

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Epidemiologi Infeksi Organisme MDR

Organisme MDR didefinisikan sebagai organisme yang resisten terhadap minimal 3 kelas antibiotik.¹ Dalam beberapa dekade terakhir banyak dilaporkan terjadinya infeksi organisme MDR di unit perawatan intensif. Dari penelitian di Turki didapatkan peningkatan strain MDR *A. baumannii* dari 18,7% pada tahun 2004 menjadi 69% pada tahun 2011, sedangkan isolat MDR *P. aeruginosa* meningkat dari 1,5% menjadi 22%.¹⁰

Pasien sakit berat yang dirawat di unit perawatan intensif umumnya lemah akibat penyakit dasarnya dan banyak menerima prosedur diagnostik dan terapeutik yang invasif. Hal ini menyebabkan pasien yang dirawat di unit perawatan intensif lebih rentan terhadap infeksi aliran darah.¹¹ Dari penelitian Medic dkk., infeksi *extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Klebsiella pneumoniae* lebih sering ditemukan di PICU (57.9 %).¹²

Dari penelitian di 2 buah *Neonatal Intensive Care Unit (NICU)* didapatkan bahwa sebagian besar isolat *Klebsiella* resisten terhadap ampicillin/sulbactam, ceftazidim, gentamicin dan tobramicyn dan hampir setengah isolat *Enterobacter* resisten terhadap amikasin. Tujuh puluh persen isolat *Pseudomonas aeruginosa* yang ditemukan telah resisten terhadap 7 hingga 9 kelas antibiotik.¹³

Dari penelitian di ICU di Jerman pada tahun 2005-2009, didapatkan angka kejadian infeksi yang disebabkan oleh *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) adalah 1,42%, *vancomycin-resistant enterococci* (VRE) sebesar 0,13% dan *extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* sebanyak 0,37%.⁶ Sedangkan dari penelitian di PICU di Thailand didapatkan kejadian infeksi yang disebabkan oleh organisme MDR adalah 9,2%.³

Staphylococcus koagulase negatif merupakan sekelompok kuman flora normal yang akhir-akhir ini dilaporkan sering menyebabkan bakteremia. *Staphylococcus* koagulase negatif terdiri dari beberapa spesies seperti *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus warneri*, dll. Dari sebuah survei di ICU di Swedia didapatkan bahwa kelompok ini merupakan 32% penyebab bakteremia, terutama *S. epidermidis*. Kelompok kuman *Staphylococcus* koagulase negatif mempunyai kemampuan menghasilkan biofilm sehingga dapat menempel pada material plastik yang sering digunakan di Rumah Sakit, seperti kateter. Resistensi antibiotik pada kuman *Staphylococcus* koagulase negatif cukup tinggi dan berhubungan dengan penggunaan antibiotik.^{14, 15}

Infeksi yang disebabkan oleh bakteri MDR berhubungan dengan peningkatan mortalitas, lama perawatan dan biaya pengobatan. Di Departemen Pediatrik Santa Casa de São Paulo, Brazil, angka kematian karena infeksi aliran darah nosokomial yang disebabkan oleh bakteri gram negatif adalah 36,9%, sedangkan yang disebabkan oleh bakteri gram negatif MDR adalah 64,7%.¹⁶ Dari penelitian di Hungaria didapatkan bahwa infeksi aliran darah yang disebabkan

oleh *ESBL-producing K. pneumoniae* merupakan faktor risiko mortalitas (OR, 1.9; 95% CI, 1.0–3.5; $p = 0.04$).¹⁷

Tiga faktor penting yang berperan dalam penyebaran kuman yang resisten ini adalah :¹⁸

- 1) Berkembangnya mekanisme resistensi yang efektif (misalnya *efflux pump* antibiotik, berbagai beta laktamase, modifikasi tempat ikatan pada membran luar)
- 2) Kurangnya produksi antibiotik yang lebih baru, yang membatasi pilihan antibiotik dalam memerangi infeksi tersebut
- 3) Penggunaan yang berlebihan dari antibiotik spektrum luas, terutama pada ruang perawatan intensif

2.2. Mekanisme Resistensi Antibiotik pada Bakteri

Peningkatan angka kejadian resistensi antibiotik dipengaruhi oleh karakteristik kuman, penggunaan antibiotik dan perubahan sosial dan teknologi yang memungkinkan terjadinya transmisi organisme yang resisten. Salah satu karakteristik kuman yang banyak ditemukan pada flora normal usus adalah kemampuannya mentransfer gen resisten kepada kuman lain.^{19, 20}

Resistensi antibiotik pada bakteri terjadi melalui 4 mekanisme utama, yaitu :¹⁹

1. Inaktivasi antibiotik : inaktivasi langsung molekul aktif antibiotik
2. Modifikasi target : perubahan sensitivitas antibiotik dengan memodifikasi target antibiotik

3. Perubahan permeabilitas membran luar dan pompa effluks : penurunan konsentrasi obat tanpa memodifikasi senyawa antibiotik
4. *Target bypass* : beberapa kuman menjadi refrakter terhadap antibiotik spesifik karena kemampuannya *membypass* inaktivasi enzim tertentu. Pola resistensi ini banyak ditemukan pada kuman yang resisten terhadap trimethopim dan sulfonamid.

