

POLA KEPEKAAN *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* TERHADAP ANTIBIOTIKA DI RSUP SANGLAH PADA AGUSTUS 2013 - OKTOBER 2013

I Kadek Jaya Santika¹, Komang Januartha Putra Pinatih², Ni Nengah Dwi Fatmawati²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Bagian/SMF Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RS Sanglah

ABSTRAK

Staphylococcus aureus merupakan bakteri gram positif yang dapat menyebabkan beragam penyakit mulai dari yang ringan seperti infeksi kulit hingga penyakit yang dapat membahayakan nyawa seperti pneumonia, meningitis dan *toxic shock syndrome*. Kemampuan adaptasi *S. aureus* terhadap antibiotika menimbulkan peningkatan resistensi antibiotika oleh *S. aureus*. Pada masa kini, prevalensi *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) cenderung meningkat tidak hanya di lingkungan rumah sakit, yang disebut *hospital-associated* MRSA (HA-MRSA), tetapi juga di komunitas, yang disebut dengan *community-acquired* MRSA (CA-MRSA). Uji kepekaan isolat MRSA terhadap antibiotika dibutuhkan untuk menyediakan suatu pola kepekaan yang dapat digunakan sebagai referensi dalam pemilihan antibiotika yang lebih rasional. Penelitian ini menggunakan metode potong lintang dimana sampel penelitian adalah isolat MRSA yang diidentifikasi dengan Vitek 2 (Biomérieux) di Laboratorium Instalasi Mikrobiologi Klinik RSUP Sanglah. Dari 41 isolat *S. aureus* yang terisolasi pada periode Agustus hingga Oktober 2013, terdapat 6 sampel (14,6%) yang merupakan MRSA. MRSA terisolasi lebih sensitif terhadap antibiotika *quinupristin/dalfopristin*, *linezolid*, *vancomycin*, *tigecycline* dan *nitrofurantoin*, namun resisten terhadap antibiotika *penicillin*, *cephalosporin* dan *carbapenems*. Penelitian seperti ini penting untuk dilaksanakan secara berkelanjutan di masa yang akan datang dengan sampel dan metode identifikasi MRSA yang lebih baik seperti *latex agglutination test* atau dengan *Polymerase Chain Reaction (PCR)*.

Kata kunci: MRSA, uji kepekaan, pola kepekaan

SUSCEPTIBILITY PATTERN OF *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* TO ANTIBIOTICS AT RSUP SANGLAH FROM AUGUST 2013 TO OCTOBER 2013

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is a gram positive bacterium which may cause multiple diseases with wide spectrum from mild diseases like skin infection to severe diseases which may be life-threatening like pneumonia, meningitis and *toxic shock syndrome*. The adaptability of *S. aureus* to antibiotics increase the prevalence of *S. aureus* that are resistant to antibiotics. Nowadays, *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) prevalence tends to increase not only in hospital setting, which is known as *hospital-associated* MRSA (HA-MRSA), but also in the community setting, also known as *community-acquired* MRSA (CA-MRSA). Antimicrobial susceptibility testing of MRSA is needed to provide the susceptibility pattern which can be used as a guideline to choose the rational antibiotics against MRSA. This research was a cross-sectional study where the samples were MRSA isolates, which were identified by Vitek 2 (Biomérieux) in Clinical Microbiology Laboratory of Sanglah Hospital. From 41 *S. aureus* isolated from August to October 2013, there were 6 samples or 14.6% identified as MRSA. MRSA showed more susceptible to quinupristin/dalfopristin, linezolid, vancomycin, tigecycline and nitrofurantoin. However, it was less susceptible to penicillin, cephalosporin and carbapenems. This kind of research is important to be performed continuously in the future with better sample and detection method such as *latex agglutination test* or *Polymerase Chain Reaction (PCR)*.

