

Mekanisme Resistensi *Acinetobacter baumannii* terhadap Antibiotik Golongan Karbapenem

Ade Dharmawan, Nicolas Layanto

Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana
Alamat korespondensi: ade.dharmawan@ukrida.ac.id

Abstrak

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) merupakan salah satu spesies *Acinetobacter* tersering diisolasi dari manusia, dan lebih sering dijumpai pada infeksi nosokomial dibandingkan dengan infeksi di komunitas. Eksistensi bakteri ini di lingkungan terkait dengan keragaman reservoir, kemampuan memperoleh gen pembawa sifat resisten antimikroba, dan sifat resisten terhadap pengeringan. Infeksi disebabkan strain *A. baumannii* yang resisten terhadap banyak antibiotik tidak mudah dikendalikan dan menjadi permasalahan di berbagai negara. Karbapenem merupakan antibiotik utama yang dipakai untuk mengobati pasien infeksi oleh *Acinetobacter* sehingga menyebabkan peningkatan resistensi bakteri ini terhadap karbapenem. Mekanisme kerja karbapenem yaitu dengan menghambat polimerisasi dan perlekatan peptidoglikan pada dinding sel. Kurangnya penetrasi obat (mutasi porin dan *efflux pumps*) dan atau *carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase enzymes* seperti OXA carbapenamases dan metalo-beta-laktamase (MBL) memperantarai terjadinya resistensi karbapenem.

Kata kunci : karbapenem, resistensi antibiotik, *Acinetobacter baumannii*.

Mechanism of Acinetobacter baumannii Resistance against Carbapenem Class Antibiotics

Abstract

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) is the most frequent species of *Acinetobacter* isolated from humans. *A. baumannii* is more commonly found in nosocomial infection than it is in community acquired infection. *A. baumannii*'s existence in environments is associated with the diversity of its reservoirs, its capacity to accumulate genes of antimicrobial resistance, and its resistance to desiccation. Infection by Multidrug resistant (MDR) strains of *A. baumannii* is not easy to manage and has become a problem in many countries. Carbapenem is the main antibiotic used to treat patients infected with *Acinetobacter*, causing its increased resistance to carbapenem. The mechanism of action of carbapenem is to inhibit the polymerization and peptidoglycan attachment to cell walls. Lack of drug penetration (porin mutations and *efflux pumps*) or carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase enzymes such as OXA carbapenamases and metalo-beta-lactamase (MBL) mediates carbapenem resistance.

Keywords: carbapenem, antibiotic resistance, *Acinetobacter baumannii*

Pendahuluan

Acinetobacter merupakan salah satu bakteri patogen utama yang banyak ditemukan di seluruh dunia. Di Indonesia, kasus infeksi *Acinetobacter* sebesar 25,8%.¹ *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) merupakan basil gram-negatif, pleomorfik berbentuk batang pendek agak bulat (kokobasilus), bersifat aerob dan sering dapat diisolasi dari lingkungan rumah sakit dan dari penderita rawat inap di rumah sakit.² *A. baumannii* banyak ditemukan sebagai bakteri penyebab infeksi nosokomial pada saluran kemih, infeksi luka operasi, infeksi pembuluh darah, *Ventilator-Associated Pneumonia* (VAP) dan meningitis khususnya pasien dengan sistem imun yang rendah pada unit perawatan intensif (*Intensive Care Unit/ICU*).²

Antibiotik sering digunakan terkait dengan banyaknya kejadian infeksi bakteri. Antibiotik juga digunakan sebagai profilaksis untuk mencegah atau membatasi infeksi terutama pada pasien yang berisiko. Maka, penggunaan antibiotik secara rasional menjadi hal penting yang perlu diperhatikan.³ Pada penelitian di rumah sakit di wilayah Asia dan Timur Tengah, ditemukan infeksi terbanyak disebabkan oleh *Multi Drug Resistant A. baumannii*.⁴