2.2.1. Resistensi Intrinsik

Bakteri dapat mewarisi kemampuan resistensi terhadap antibiotik tertentu. Resistensi pasif ini merupakan konsekuensi dari proses adaptasi. Contoh mekanisme resistensi ini antara lain rendahnya permeabilitas membran *Pseudomonas aeruginosa* yang menyebabkan kuman tersebut resisten terhadap berbagai antibiotik. Contoh lainnya yaitu membran luar kuman gram negatif, tidak adanya sistem transpor *uptake* untuk antibiotik tertentu atau modifikasi target antibiotik.^{21, 22}

2.2.2. Resistensi Didapat

Resistensi aktif, yang merupakan mekanisme utama resistensi antibiotik, merupakan hasil dari evolusi spesifik untuk mempertahankan diri dari sebuah antibiotik atau kelas antibiotik. Resistensi pada kuman dapat diperoleh melalui mutasi dan dapat diwariskan. Resistensi juga dapat terjadi melalui transfer gen resisten antarstrain dan spesies. Pertukaran gen ini terjadi melalui proses transformasi, transduksi atau konjugasi.²¹

Mekanisme utama resistensi aktif antibiotik antara lain :²¹⁻²⁴

a. Mencegah antibiotik mencapai target obat

- Perubahan permeabilitas membran

Membran sitoplasma merupakan barier terhadap senyawa hidrofilik. Antibiotik yang bekerja di sitoplasma dapat masuk ke dalam sel melalui mekanisme transport yang diperantarai oleh *carrier* atau melalui saluran membran luar kuman Gram negatif yang dibentuk oleh porin. Mekanisme resistensi terhadap antibiotik tersebut diperoleh melalui pengurangan jumlah porin, hilangnya transporter non-esensial, atau mutasi yang mengakibatkan modifikasi saluran tersebut dan mengakibatkan penurunan influks. Beberapa kuman mempunyai membran sel impermeabel yang mencegah influks obat, misalnya pada *P. aeruginosa*.

- Pompa effluks

Peningkatan effluks obat mempunyai peranan penting dalam resistensi, terutama terhadap senyawa hidrofobik yang memasuki sel melalui proses difusi. Mekanisme effluks memompakan antibiotik keluar sel dengan kecepatan yang sama dengan kecepatan antibiotik masuk ke dalam sel, sehingga antibiotik tidak sempat mencapai target. Mutasi yang menyebabkan ekspresi berlebihan *multidrug efflux pump* menyebabkan resistensi terhadap berbagai antibiotik. Terdapat 5 kelompok efflux pump berdasarkan cara kerja dan sekuens primernya. Kelompok *ATP-binding cassette* (ABC) merupakan transporter utama

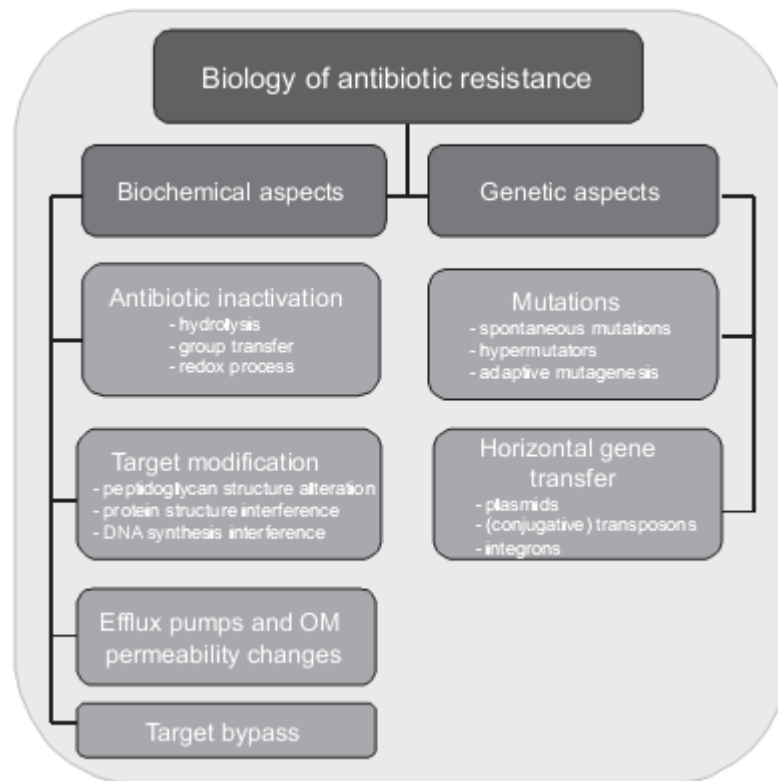
yang menggunakan energi yang dilepaskan oleh proses hidrolisis ATP. Kelompok yang lain, yaitu *major facilitator superfamily* (MFS), *resistance-nodulation-division* (RND), *small multidrug resistance* (SMR) dan *multidrug and toxic compounds extrusion* (MATE) menggunakan *proton motive force* (PMF) atau *sodium ion motive force* untuk mengeluarkan antibiotik dari sel.