Keywords: *MRSA, susceptibility test, susceptibility pattern*

PENDAHULUAN

Staphylococcus aureus merupakan bakteri gram positif yang memiliki bentuk bulat bergerombol menyerupai buah anggur (*staphylococcus*) dan koloni keemasan (*aureus*). Bakteri ini hidup secara komensal pada sekitar 25 hingga 50 persen orang sehat dan lebih tinggi tingkat kolonisasinya pada pasien pengidap penyakit diabetes, HIV dan pasien yang rutin melakukan cuci darah.¹ *S. aureus* dapat menyebabkan beragam penyakit mulai dari yang ringan seperti infeksi kulit hingga penyakit yang dapat membahayakan nyawa seperti pneumonia, meningitis dan *toxic shock syndrome*.

Antibiotika beta-laktam yang telah lama digunakan dalam mengobati infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* kini kurang efektif lagi mengingat adanya kemampuan adaptasi *S. aureus* terhadap antibiotika beta-laktam sehingga kepekaan *S. aureus* terhadap antibiotika jenis ini berkurang. Hal ini menimbulkan peningkatan resistensi antibiotika oleh *S. aureus*.

Resistensi terhadap antibiotika dipicu banyak faktor terutama oleh penggunaan antibiotika yang tidak sesuai dengan indikasi. Hal tersebut dikarenakan oleh penjualan antibiotika secara bebas tanpa kontrol langsung dari pemerintah dalam hal peredarannya sehingga orang umum dapat dengan bebas membeli antibiotika secara sembarangan tanpa resep dan tanpa memperhatikan indikasi pengobatan dari antibiotika tersebut.²

Resistensi *S. aureus* dimulai ketika berkembangnya resistensi terhadap *methicillin* yang telah menyebabkan wabah infeksi antar rumah sakit pada tahun 1970an yang menyebabkan dibutuhkannya perhatian yang lebih mendalam terhadap infeksi yang didapat di rumah sakit.³ *Methicillin-Resistant*

Staphylococcus aureus (MRSA) tersebut kini telah menjadi kausa infeksi pada kelompok beresiko di lingkungan rumah sakit yang disebut dengan *hospital-associated MRSA* (HA-MRSA) maupun kelompok tanpa resiko di lingkungan masyarakat yang disebut dengan *community-acquired MRSA* (CA-MRSA). Dalam hal resistensi atau kepekaan terhadap antibiotika, HA-MRSA secara umum lebih resisten terhadap antibiotika jika dibandingkan dengan CA-MRSA.⁴ Proporsi HA-MRSA yang resisten terhadap *clindamycin* lebih tinggi dibandingkan dengan CA-MRSA. Pada tahun 1996, telah teridentifikasi pula MRSA yang resisten terhadap antibiotika golongan *vancomycin* yang disebut dengan *vancomycin resistant S. aureus* (VRSA).

Perkembangan resistensi oleh *S. aureus* menimbulkan suatu peringatan bagi kalangan medis untuk mulai lebih peduli dan berhati-hati dalam hal pemilihan antibiotika yang sesuai. Pada daerah-daerah yang tidak memiliki pusat penelitian yang dapat melaksanakan kultur bakteri, cukup sulit bagi dokter menentukan pengobatan antibiotika yang tepat apabila menemukan kasus MRSA. Uji kepekaan isolat MRSA terhadap antibiotika di suatu rumah sakit dapat digunakan sebagai referensi untuk pemilihan antibiotika yang lebih rasional.

RSUP Sanglah merupakan rumah sakit rujukan utama di Bali, sehingga pada penelitian ini RSUP Sanglah ditetapkan sebagai lokasi penelitian dan sumber informasi dalam rangka mengetahui pola kepekaan MRSA.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional laboratorik dengan rancangan potong lintang.

Penelitian dilaksanakan di Bagian/SMF Mikrobiologi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar dari bulan Agustus 2013 hingga Oktober 2013. Populasi penelitian yaitu semua spesimen yang datang ke Bagian/SMF Mikrobiologi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar dengan sampel penelitian yaitu isolat dari populasi di atas yang teridentifikasi sebagai *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* dengan Vitek 2 (Biomérieux).