Menurut laporan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), resistensi *A. baumannii* terhadap karbapenem meningkat dari 9% pada tahun 1995 menjadi 40% pada tahun 2004.⁵ Penelitian di ICU RSUP Sanglah Denpasar didapatkan infeksi yang disebabkan *A. baumannii* sebesar 18%. Dari delapan isolat yang diuji dalam penelitian tersebut, didapatkan resisten terhadap meropenem.⁶ Karbapenem merupakan antibiotik utama yang dipakai untuk mengobati pasien infeksi oleh *Acinetobacter* sehingga menyebabkan banyak terjadi resistensi terhadap karbapenem.² Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat mempercepat fenomena alami resistensi. Pengendalian infeksi yang tidak baik, dapat meningkatkan penyebaran mikroorganisme yang sudah resisten.²

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter spp. bersifat non-motil, non-*fastidious*, katalase positif, oksidase negatif, dan tidak memfermentasi glukosa.⁷ Genus *Acinetobacter* cenderung tumbuh

dengan baik pada media rutin, seperti agar darah domba pada suhu 37°C. Koloninya sebesar 1 hingga 2 mm, berkubah, berlendir, dan tidak berpigmen. Morfologi *Acinetobacter* variabel, biasanya berbentuk batang selama pertumbuhan yang cepat tetapi berbentuk kokobasil selama fase diam.⁸ Kemampuan menyerap zat warna kristal ungu pada pewarnaan gram bervariasi; karenanya, organisme ini terkadang salah diklasifikasikan sebagai kokus gram positif.⁸ Di antara spesies *Acinetobacter*, *A. baumannii* yang paling penting dalam infeksi nosokomial di dunia. Bakteri ini merupakan patogen yang bertanggung jawab pada infeksi oportunistik kulit, aliran darah, traktus urinarius dan jaringan lunak.⁷ Kebanyakan infeksi *A. baumannii* terjadi pada pasien kritis di ICU, angka kejadiannya mencapai 20% di seluruh dunia.⁷

Beberapa faktor virulensi yang sudah diketahui melalui analisis fenotipik dan genomik, meliputi *outer membrane porin*, fosfolipase, protease, lipopolisakarida (LPS), kapsul polisakarida, sistem sekresi protein, dan *iron-chelating system*.⁹ Banyak laporan menunjukkan *A. baumannii* dapat dengan cepat resisten terhadap antibiotik dan menjadi *multidrug-resistant* (MDR).⁷ WHO menyatakan *A. baumannii* merupakan salah satu organisme ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterobacter spp.*) yang dapat menghindari dari efek obat antimikroba.⁷

Epidemiologi

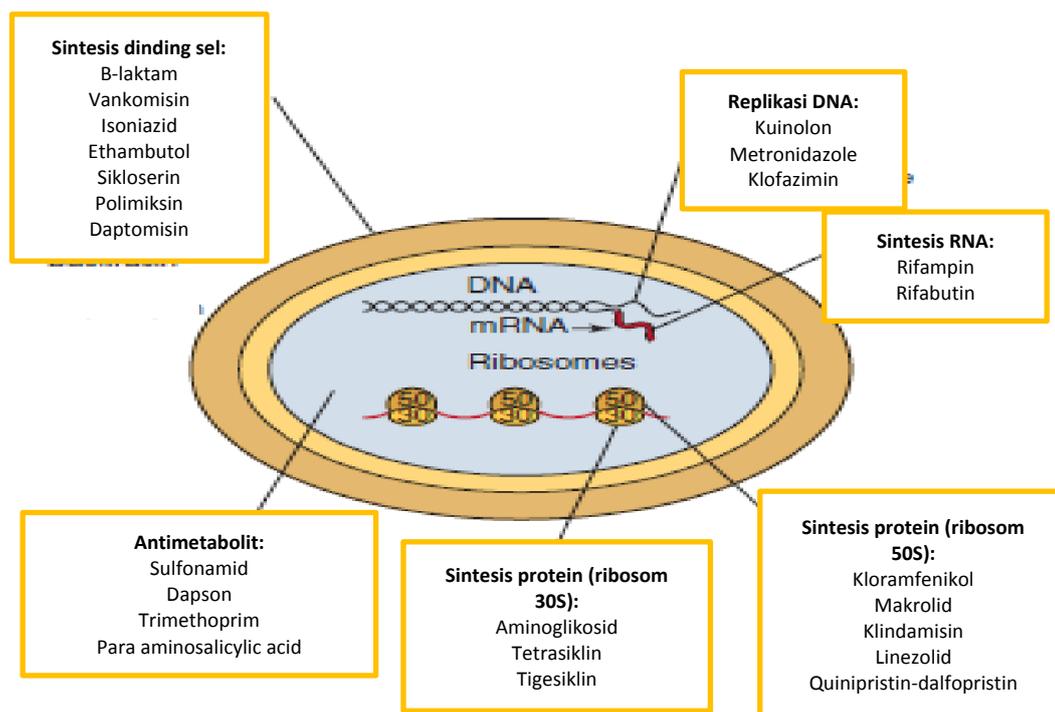
Acinetobacter seringkali ditemukan pada penderita yang sedang dirawat di ICU, terutama penderita yang mendapatkan perawatan intubasi dan yang memerlukan banyak intervensi pada pembuluh darah atau perlengkapan monitoring, alat pembedahan atau kateter saluran urinarius. Jarang infeksi *Acinetobacter* didapat pada penderita yang sudah dirawat di ruangan perawatan. Di rumah sakit, bakteri dapat terkumpul dalam larutan pembersih dan mampu bertahan hidup selama beberapa minggu pada perlengkapan medik dan kulit manusia. Berbagai faktor yang mempengaruhi pembentukan koloni bakteri atau terjadinya infeksi dengan spesies

