

## ***Multidrug Resistance (MDR) Bakteri Terhadap Antibiotik***

Mieke Hemiawati Satari  
Bagian Oral Biologi /Mikrobiologi  
FKG Universitas Padjadjaran

### **Abstrak**

*Multidrug Resistance (MDR)* adalah suatu keadaan dimana bakteri resisten terhadap minimal tiga jenis antibiotik. MDR ini dapat disebabkan karena beberapa hal antara lain adalah pemakaian antibiotik yang tidak memenuhi kaidah yang telah ditentukan yaitu tepat dosis, tepat diagnostik dan tepat bakteri penyebab.

Secara molekuler MDR ini dapat disebabkan karena adanya mutasi pada protein sisi aktif reseptor yang mengenali antibiotik, terbentuknya mutasi pada sisi aktif, protein efluks dan terbentuknya plasmid yang mengkode gen resisten terhadap beberapa antibiotik.

Pada saat ini masalah paling utama dihadapi tentang resistensi bakteri ini adalah timbulnya bakteri MRSA yaitu *Staphylococcus aureus*, extended Betalactamase (ESBL) terutama pada bakteri Gram negatif dan pembentukan protein efluks baik pada bakteri Gram positif dan negatif.

**Kata kunci** : ESBL, MDR, MRSA, Protein efflux

## Pendahuluan

Antibiotik adalah sekelompok senyawa yang bekerja dengan cara menghambat pertumbuhan bakteri (bakteriostatik) atau menyebabkan kematian bakteri (bakterisidal). Antibiotik ini bekerja melalui 5 mekanisme utama yaitu menghambat : 1). Proses replikasi, 2). Proses transkripsi, 3). Proses translasi, 4). Sintesis peptidoglikan, 5). Sintesis asam tetrahidrofolat.<sup>1</sup>

Resistensi suatu bakteri dapat terjadi karena pemberian antibiotik yang tidak tepat dosis, tidak tepat diagnosis, tidak tepat bakteri penyebab. Bakteri ini memiliki daya pertahanan untuk menghindari dari antibiotik yaitu dengan melakukan mutasi pada sisi aktif maupun sisi pengikatan, membentuk protein trans membran yang dikenal sebagai protein efluks dan plasmid yang mengkode gen resisten terhadap antibiotik.<sup>1-3</sup>

*Multi Drug Resistance* atau MDR adalah suatu istilah bagi suatu bakteri yang resisten terhadap lebih dari 3 antibiotik. Untuk bakteri *Staphylococcus aureus* yang *multidrug resistance* dikenal sebagai MRSA (Metisilin Resistensi *S. aureus*) umumnya bakteri ini resisten terhadap antibiotik golongan betalaktam, kemudian dikenal juga Extended Betalactamase (ESBL) umumnya adalah bakteri Gram negatif.<sup>3</sup>

MRSA terbentuk karena adanya substitusi pada gen yang mengkode PBP2 berubah menjadi PBP2a sehingga reseptor sisi aktif bagi antibiotik betalaktam tersebut tidak dikenali lagi. Berdasarkan beberapa penelitian perubahan sisi aktif Serin menjadi asam amino lain dapat terjadi pada beberapa titik misalnya pada posisi 106 Serin berubah menjadi Glysin, Serin 70 berubah menjadi Alanin dan Serin 42 berubah menjadi Asparagin. Perubahan ini menyebabkan efek antibiotik menjadi tidak berefek.<sup>4</sup>

Extended betalactamase umumnya bakteri ini resisten terhadap antibiotik golongan betalaktam dan golongan Sephalosporin generasi 1 sampai generasi ke 3 biasanya

terjadi pada bakteri Gram negatif. Umumnya gen ini di kode di plasmid hingga mudah di transferkan dari satu bakteri ke bakteri lain. Pada saat ini terjadi peningkatan penyebaran resistensi ini baik di rumah sakit maupun lingkungan. Plasmid yang mengkode dikenal sebagai TEM ataupun SHV.<sup>5,6</sup>

Protein Effluks merupakan protein yang terlibat dalam pengusiran substrat yang toksis termasuk antibiotik yang relevan secara klinis dari dalam sel keluar sel. Protein ini ditemukan baik pada bakteri Gram positif maupun negatif. Protein effluks ini berupa pompa yang bersifat spesifik yang dapat menghambat masuknya senyawa yang memiliki kemiripan dengan struktur pompa tersebut. Pompa ini dihubungkan dengan fenomena MDR.<sup>7,8</sup>