Spesimen klinis yang diterima di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUP Sanglah dikultur terlebih dahulu pada agar darah domba dan diinkubasi pada suhu 37° C dalam jangka waktu 18-24 jam dalam suasana aerob. Selanjutnya, koloni tersangka *Staphylococcus* dites katalase dan koagulase untuk memastikan bahwa spesimen yang terkumpul mengandung bakteri *Staphylococcus* koagulase positif.

Setelah tes katalase dan koagulase selesai, dibuat suspensi dari hasil kultur berupa bakteri *Staphylococcus* koagulase positif dengan menggunakan larutan NaCl 0,45% hingga mencapai kekeruhan 0,5-0,6 Mc Farland.

Suspensi dimasukkan ke dalam Kaset GP Vitek 2 (Biomérieux) untuk identifikasi bakteri dan Kaset AST Vitek 2 (Biomérieux) untuk tes kepekaan antibiotika. Kaset GP Vitek 2 (Biomérieux) dan Kaset AST Vitek 2 (Biomérieux) tersebut kemudian dimasukkan ke alat Vitek 2 (Biomérieux) untuk diproses.

Untuk identifikasi apakah bakteri *Staphylococcus* koagulase positif tersebut merupakan MRSA atau bukan diperlukan waktu sekitar 5 jam, sementara untuk kepekaan antibiotika sekitar 8 jam.

Dari hasil alat Vitek 2 (Biomérieux), dapat diidentifikasi apakah bakteri tersebut merupakan *S. aureus* atau tidak dan selanjutnya dari

hasil tes kepekaan terhadap antibiotika *cefotaxim* dapat diidentifikasi apakah bakteri tersebut MRSA atau tidak. Berdasarkan hasil tes kepekaan bakteri terhadap beberapa antibiotika, dapat diidentifikasi kepekaan bakteri tersebut terhadap antibiotika yang dapat digolongkan menjadi sensitif (S), *intermediate* (I) atau resisten (R).⁵

HASIL

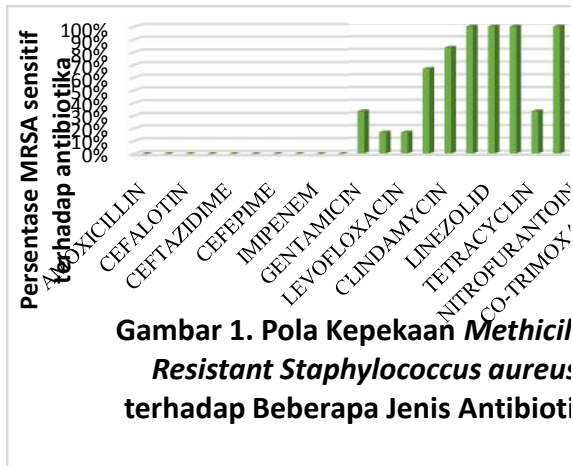
Dari 41 isolat *S. aureus* yang terisolasi di Bagian/SMF Mikrobiologi RSUP Sanglah dari bulan Agustus 2013 - Oktober 2013, terdapat 6 sampel yang terbukti merupakan *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).

Berdasarkan tes kepekaan yang dilakukan terhadap 6 isolat MRSA, diperoleh hasil yaitu 100% sensitif terhadap antibiotika *quinupristin/dalfopristin*, *linezolid*, *vancomycin*, *tigecycline* dan *nitrofurantoin*. Sebanyak 83% isolat sensitif terhadap *clindamycin* dan *trimethoprim-sulfamethoxazole* sedangkan terhadap *erythromycin* diperoleh hasil 67% sensitif. Grafik pola kepekaan terhadap beberapa jenis antibiotika dapat dilihat pada Gambar 1.