Acinetobacter yang sudah kebal terhadap banyak obat, antara lain adalah masa rawat inap yang lebih lama di rumah sakit, terjadinya kontaminasi di ICU, penggunaan alat pernapasan mekanik (ventilator), paparan dengan agen antimikrobia, akibat pembedahan, tindakan yang invasif, dan adanya penyakit berat yang tidak diketahui (*underlying disease*). Telah terjadinya pencemaran lingkungan yang luas dapat dibuktikan dengan ditemukannya bakteri *Acinetobacter* pada alat-alat perawatan pernapasan, perlengkapan perawatan luka, alat pengatur kelembaban, dan alat-alat lain untuk merawat penderita.²

Mekanisme Kerja Antibiotik pada Sel Bakteri

Antibiotik mempunyai peran vital pada pengobatan penyakit infeksi sejak

ditemukannya penisilin pada era tahun 1920an.¹⁰ Sejak itu, ratusan antibiotik telah diproduksi dan disintesis untuk penggunaan klinik. Banyaknya jumlah serta variasi antibiotik yang ada pada saat ini memberi kesempatan yang lebih luas kepada para klinisi di dalam pemakaiannya. Namun perkembangan ini juga membuat para klinisi sulit untuk menentukan pengobatan penyakit infeksi. Untuk mengatasi hal ini terlebih dahulu perlu diketahui mekanisme kerja obat-obat antimikroba terhadap sel bakteri penyebab infeksi. Secara umum mekanisme kerja antibiotik pada sel bakteri dapat terjadi melalui beberapa cara yaitu menghambat sintesis dinding sel bakteri, menghambat fungsi membran plasma, menghambat sintesis asam nukleat, menghambat sintesis protein melalui penghambatan pada tahap translasi dan transkripsi material genetik, dan menghambat metabolisme folat.¹⁰



Gambar 1. Mekanisme Kerja Antibiotik pada Bakteri¹¹

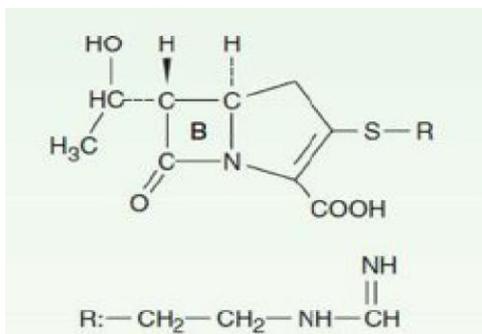
Semua antibiotik golongan β -laktam termasuk golongan karbapenem bersifat inhibitor selektif terhadap sintesis dinding sel bakteri, sehingga bersifat aktif pada bakteri yang dalam fase pertumbuhan. Tahap awal kerja antibiotik ini dimulai dari pengikatan