## **MRSA**

MRSA adalah galur *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotik betalaktam, termasuk penisilin dan turunannya (Metisilin, Oxacilin, dicloxacilin, Nafcilin dan Sephalosporin). Metisilin adalah antibiotik golongan betalaktam dengan spectrum sempit. Metisilin ini mulai diperkenalkan tahun 1959 untuk menanggulangi *S. aureus* yang resisten terhadap bakteri Gram positif penghasil betalaktamase. Cara kerjanya sama dengan umumnya antibiotik betalaktam hanya Metisilin ini resisten terhadap enzim betalaktamase dan menghambat pembentukan akhir sintesis dinding sel bakteri peptidoglikan yang difasilitasi transpeptidase yang dikenal sebagai Penisilin Binding Protein (PBP). Antibiotik ini akan berikatan dengan PBP2 sehingga menghambat peptidoglikan dan akhirnya lisis. MRSA terjadi karena adanya perubahan PBP2 menjadi PBP2a yang di kode oleh gen *mecA* sehingga afinitas Metisilin ini

rendah yang menyebabkan bakteri tidak dapat berikatan dengan PBP2a hingga membentuk tahap akhir peptidoglikan tidak terganggu dan bakteri menjadi resisten.<sup>9</sup>

Saat ini MRSA dibagi menjadi 2 kelompok yaitu Healthcare Associated MRSA (HA-MRSA) dan Community Associated MRSA( CA- MRSA). HA MRSA yang kemudian oleh CDC didefinisikan sebagai infeksi MRSA pada individu yang pernah dirawat di rumah sakit atau menjalani operasi dalam 1 tahun terakhir, memiliki alat bantu medis dan berada dalam perawatan jangka panjang. HA- MRSA memiliki resisten yang sangat tinggi dan merupakan penyakit Nosokomial. CA- MRSA adalah MRSA yang terjadi dalam suatu komunitas yang disebabkan adanya perpindahan bakteri dari suatu individu yang sudah terkena MRSA ke individu yang sehat.<sup>1</sup>

### **Extended Betalactamase (ESBL)**

ESBL yaitu enzim betalaktamase dari kelas A, C dan D. Kelas A ini biasanya diekspresikan oleh bakteri Gram negatif yaitu TEM ditemukan di E.coli dan juga SHV ditemukan pada K pneumonia. Gen pembentuk TEM dan SHV banyak ditemukan pada elemen genetik yang mobile yaitu plasmid sehingga mudah di transfer dari suatu bakteri ke bakteri lain. Bakteri yang memiliki ESBL ini pun merupakan bakteri yang telah resisten terhadap golongan Sephalosporin generasi 1,2,3 yang disebabkan adanya mutasi pada sisi aktif dari enzim betalaktamase. Mutasi yang sering terjadi adalah adanya perubahan asam amino Serin menjadi Glisin pada posisi 238.

Kelas C betalaktamase diekspresikan terutama oleh Pseudomonas aeruginosa, Morganella morgani, E. aeruginosa. Kelas C ini mengekspresikan Amp C. Bakteri yang memiliki betalaktamase kelas C ini umumnya tidak efektif terhadap betalaktamase inhibitor seperti klavulanat, sulbaktam namun efektif terhadap sefepim. Bila bakteri ini

mengalami gangguan misalnya adanya mutasi pada OMPs maka akan menyebabkan terjadinya resistensi pada sefepim.

Kelas D betalaktamase ini memiliki sisi aktif Serin. Kelas D ini menghasilkan enzim betalaktamase yang disebut pula oxacillinase (OXA). Kelas D ini ditemukan pada *Pseudomonas* dan *Acinetobacter* spp. Oxacillinase sangat berefek terhadap Sephalosporin dimana enzim ini mampu menghidrolisis cincin Sephalosporin. ESBL terjadi karena adanya mutasi pada enzim Oxacillin. <sup>6,10,11</sup>

### **Protein Effluks <sup>7,8</sup>**

Protein Effluks adalah suatu protein transport zat melalui membran sel sehingga memungkinkan sifat protein yang bergerak bebas untuk menjalankan fungsinya sebagai perantara.