Apabila pola kepekaan didasarkan pada golongan antibiotika, maka dapat dilihat bahwa MRSA 100% resisten terhadap antibiotika golongan *penicillin*, *cephalosporin* dan *carbapenems* sehingga tidak dapat digunakan lagi dalam hal penanganan MRSA. Sementara itu, 100% isolat MRSA sensitif terhadap antibiotika golongan *glycopeptide*, *nitrofurantoin*, *streptogramin* dan *oxazolidinone* sehingga merupakan obat pilihan yang tepat digunakan untuk eradikasi MRSA.

DISKUSI

Pada penelitian ini diperoleh data bahwa dari 41 isolat *S. aureus* yang



terisolasi dari bulan Agustus 2013 - Oktober 2013, terdapat 6 sampel (14,6%) yang merupakan MRSA. Telah dilaksanakan beberapa penelitian lain yang meneliti mengenai pola kepekaan dari MRSA di berbagai negara seperti Australia, India, Malaysia, Romania, Ethiopia dan Turki. Apabila prevalensi MRSA terhadap *S. aureus* pada penelitian ini yaitu 14,6% dibandingkan terhadap berbagai penelitian lain seperti di Australia (31,9%), India (27%), Romania (38,4%) dan Ethiopia (23,08%) maka angka tersebut masih termasuk rendah walaupun masih perlu pembuktian dengan sampel yang lebih besar.⁶⁻⁹ Peningkatan jumlah MRSA terhadap *S. aureus* dapat lebih ditekan apabila paradigma pengobatan antibiotika secara rasional dapat terlaksana dengan lebih baik lagi.

Dari hasil tes kepekaan, MRSA lebih sensitif terhadap *quinupristin/dalfopristin*, *linezolid*, *vancomycin*, *tigecycline* dan *nitrofurantoin* yaitu 100%. Hasil tersebut dapat membuktikan bahwa masih ada antibiotika-antibiotika yang dapat digunakan secara efektif dalam penanganan pasien yang terinfeksi oleh MRSA. Sesuai dengan karakteristik

MRSA yang resisten terhadap semua golongan *penicillin*, *cephalosporin* dan *carbapenems*, pada penelitian ini diperoleh gambaran bahwa MRSA terisolasi menunjukkan resisten terhadap ketiga golongan antibiotika tersebut.

HA-MRSA memiliki *staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec)* tipe I-III (paling sering USA 100 dan USA 200) yang memiliki gen resistensi selain *mecA*. Berbeda halnya dengan CA-MRSA yang memiliki *SCCmec* tipe IV-V (paling

sering USA 300 dan USA 400) yang hanya memiliki gen resistensi *mecA*. Beberapa CA-MRSA memiliki peningkatan virulensi dikarenakan dapat memproduksi toksin *Panton-Valentine Leukocidin* (PVL) dan *Phenol-soluble Modulins* (PSM) yang menyebabkan penyebarannya lebih cepat dan manifestasi klinis yang lebih berat.¹⁰⁻

¹²Bakteri CA-MRSA biasanya sensitif terhadap antibiotika *tetracycline* dan *clindamycin* yang merupakan golongan *lincosamide*.⁴ Jumlah MRSA yang sensitif terhadap *clindamycin* di RSUP Sanglah cukup tinggi. Dari hasil penelitian diperoleh hasil 83% sensitif terhadap *clindamycin*, jauh lebih tinggi dari penelitian di India (50%), Australia (44,2%), Turki (49%), namun lebih rendah dari Romania (100%).^{6-8,13} Hal tersebut secara tidak langsung membuktikan bahwa prevalensi CA-MRSA di RSUP Sanglah masih lebih rendah dibandingkan dengan beberapa negara lain, walaupun identifikasi CA-MRSA masih perlu dibuktikan menggunakan uji molekular seperti tes *Polymerase Chain Reaction (PCR)* untuk membuktikan ada tidaknya gen resistensi *mecA* dan gen *Panton-Valentine Leukocidin (PVL)*.¹²

Antibiotika yang saat ini masih digunakan sebagai pengobatan pilihan utama untuk MRSA yaitu *vancomycin*, yang merupakan antibiotika golongan *glycopeptide* masih memiliki kepekaan yang tinggi yaitu 100%. Hal tersebut juga terjadi pada penelitian-penelitian lain seperti di India, Malaysia, Romania, Turki dimana mencapai 100% sensitif.^{7,8,14,13} Pengecualian terjadi di Ethiopia dimana hanya 87,2% sensitif.⁹ Walaupun saat ini di negara lain telah terdapat kasus *Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus* (VRSA), namun berdasarkan penelitian ini belum ditemukan adanya VRSA di RSUP Sanglah.