obat pada reseptor sel bakteri, yaitu pada protein pengikat penisilin (*Penicillin-binding proteins/PBPs*). Setelah obat melekat pada satu atau lebih reseptor, maka reaksi transpeptidasi akan dihambat dan selanjutnya sintesis peptidoglikan akan dihambat. Tahap

berikutnya adalah inaktivasi serta hilangnya inhibitor enzim-enzim autolitik pada dinding sel. Akibatnya, aktivasi enzim-enzim litik yang akan menyebabkan lisis bakteri.¹⁴ Antibiotik lain seperti basitrasin, teikoplanin, vankomisin, ristosetin dan novobiosin menghambat tahap awal pada sintesis peptidoglikan. Karena tahap awal dari sintesis berlangsung pada membran sitoplasma, maka agar menjadi efektif, antibiotik ini harus penetrasi melalui membran. Resistensi terhadap penisilin disebabkan oleh pembentukan enzim yang merusak penisilin, yaitu enzim β -laktamase.¹² Enzim ini akan menyebabkan terbukanya cincin β -laktam pada penisilin dan sefalosporin sehingga merusak aktivitas antimikroba.¹²

Antibiotik beta-laktam terdiri dari berbagai golongan obat yang mempunyai struktur cincin beta-laktam, yaitu penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, dan inhibitor beta-laktamase. Obat-obat antibiotik beta-laktam umumnya bersifat bakterisid, dan sebagian besar efektif terhadap organisme Gram positif dan negatif.¹³ Antibiotik betalaktam mengganggu sintesis dinding sel bakteri, dengan menghambat langkah terakhir dalam sintesis peptidoglikan, yaitu heteropolimer yang memberikan stabilitas mekanik pada dinding sel bakteri.¹³ Antibiotik golongan β -laktam bersifat inhibitor selektif terhadap sintesis dinding sel bakteri dengan demikian aktif pada bakteri yang dalam fase pertumbuhan.¹⁴

Karbapenem merupakan antibiotik lini ketiga yang mempunyai aktivitas antibiotik yang lebih luas daripada sebagian besar betalaktam lainnya. Antibiotik yang termasuk karbapenem adalah imipenem, meropenem dan doripenem. Spektrum aktivitasnya yaitu



Gambar 2. Struktur Kimia Karbapenem¹⁵

menghambat sebagian besar gram positif, gram negatif, dan anaerob. Ketiganya sangat tahan terhadap betalaktamase. Karbapenem memiliki efek samping, yang paling sering adalah mual dan muntah, dan kejang pada dosis tinggi yang diberi pada pasien dengan lesi susunan saraf pusat (SSP) atau insufisiensi ginjal.¹³ Meropenem dan doripenem mempunyai efikasi serupa imipenem, tetapi lebih jarang menyebabkan kejang.¹³

Mekanisme Resistensi *A. baumannii* terhadap Karbapenem

A. Baumannii sudah menjadi salah satu patogen di layanan kesehatan yang banyak memiliki kemampuan untuk menjadi resisten terhadap antimikroba. Beberapa strain sangat resisten terhadap antibiotik yang banyak digunakan di klinik. *A. baumannii* memiliki beberapa mekanisme resistensi terhadap antibiotik, diantaranya adalah β -laktamase, *aminoglycoside-modifying enzyme*, pompa efluks, defek permeabilitas dan modifikasi lokasi target.⁷ Akumulasi beberapa mekanisme resistensi menyebabkan pilihan antibiotik menjadi terbatas.⁷

Karbapenem (imipenem, meropenem dan doripenem) secara umum digunakan untuk terapi infeksi yang disebabkan *A. baumannii*, karena aktivitasnya yang efektif dan aman.⁷ Namun, penurunan kepekaan *A. baumannii* terhadap karbapenem memaksa klinisi dan peneliti untuk mencari alternatif terapi.⁷ Beberapa mekanisme resistensi *A. baumannii* yang sudah diketahui meliputi adanya enzim yang mendegradasi obat (beta-laktamase), modifikasi target, *multidrug efflux pumps*, dan defek permeabilitas.¹³

