

**Mekanisme resistensi antibiotik campuran betalaktam dengan betalaktamase inhibitor.**

**(Ampisilin- Sulbaktam) terhadap *Staphylococcus aureus***

**Mieke Hemiawati Satari**

**Staf Oral Biologi/ Mikrobiologi**

**FKG Unpad**

### **Abstrak**

Penggunaan antibiotik yang tidak mengikuti kaidah dapat menyebabkan terjadinya resisten. Salah satu antibiotik adalah campuran antibiotik betalaktam dan betalaktamase inhibitor yaitu ampisilin- sulbaktam . Menurut beberapa peneliti saat ini telah banyak *S. aureus* yang menjadi resisten terhadap antibiotik campuran tersebut. Kejadian resistensi ini disebabkan karena adanya hiperproduksi dari enzim betalaktamase. Hiperproduksi ini terjadi karena adanya gangguan pada gen yang meregulasi produksi enzim betalaktamase. Adanya gangguan regulasi ini karena terjadinya perubahan asam amino pada gen penghantar sinyal yaitu *blaRI*. Selain terjadi hiperproduksi enzim betalaktamase diduga pula adanya delesi dari gen repressor yang kemudian berfusi dengan gen PBP2 yang mengekspresikan protein reseptor bagi antibiotik betalaktam hingga berubah menjadi PBP2a yang tidak dikenali oleh antibiotik betalaktam.

**Kata kunci: *S. aureus*, antibiotik campuran ampisilin sulbaktam.**

## Pendahuluan

Pada saat ini penggunaan antibiotik telah menimbulkan masalah yang lebih kompleks yaitu dengan ditemukannya bakteri yang resisten terhadap banyak antibiotik. Salah satu bakteri yang telah banyak resisten terhadap antibiotik yaitu *S. aureus* yang kemudian dikenal sebagai bakteri MRSA. Salah satu penyebab terjadinya multipel resisten ini disebabkan karena pemakaian antibiotik yang tidak mengikuti kaidah yang telah ditentukan, salah satunya adalah penggunaan antibiotik campuran, dalam hal ini ampicilin-sulbaktam yang merupakan antibiotik betalaktamase inhibitor.

Pada penelitian ini ditemukan isolat *S. aureus* yang resisten terhadap ampicilin – sulbaktam yaitu dari 102 isolat, 53% resisten<sup>1</sup>. Menurut Achadiat dan Wiknyosastro<sup>2</sup> dari 45 isolat terdapat 31 isolat yang resisten sedangkan Rahim, Warsa dan Santosa<sup>3</sup> dari 100 isolat hanya 28% yang resisten. Sementara Shimada menunjukkan dari 80 isolat hanya 19,3% yang resisten<sup>4</sup>. Secara molekuler resistensi ini terjadi karena adanya hiperproduksi enzim betalaktamase. Hal ini disebabkan adanya gangguan pada gen yang meregulasi produksi enzim betalaktamase. Menurut Wiedeman dan Peter<sup>5</sup> jika adanya gangguan gen yang meregulasi produksi enzim betalaktamase maka akan terjadi peningkatan 50- 100 kali. Produksi enzim betalaktamase pada *S. aureus* bersifat induksi, dalam hal ini bakteri akan memproduksi bila adanya induksi dari antibiotik betalaktam dan produksi 80 kali lebih banyak dari bakteri yang bersifat konstitutif. Dalam hal ini dapat dibayangkan jumlah enzim betalaktamase yang dihasilkan bila adanya gangguan dari gen yang meregulasi produksi enzim betalaktamase.

## Mekanisme kerja antibiotik ampicilin –sulbaktam

Sulbaktam (penicillanic acid sulfone) mempunyai kemampuan sebagai inhibitor spesifik terhadap enzim betalaktamase yang dihasilkan baik oleh Gram positif maupun Gram negatif. Sulbaktam bila dicampurkan dengan ampicilin akan memberikan efek sinergisme terhadap bakteri penghasil enzim betalaktamase. Keadaan ini menyebabkan ampicilin terlindung dari degradasi oleh enzim betalaktamase<sup>6,7,8</sup>. Struktur sulbaktam mirip dengan ampicilin, karena itu sulbaktam disebut inhibitor bunuh diri karena sulbaktam ini pertama tama akan di degradasi oleh enzim betalaktamase sehingga ampicilin akan berikatan dengan target PBP 2 yaitu suatu protein pada membran sel yang berfungsi sebagai target dari ampicilin hingga akan terjadi gangguan pada pembentukan membran sel hingga bakteri akan lisis<sup>9</sup>

## Mekanisme resistensi campuran antibiotik ampisilin- sulbaktam

Resistensi yang terjadi disebabkan karena adanya hiperproduksi dari enzim betalaktamase. Secara genetik gen penghasil enzim betalaktamase diproduksi oleh gen berlokasi di kromosom dan plasmid. Pada *S. aureus* setidaknya ada tiga gen yang terlibat dalam pengaturan produksi enzim betalaktamase yaitu i. *bla I* gen yang berfungsi sebagai regulator, ii *bla RI* gen yang bertanggung jawab pada penghantaran sinyal dan iii. *bla R2* yang mengatur untuk meningkatkan fungsi represor<sup>8</sup>