Protein efflux ini memiliki lima keluarga utama effluks transporter yaitu 1). Mayor Facilitator (MF), 2). Multidrug dan toxic efflux (MATE), 3). Resistance-Nodulation Division (RND), 4). Small Multidrug Resistance (SMR), 5). ATP binding site (ABC).

Famili MF. Disusun oleh 400 asam amino yang menembus membran dan beberapa asam aminonya menembus sitoplasma. Famili ini terbentuk diduga adanya duplikasi pada saat replikasi RND transporter. Disusun sekitar 1000 residu asam amino. RND ini menembus periplasma Famili ini terbentuk karena duplikasi replikasi.

SMR. Transporter ini jauh lebih kecil dibanding famili MF, RND. Disusun oleh 100 asam amino. SMR dikode oleh *emrE* dari *E. coli* yang merupakan multidrug transporter terhadap ethidium bromide dan antibiotik golongan aminoglikosida.

MATE. Disusun 450 asam amino. Resisten terhadap Zat warna, fluoroquinolon dan aminoglikosida.

ABC. Biasanya resisten terhadap obat-obatan kanker dan makrolida, banyak di ekspresikan oleh E.coli. Selain itu juga resisten terhadap zat warna, lipid dan steroid.

Gen-gen yang terlibat dalam pengendalian pompa efluks dikode baik di kromosom maupun di plasmid. Bakteri yang memiliki pompa efluks ini biasa resisten terhadap antibiotik dan bakteri bentuk mutan akan mengekspresikan protein-protein transporter ini dalam jumlah yang banyak yaitu terjadi overekspresi dari transporter. Peningkatan pompa efluks memungkinkan materi yang tidak diharapkan dipompa keluar sel bakteri sehingga bakteri tersebut menjadi resisten.

## **Kesimpulan**

Resistensi bakteri terhadap suatu antibiotik dapat disebabkan oleh beberapa hal yaitu terbentuknya MRSA, Extended betalactamase, Protein efflux. Perubahan ini bisa terjadi adalah karena adanya mutasi terutama pada sisi aktif dari masing-masing bentuk resistensi. Untuk menghindari terjadinya bentuk mutasi, maka seorang tenaga kesehatan harus benar-benar memberikan antibiotik terhadap penderita harus sesuai dengan kaidah yang telah ditentukan.

## **Daftar Pustaka**

1. Lamont RJ, Burne RA, Lantz MS, Leblanc DJ. Oral Microbiology and Immunology. ASM Press Washington, 2006.p 415-9.
2. Prescott LM, Harley JP, Klein DA. Microbiology 5<sup>th</sup> ed. Mc Graw Hill Asia Ed, 2003.p 805-25.

3. Fuda CCS, Fisher JF, Mobasherry A. Betalactam resistance S. aureus the adaptive resistance plasmid genome. *Cellular and Molecular life Sciences*, 2005; p 215-9
4. Satari MH. Fenomena Molekuler Enzim betalaktamase S. aureus resisten ampisilin sulbaktam. Desertasi, Universitas Padjadjaran, 2002; 48- 56.
5. Borges MI, Mc Keegan KS, Walmsley AR. Structure and function of efflux pump that counter resistance to drugs. *J Biochem* 378, 2003; 313-38
6. Russell AD, Chopra I. *Pharmacodynamic of Cefepime Antibacterial and Resistance*, Ellis Horwood Limited. 1999;146-182
7. Recio JF, Walas F, Federici L, Pratap JV. A model of a transmembran drug efflux pump from Gram negatif. *J Antimicrob Agents and Chemother.* 2008;47(4); 139-44
8. Poole K. Multidrug Efflux Pump and Antimicrobial Resistance in Pseudomonas. *J. Antimicrob Agents and Chemother.* 2005;23(5); 89-94
9. Kenney TK, Sharma VK, Craig WA, Archer CT. Transcription of gene mediating methicillin resistance in S aureus is coregulation Antimicrobial Agents but not conducted by mecA and betalactamase regulator. *J Bacteriol.* 2001;183:2306-2316
10. Huang V, Rybak JM. Pharmacodynamics of Cefepime and combination with various Antimicrobial against MRSA, *J Chem*, 2005;43; 302-8
11. Jacoby A Price M. The New Beta-Lactamses. *N Engl j Med.* 2005;352; 380-91