Karbapenemase adalah β -laktamase dengan kapasitas hidrolitik serbaguna. Mereka memiliki kemampuan untuk menghidrolisis penisilin, sefalosporin, monobaktam, dan karbapenem. Bakteri yang menghasilkan β -laktamase ini dapat menyebabkan infeksi serius di mana aktivitas karbapenemase menjadikan banyak β -laktam menjadi tidak efektif. Karbapenemase adalah anggota dari kelas molekul A, B, dan D β -laktamase. Enzim kelas A dan D memiliki mekanisme hidrolitik berbasis serin, sedangkan enzim kelas B adalah metallo- β -laktamase yang mengandung *zinc* di tempat aktif.¹⁶ Enzim kelas D karbapenemase terdiri dari OXA-tipe β -

laktamase yang sering terdeteksi di *Acinetobacter baumannii*.¹⁶

Karbapenem sering digunakan untuk mengobati infeksi bakteri multi resisten, salah satunya yang disebabkan oleh *Acinetobacter*. Hampir setengahnya yang dilaporkan pada CDC *National Healthcare Safety Network* pada tahun 2014 merupakan karbapenem resisten. Infeksi oleh *A. baumannii* resisten karbapenem dikaitkan dengan angka kematian yang tinggi, yaitu sebesar 52%.¹⁷

OXA β -laktamase mewakili salah satu keluarga *plasmid encoded β -lactamase* yang paling lazim pada akhir 1970-an dan awal 1980-an.¹⁶ Ketika kelas molekul D OXA β -laktamase ditempatkan secara terpisah dari kelas molekul *serine β -lactamases* lainnya, mereka terutama telah diidentifikasi di Enterobacteriaceae dan *P. aeruginosa* dan secara fungsional digambarkan sebagai penisilinase yang mampu menghidrolisis oxacillin dan cloxacillin.¹⁶ Umumnya kurang terhambat oleh asam klavulanat dan EDTA dan dikenal memiliki sejumlah besar variabilitas dalam urutan asam amino.¹⁶

OXA β -laktamase pertama dengan aktivitas karbapenemase pertama kali dijelaskan oleh Paton dkk. pada tahun 1993.¹⁶ Enzim dimurnikan dari strain *A. baumannii* yang resisten terhadap berbagai obat yang diisolasi pada tahun 1985 dari seorang pasien di Edinburgh, Skotlandia.¹⁶ Karakterisasi biokimia mengungkapkan β -laktamase dengan pH isoelektrik (pI) nilai 6,65 yang berarti susah dihambat oleh asam klavulanat dan EDTA.¹⁶ Enzim tersebut terdapat di ARI-1 (*Acinetobacter resistant to imipenem*). Susunan dari Enzim ARI-1 mengungkapkan bahwa itu milik kelas OXA D *family* dari β -laktamase, dan kemudian diganti namanya menjadi OXA-23.¹⁶ OXA-23 mewakili bagian baru dari keluarga OXA, dengan identitas asam amino tertinggi sampai pada OXA-5 dan OXA-10 sebesar 36%.¹⁶

Hidrolisis karbapenem oleh kelas D *family* oxacillinase lemah, tetapi Heritier dkk. menunjukkan bahwa plasmid enzim OXA-23 dan OXA-58 yang disandikan berkontribusi resistensi karbapenem pada *A. baumannii*.¹⁵ Resistensi *A. baumannii* terhadap karbapenem diperantai akibat kurangnya penetrasi obat (mutasi porin dan *efflux pumps*) dan atau *carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase enzymes* seperti OXA carbapenamases dan metallo-beta-laktamase (MBL).^{18,19}

Penutup

A. baumannii merupakan salah satu penyebab infeksi nosokomial pada saluran kemih, infeksi luka operasi, infeksi pembuluh darah, VAP dan pasien dengan sistem imun rendah yang berada di ICU. Antibiotik utama yang dipakai untuk mengobati pasien infeksi *A. baumannii* adalah karbapenem. Oleh karena itu *A. baumannii* mengalami resistensi terhadap karbapenem. Mekanisme kerja karbapenem yaitu dengan menghambat polimerisasi dan perlekatan peptidoglikan pada dinding sel. Resistensi *A. baumannii* diakibatkan kurangnya penetrasi obat (mutasi porin dan *efflux pumps*) dan atau *carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase enzymes* seperti OXA carbapenamases dan metallo-beta-laktamase (MBL) yang memperantarai terjadinya resistensi karbapenem.

