 1980-an. Berdasarkan uji pada hewan terbukti bahwa obat ini mampu mengobati infeksi lokal dan sistemik oleh bakteri Gram positif multiresisten seperti *MRSA*, saat ini daptomisin tengah dalam uji klinis. Obat yang diberikan IV ini diduga bekerja menghambat sintesa peptidoglikan, sintesa asam lipotekoat dan mengubah potensial membrane sehingga mengakibatkan kerusakan membran bakteri<sup>(10,26)</sup>.

Glisilsiklin merupakan turunan tetrasiklin yang dibuat untuk mengatasi resistensi terhadap tetrasiklin. Pada uji hewan terbukti efektif untuk mengatasi infeksi *MRSA* sistemik. Obat ini tengah dalam uji klinis. Sementara itu oritavansin (LY333328) suatu glikopeptida semisintetik dan peptide kationik suatu golongan antimikroba baru tengah diteliti dan masih pada fase uji *in vitro*<sup>(10)</sup>.

## VII.2. Pencegahan (Preventif)

Sudah lebih 40 tahun *MRSA* menjadi salah satu masalah infeksi nosokomial, bahkan dalam 10 tahun terakhir telah terjadi wabah *CAMRSA* di berbagai negara. Sebagaimana disebutkan di atas bahwa terapi terhadap infeksi *MRSA* belum sepenuhnya berhasil. Oleh karena itu tindakan pencegahan merupakan strategi yang tepat dan berguna untuk mengatasi masalah ini. Setidaknya terdapat empat hal berkenaan dengan program pencegahan dan pengendalian infeksi *MRSA* bahwa *MRSA* tidak lebih virulen dibandingkan dengan *S. aureus* sensitif, reservoir (sumber penularan) utama adalah nasofaring, *MRSA* terutama ditularkan via tangan dan terbukti higiene tangan dapat mencegah penularan dan kolonisasi pada rongga hidung (nasal)<sup>(12,13,42)</sup>.

Keberhasilan program pencegahan dan pengendalian infeksi *MRSA* dapat ditentukan dengan mengukur parameter umum dan spesifik. Parameter umum berupa pedoman/panduan pengendalian *MRSA*, program pengendalian infeksi, deteksi dini MSA, higiene tangan (hand hygiene), manajemen pasien rawat inap (komunikasi dan penyuluhan), standard pengamanan (cuci tangan, baju steril, sarung tangan, masker, peralatan medis steril dan pencucian/laundry yang tepat) dan surveilans mikrobiologi, penggunaan antimikroba yang rasional serta terapi untuk penderita *carrier*. Parameter khusus berupa pencegahan kontak dengan pasien misalnya dengan isolasi/ruangan tunggal, pemakaian *barrier* seperti baju steril, sarung tangan dan masker dan desinfeksi-sterilisasi ruangan<sup>(12,13,42)</sup>.

### Daftar Pustaka

1. CDC-USA, A public health action plan to combat antimicrobial resistance. [www.cdc.gov/drugresistance/actionplan/aractionplan](http://www.cdc.gov/drugresistance/actionplan/aractionplan). Diunduh 6 April 2011.
2. Grayson ML. The Treatment Triangle for *Staphylococcal* Infections. *N Engl J Med* 2006; 355:724
3. Pinho MG, de lencastre H and Tomasz A. Transcriptional Analysis of the *Staphylococcus aureus* Penicillin Binding Protein 2 Gene *J Bacteriol* 1998;180:6077-6081
4. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003; 111:1265-73.
5. Chambers HF. Methicillin resistant in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:781-9.

6. Trakulsomboon S, Danchaivijitr S, Rongrungruang Y, Dhiraputra C, SUSAEMGRAT W, Ito T, Hiramatsu K. First report of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* reduced susceptibility to vancomycin in Thailand. *J Clin Microbiol.* 2001;39:591-95.
7. Jan M. Bell and John D. Turnidge. High Prevalence of Oxacillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Hospitalized Patients in Asia-Pacific and South Africa: Results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998-1999. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46: 879-881.
8. Vos MC, Ott A, Verbrugh HA. Successful Search-and-Destroy Policy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in The Netherlands *J. Clin. Microbiol.* 2005;43: 2034-2035
9. Noviana H. Isolasi dan uji kepekaan isolat klinis ORSA dan nonORSA terhadap vankomisin dan antibiotik lainnya. *J Mikrob Indon* 2004; 9:51-54.
10. Yuwono. Analisis SCCmec MRSA (Unpublished data, 2010)
11. Cimolai N. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Community-Associated MRSA: Are all MRSA made equal? *Can J Microbiol* 2002; 48: 560-66.
12. Fey PD, Salim BS, Rupp ME, Hinrichs SH, Boxrud DJ, Davis CC, Kreiswirth BN, Schlievert PM. Comparative molecular analysis of community or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 196-203.
13. Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimoto K, Tiensasitorn C, Hiramatsu K. Structural comparison of three types of Staphylococcal cassette chromosome *mec* integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1323-36.
14. Katayama Y, Takeuchi F, Ito T, Ma XX, Ui-Mizutani Y, Kobayashi I, Hiramatsu K. Identification in methicillin-susceptible *Staphylococcus hominis* of an active primordial mobile genetic element for the Staphylococcal cassette chromosome *mec* of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 2003; 185: 2711-22.
15. Wu SW, de Lencastre H, Tomasz A. Recruitment of the *mecA* Gene Homologue of *Staphylococcus sciuri* into a resistance determinant and expression of the resistant phenotype in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 2001; 183: 2417-24.
16. Fuda C, Suvorov M, Vakulenko SB, Mobashery S. The basis for resistance to betalactam antibiotics by PBP2a of MRSA. *J Biol Chem* 2004; 279:40802-06.
17. Rohrer S, Bischoff M, Rossi J, Bachi BB. Mechanisms of methicillin resistance. In: Fluit AC, Schmitz FJ, editors. *MRSA: Current perspectives*. Norfolk England: Caister Academic Press, 2003: 31-54.
18. Hiramatsu K, Kondo N, Ito T. Genetic basis for molecular epidemiology of MRSA. *J Infect Chemother* 1996; 2:117-29.
19. 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.
20. International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(12):4961-7.