b. Modifikasi target obat

Perubahan atau variasi alami dari target obat mencegah terjadinya ikatan dan aktivasi obat. Perubahan target obat seringkali merupakan akibat dari mutasi spontan gen bakteri atau proses seleksi alami.

c. Inaktivasi antibiotik

Beberapa bakteri memproduksi enzim yang secara selektif mengaktivasi antibiotik. Inaktivasi enzimatik dapat terjadi melalui proses hidrolisis atau modifikasi (reaksi reduksi-oksidasi dan *group transfer*). Sebagian besar antibiotik mempunyai ikatan kimia yang rentan terhadap proses hidrolisis, yang apabila ikatan ini terpecah akan mengakibatkan hilangnya aktivitas antibiotik. Mekanisme resistensi ini dapat diwariskan atau ditransfer melalui plasmid.



Gambar 1. Aspek genetik dan biokimia resistensi antibiotik pada bakteri (Diambil dari Dzidic S, Suskovic J, Kos B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria : biochemical and genetic aspects. Food Technol. Biotechnol. 2008; 46: 11–21)¹⁹

2.3. Faktor Risiko Infeksi Organisme MDR

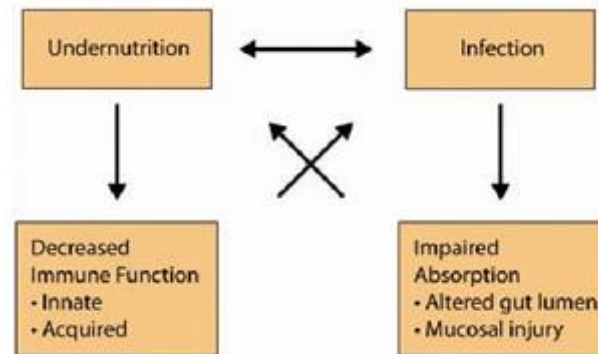
Pasien dengan sakit berat lebih rentan terhadap infeksi karena beberapa faktor. Pertama, terpasangnya berbagai alat invasif, seperti kateter vena, kateter urin dan sonde. Kedua, mereka mempunyai risiko terkena infeksi nosokomial karena dirawat di lingkungan yang penuh dengan organisme MDR. Ketiga, pasien-pasien tersebut berada dalam kondisi imunodefisiensi.¹¹

Pasien yang dirawat di Unit Perawatan Intensif merupakan pasien dengan sakit berat yang sering mengalami peningkatan kadar *reactive oxygen species* (ROS) atau penurunan pertahanan antioksidan. Pada pasien dengan penyakit

berat, sistem pertahanan antioksidan mengalami kelelahan. Jumlah oksidan meningkat drastis karena penurunan perfusi jaringan dan induksi respon imun. ROS dapat menstimulasi respon inflamasi dengan meningkatkan sitokin (misalnya interleukin, *tumor necrosis factor*) dan adhesi sel. Berbagai penelitian menunjukkan adanya hubungan antara stres oksidatif dengan berbagai penyakit dan sindroma, antara lain syok kardiogenik, sepsis, ARDS, kelelahan diafragma dan luka bakar. Jejas iskemia-reperfusi juga berhubungan dengan pembentukan radikal bebas oksigen. Ketidakseimbangan antara produksi ROS dan proteksi antioksidan ini menyebabkan terjadinya stres oksidatif.²⁵

Lekosit *polymorphonuclear* (PMN) mempunyai peranan penting dalam respon imun terhadap mikroba dan pada patogenesis inflamasi. Penelitian yang dilakukan oleh Sato dkk. menunjukkan bahwa stres oksidatif mengaktifkan caspase-3 pada PMN rongga mulut, sehingga memicu terjadinya apoptosis.²⁶