Hal yang menyebabkan terjadinya resistensi karena adanya produksi yang berlebih dari enzim betalaktamase. Beberapa peneliti menyatakan bahwa produksi yang berlebih ini disebabkan adanya gangguan pada gen yang meregulasi produksi enzim betalaktamase. Salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Bennet dan Chpora<sup>9</sup> yang menyatakan adanya perubahan daerah pengikatan yang memiliki motif Phe- X-Ser-X- Lys pada *bla RI* dimana Lys- 538 berubah menjadi Asp sedangkan Tomayko, Zschek, Sing dan Murray<sup>12</sup> menemukan Gly- 124 berubah menjadi Asp menyebabkan perubahan fungsi *bla RI* sebagai penghantaran sinyal, sedangkan Satari<sup>1</sup> menemukan adanya perubahan Ser -106 menjadi Cys menyebabkan gangguan sinyal pada *blaRI* . Hiperproduksi dapat pula terjadi karena adanya gangguan pada *blaI* yang merubah sifat induksi menjadi konstitutif pada produksi enzim betalaktamase . Hal ini terjadi karena hilangnya 22-23 asam amino<sup>10</sup>.

Resistensi terhadap ampisilin- sulbaktam ini ternyata dapat menyebabkan *S. aureus* menjadi MRSA , hal ini diduga karena adanya delesi *blaI* yang berfusi dengan gen pembentuk PBP2 hingga menjadi PBP2a (gen *mec*) yang tidak dikenali oleh antibiotik betalaktam<sup>.9</sup>

Berdasarkan penentuan KHM ( konsentrasi hambat minimal) ditemukan adanya peningkatan KHM ampisilin -sulbaktam. Menurut Fernandes dan Ackerman<sup>(10)</sup> KHM ampisilin sulbaktam terhadap *S. aureus* yaitu 32ug/ ml. Pada yang resisten ampisilin sulbaktam KHM mencapai 256 ug/ml. Peningkatan nilai KHM ini disebabkan adanya hiperproduksi enzim betalaktamase . Dalam keadaan ini maka jumlah sulbaktam yang diperlukan sangat banyak, karena setiap satu molekul sulbaktam akan menyerang satu molekul enzim betalaktamase, hingga konsentrasi antibiotik yang diperlukan menjadi lebih besar.<sup>11)</sup>

### Kesimpulan:

Pada pemakaian antibiotik haruslah sesuai dengan aturan yang telah ditentukan. Salah satunya adalah pemakaian antibiotik betalaktam yang dicampurkan dengan betalaktamase inhibitor. Efek pemakaian yang tidak mengikuti kaidah akan menimbulkan efek samping yang lebih kompleks

yaitu dengan terbentuknya bakteri yang multi resisten terhadap banyak antibiotik hingga menimbulkan pengobatan yang lebih sukar dan biaya yang mahal

**Daftar Pustaka.**

1. Satari MH .Resistensi ampicilin sulbaktam 2002 ( tidak dipublikasikan)
2. Achadiat CM, Wiknyosastro GHJ. Profilaksis antibiotic untuk seksio sesaria darurat, Medika J. Kedokteran dan Farmasi 1998
3. Warsa VC, santoso AV dan Rachim A. Suicidal concept betalactamase inhibitor . Simposium Perkembangan baru dalam Resistensi bakteri. FK UI , Jakarta 1998
- 4 .Shimada K. Clinical evaluation of sulbactam in Japan. Diag. Microbial. Infect. Diseases ,1999 ; 2;171-4
5. Wiedemann B, Peter M. induction of betalactamase in Gram, negative bacteria. . Diag . microbial and Infect Diseases 1998 ; 12;131-7
6. Campoli DM and Borgen RN. Sulbactam –Ampicilin: A review of antibacterial activity. Drug information service, ADIS Press Limited 1999 ; 578-81
7. Bush K and Neu HC. A sulfone B- lactam compound which act as betalactamase inhibitor. J. of antibiotic 2001 ;31 1238-44
8. Willima JD Betalactamase inhibitor and in vitro activity of sulbactam. Pacific congress on chemotherapy 1997.
9. Rowland MH and Skykes T. the betalactamase of Staphylococcus aureus, London , Academic Press , 1998 ; 33-81
10. Lewis RA, Curnock SP, Dyke KGH . proteolytic cleavage of repressor of betalactamase, FEUS Microbiology Letter, 2000; 198-206
11. Lees L, Melson JA , Kneusch AK. Sulbactam plus ampicilin . Review of infectious Dseases, Nov-dec 2001 ;18(5): 3079-90
12. Tomaylo L, Zschek MN, Sing AG and Murray et. Sequence analysis of be5talactamase repressor from S. aureus. J . AAC, Oct .1997 ; 10: 2265-9