Daftar Pustaka

1. Moehario LK, Tjoa E, Kiranasari A, Ningsih I, Rosana Y, Kurniawati A. Trends in antimicrobial susceptibility of gram-negative bacteria isolated from blood in Jakarta from 2002 to 2008. *J Infect Dev Ctries* 2009;3(11):838-43.
2. Soekiman S. Infeksi nosokomial di rumah sakit. Jakarta: CV sagung seto; 2016: h. 26-38.
3. Mandal B, Wilkins E, Dunbar E, Mayon R. Lecture notes: penyakit infeksi. Ed.6. Jakarta: Erlangga; 2008. h.15-24
4. Sieniawski K, Kaczka K, Gaqis L, Pomorski L. *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections. *Polish J of surgery*.2013;85(9):483-90.
5. Kraniotaki E, Manganelli R, Platsouka E, Grossato A, Paniara O, Palù G. Molecular investigation of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, with characterisation of class 1 integrons. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Sep;28(3):193-9.
6. Hamdiyati R, Pinatih KJP, Fatmawati NND. Pola mikroba pasien yang dirawat di *Intensive Care Unit (ICU)* serta kepekaannya terhadap antibiotik di RSUP Sanglah Denpasar Bali Agustus-Oktober 2013. *E-Jurnal Medika*. 2016 Apr;5(4):. <http://ojs.unud.ac.id/index.php/eum>

7. Lee C-R, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, Cha C-J, Jeong BC and Lee SH. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:55.
8. Alsan M, Komplas M. *Acinetobacter baumannii*: An emerging and important pathogen. *J Clin Outcomes Manag.* 2010 Aug;17(8): 363–9.
9. Lin, M. F., and Lan, C. Y. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: from bench to bedside. *World J. Clin. Cases.* 2014;2:787–814.
10. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick, & Adelberg's. *Medical microbiology* 26st ed, Prentice Hall International Inc; 2013: h.249-51.
11. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Manual of clinical microbiology.* Ch:13. 9th ed. 2016: h. 163
12. Sudigdoadi S. Mekanisme timbulnya resistensi antibiotik pada infeksi bakteri. *Bagian Mikrobiologi: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran;* 2015: h. 2-5.
13. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman umum penggunaan antibiotik. dalam peraturan menteri kesehatan Republik Indonesia nomor 2406/MENKES/PER/XII/2011.
14. Rahman V, Anggraini D, Fauziah D. Pola resistensi *Acinetobacter baumannii* yang diisolasi di intensive care unit (ICU) RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Periode 1 Januari hingga 31 Desember 2014. *Riau: Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Kedokteran (JOM FK).* 2015; 2(2):1-8
15. Katzung BG, Trevor AJ. *Basic and clinical pharmacology* 13th ed. Chapter 43. 2015: p. 1128
16. Queenan AM, Bush K. *Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases.* New Jersey: *Clinical Microbiology Reviews.* 2008; 440–58.
17. Bulens SN, Yi SH, Walters MS, et al. Carbapenems Nonsusceptible *Acinetobacter baumannii*, 8 US Metropolitan Areas, 2012-2015. *Emerging Infectious Diseases.* www.cdc.gov/eid. 2018;24(4)
18. Mayasari E, Siregar C. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* isolated from clinical specimens in Adam Malik Hospital. *Padang: MKA.* 2014;37(1):1-7
19. Rasyid R, Suharti N. Deteksi dan identifikasi enzim metallo-beta lactamase (MBL) pada bakteri patogen yang resisten terhadap antibiotika karbapenem. *Laporan Penelitian DIPA FK UNAND. Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.* 2012