Malnutrisi adalah penyebab utama imunodefisiensi. Terdapat hubungan yang kuat antara malnutrisi dan infeksi dengan angka kematian. Malnutrisi menyebabkan anak lemah dan rentan terhadap infeksi, terutama karena gangguan integritas epitel dan inflamasi (lihat gambar 4). Mikronutrien, seperti vitamin A, D,E, seng dan besi, berhubungan dengan pembentukan antibodi dan maturitas sistem imun.²⁷ Dari penelitian yang dilakukan oleh Aiken dkk., bakteremia nosokomial berhubungan dengan malnutrisi berat dan transfusi darah tanpa anemia berat.²⁸ Namun dari penelitian Cai dkk., tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kejadian infeksi MDR *Acinetobacter baumannii* dibanding non-MDR *Acinetobacter baumannii* pada pasien malnutrisi yang dirawat di PICU.²⁹



Gambar 2. Interaksi antara malnutrisi dan infeksi. (Diambil dari Katona P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection. *Critical Infectious Disease*. 2008; 46: 1582-8).²⁷

Alat-alat invasif yang digunakan untuk bantuan hidup, memonitor cairan dan memasukkan obat-obatan dapat menjadi sumber kolonisasi. Misalnya pada pasien yang menggunakan ventilator mekanik, terjadi mikro-aspirasi sekret orofaring ke dalam trachea dan pembentukan biofilm pada permukaan dalam pipa ET yang dapat menyebabkan kolonasi pada saluran napas bawah. Hilangnya mekanisme pertahanan alamiah memungkinkan masuknya bakteri melalui aspirasi sekret subglotis.^{30,31}

Infeksi aliran darah primer, terutama yang berhubungan dengan kateter vena sentral, merupakan salah satu bentuk *health-care associated infection* yang banyak ditemui, yaitu sekitar 11%. Kateter intravaskular memegang peranan penting dalam perawatan pasien dengan penyakit berat dan penyakit kronis. Terdapat kurang lebih 5 juta pemakaian kateter vena sentral setiap tahun, dan terjadi lebih dari 250.000 kejadian *central line-associated bloodstream infections* (CLABSI), dengan angka mortalitas 12%-25%.^{32,33} Secara umum, organisme yang

sering dijumpai sebagai penyebab IADP antara lain *Staphylococcus koagulase* negatif (31%), *S. aureus* (20%), *Enterococcus* (9%), *E.coli* (6%), *Klebsiella sp* (5%) dan *Candida spp* (9%). Pada 2 dekade terakhir, jumlah kasus IADP yang disebabkan oleh organisme yang resisten terhadap antimikroba, seperti *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), kuman batang gram negatif *multidrug-resistant* (MDR), dan *Candida spp* yang resisten terhadap flukonazol. Dari penelitian yang menggunakan data dari SCOPE (*Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance*) selama 7 tahun pada 49 rumah sakit menemukan adanya peningkatan isolat MRSA, dari 22% pada tahun 1995 menjadi 57% pada tahun 2001. ^{32,34,35}

Penelitian Zaoutis didapatkan faktor risiko infeksi ESBL *E. coli* dan *K. pneumonia* antara lain penggunaan sefalosporin generasi ketiga, jenis kelamin perempuan, dan penggunaan steroid.³⁶

Dari penelitian Sritipayawan dkk, didapatkan hasil bahwa infeksi oleh kuman MDR berhubungan dengan penggunaan antibiotik spektrum luas dalam jangka waktu 2 minggu sebelum terjadinya infeksi (OR 9,7).³ Antibiotik yang sering dihubungkan dengan kejadian infeksi MDR adalah sefalosporin generasi ketiga, karbapenem dan fluorokuinolon.^{37,38,39}

Tabel 2. Analisis multivariat faktor-faktor risiko bakteriemia yang disebabkan oleh organisme MDR ⁴⁰

Faktor Risiko	Odds Ratio	95% CI	Nilai P
Alasan masuk ICU			
Infeksi	12,04	1,79-80,74	0,010
Gagal napas	9,35	2,16-40,45	0,003
<i>Maintenance</i> ventilator mekanik	10,36	2,06-52,25	0,005
<i>Maintenance</i> selang endotrakea	2,19	0,45-10,57	0,331
Pemasangan kateter vena sentral	10,40	1,98-54,75	0,006
Bakteriemia mikroorganisme lain setelah terjadi kolonisasi	4,89	1,37-17,47	0,014
Jumlah antibiotik yang digunakan sebelumnya	2,12	1,33-3,39	0,002
<i>Maintenance</i> ventilator mekanik x <i>maintenance</i> selang endotrakea ^a	16,64	1,64-168,83	0,017

^a Efek interaksi antara *maintenance* ventilator mekanik dan *maintenance* selang endotrakea dibandingkan dengan peralihan ke trakeostomi