SIMPULAN

Prevalensi MRSA di RSUP Sanglah pada periode Agustus hingga Oktober 2013 relatif cukup tinggi, dimana isolat MRSA masih sensitif terhadap antibiotika pilihan terapi infeksi MRSA yaitu *quinupristin/dalfopristin*, *linezolid*, *vancomycin* dan *tigecycline*. Penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan dengan metode yang lebih akurat seperti *latex agglutination test* atau PCR penting dilakukan untuk mendapatkan data yang dapat digeneralisasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kasper DL, Fauci AS, Harrison TR, editors. *Harrison's infectious diseases*. New York: McGraw-Hill Medical; 2010. 1294 p.
2. Hadi U, Broek P van den, Kolopaking EP, Zairina N, Gardjito W, Gyssens IC, et al. Cross-sectional study of availability and pharmaceutical quality of antibiotics requested with or without prescription (Over The Counter) in Surabaya, Indonesia. *BMC Infect Dis*. 2010 Jul 9;10(1):203.
3. Kali A, Stephen S, Umadevi S, Kumar S, Joseph NM, Srirangaraj S. Changing Trends in Resistance Pattern of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2013 Sep;7(9):1979–82.
4. Alvarez-Uria G, Reddy R. Prevalence and Antibiotic Susceptibility of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Rural Area of India: Is MRSA Replacing Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* in the Community? *ISRN Dermatol*. 2012;2012:248951.
5. Cockerill F, Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-second informational supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
6. Nimmo GR, Pearson JC, Collignon PJ, Christiansen KJ, Coombs GW, Bell JM, et al. Prevalence of MRSA among *Staphylococcus aureus* isolated from hospital inpatients, 2005: report from the Australian Group for Antimicrobial Resistance. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2007 Sep;31(3):288–96.
7. P R V, M J. A comparative analysis of community acquired and hospital acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2013 Jul;7(7):1339–42.
8. Ionescu R, Mediavilla JR, Chen L, Grigorescu DO, Idomir M, Kreiswirth BN, et al. Molecular characterization and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* from a multidisciplinary hospital in Romania. *Microb Drug Resist Larchmt N*. 2010 Dec;16(4):263–72.
9. Kejela T, Bacha K. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among primary school children and prisoners in Jimma Town, Southwest Ethiopia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013 Jun 4;12:11.
10. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*. 2003 May;111(9):1265–73.
11. Jensen SO, Lyon BR. Genetics of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiol*. 2009 Jun;4(5):565–82.
12. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA J Am Med Assoc*. 2003 Dec 10;290(22):2976–84.

13. Ghaznavi-Rad E, Neela V, Nor Shamsudin M, Ghasemzadeh Moghaddam H, Tavakol M, van Belkum A, et al. Diversity in the antimicrobial susceptibility patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2012 Dec;31(12):3317–21.
14. Oksuz L, Gurler N. Susceptibility of clinical methicillin-resistant *Staphylococci* isolates to new antibiotics. *J Infect Dev Ctries*. 2013;7(11):825–31.
15. Akcam FZ, Tinaz GB, Kaya O, Tigli A, Ture E, Hosoglu S. Evaluation of methicillin resistance by cefoxitin disk diffusion and PBP2a latex agglutination test in *mecA*-positive *Staphylococcus aureus*, and comparison of *mecA* with *femA*, *femB*, *femX* positivities. *Microbiol Res*. 2009;164(4):400–3.