

## Resistensi dari bakteri enterik : aspek global terhadap antimikroba

Yenny\*<sup>a</sup> dan Elly Herwana\*

---

### ABSTRAK

---

\*Bagian Farmakologi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Trisakti

#### Korespondensi

<sup>a</sup>dr. Yenny  
Bagian Farmakologi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Trisakti  
Jl. Kyai Tapa No.260 Grogol  
Jakarta 11440  
Telp. 021-5672731 Eks. 2801  
Email: stasia\_mk@yahoo.com

*Universa Medicina* 2007; 26: 46-56

Resistensi antimikroba dari bakteri merupakan suatu masalah kesehatan masyarakat yang sifatnya global. Masalah ini menjadi bertambah penting dalam hal pengobatan infeksi enterik. Di negara-negara berkembang resistensi terhadap obat-obat lapis pertama (*first-line drugs*) telah dijumpai di antara luman-kuman patogen enterik, yang disebabkan oleh penggunaan antimikroba yang semena-mena. Pada beberapa kasus, derajat resistensi memaksa digunakannya obat-obat lapis kedua dan ketiga, yang harganya lebih mahal. Situasi ini juga mengancam timbulnya resistensi terhadap golongan obat-obat antimikroba golongan ini yang pada akhirnya menyebabkan beban ekonomi yang besar dan resistensi multipel. Di banyak negara berkembang, data mengenai prevalensi resistensi antimikroba sedikit sekali ditemukan. Kurangnya fasilitas laboratorium merupakan kendala besar dalam mengembangkan surveilans yang efektif. Untuk mempertahankan jangka efektivitas suatu antimikroba, khususnya di negara berkembang, perlu dilakukan perbaikan sistem surveilans untuk memantau timbulnya resistensi antimikroba, perbaikan akses laboratorium, peraturan penggunaan antimikroba yang lebih baik, dan pendidikan masyarakat.

**Kata kunci :** Resistensi, antimikroba, enteropatogen

## *Global aspects of antimicrobial – resistance of enteric bacterial*

Yenny<sup>\*a</sup> and Elly Herwana\*

---

### ABSTRACT

---

*Bacterial resistance to antimicrobial agents is a global public health problem and becoming important in the treatment of enteric infections. In developing countries, resistance to the first-line drugs has been observed among the enteric pathogens due to the uncontrolled usage of antimicrobial agents. In some cases, the level of resistance has forced a change to more expensive second or third-line drugs. Resistance has emerged even to newer and more potent antimicrobial agents which caused economic burden and multiple resistance. In many developing countries, few data are available on the prevalence of antimicrobial resistance. The lack of laboratory facilities are major constraints to the development of effective surveillance. To maintain the useful life of antimicrobial drugs, especially in developing countries, there needs to be improved access to diagnostic laboratories, improved surveillance of the emergence of resistance, better regulation of the use of antimicrobial and better education of the public.*

**Keywords :** Resistance, antimicrobial, enteropathogen

\*Department of Farmacology  
Medical Faculty  
Trisakti University

#### Correspondence

<sup>a</sup>dr. Yenny  
Department of Farmacology  
Medical Faculty  
Trisakti University  
Jl. Kyai Tapa No.260  
Jakarta 11440  
Email: stasia\_mk@yahoo.com

*Universa Medicina* 2007; 26: 46-56.

## PENDAHULUAN

Meskipun resistensi antimikroba dari bakteri telah dijumpai semenjak era ‘pra-antibiotika’ dan di lingkungan yang terpencil yang tidak mengalami paparan antimikroba, perkembangan resistensi antimikroba sejalan dengan perkembangan penggunaan obat-obat antimikroba yang semakin meningkat dan sejalan pula dengan ditemukannya obat-obat baru.<sup>(1)</sup> Pemindahan resistensi (*resistance transference*) antara bakteri dilaporkan untuk pertama kali pada kuman enterik ketika terjadi wabah disenteri yang luas di Jepang sekitar tahun 1950-an. Pemindahan resistensi ini tidak saja terjadi secara *in vitro* pada percobaan laboratorium antara kuman *Shigella dysenteriae* dengan *Escherichia coli*, namun juga dapat terjadi secara *in vivo*.

Penelitian-penelitian dengan berbagai kuman patogen lain juga menunjukkan bahwa pemindahan resistensi adalah suatu peristiwa yang umum di dunia mikroba dan dengan dicapainya perkembangan mutakhir di dalam biologi molekuler, pemindahan resistensi ini dapat dijelaskan secara rinci. Kuman-kuman patogen telah mampu mengembangkan sejumlah besar mekanisme untuk menghindarkan diri dari efek antimikroba dengan cara membentuk enzim yang dapat merusak antimikroba sampai pada kemampuannya untuk melakukan modifikasi dari proses metabolisme. Situasi ini tidak statis, mekanisme yang baru yang lebih kompleks secara cepat dikembangkan mikroorganisme mengikuti diperkenalkannya dan digunakannya suatu antimikroba yang baru. Perubahan-perubahan genetik yang menyebabkan terjadinya resistensi antimikroba mungkin terjadi melalui

mutasi, seperti misalnya *multidrug resistance* dari *Mycobacterium tuberculosis* dan resistensi quinolon pada *Enterobacteriaceae*. Mekanisme genetik lain adalah transposon dan integron, yang memungkinkan gen pembawa plasmid menyatu (*integrated*) ke dalam kromosom bakteri sehingga resistensi yang terjadi menetap dan diturunkan ke generasi bakteri berikutnya.<sup>(1)</sup>

Sejumlah penelitian telah menguraikan tentang meningkatnya prevalensi resistensi pada kuman-kuman patogen enterik seperti yang terjadi pada *Shigella*, salah satu kuman enterik penyebab diare. Hal ini penting karena diare akut memberikan kontribusi yang cukup besar sebagai penyebab kematian pada anak-anak berusia  $\leq 5$  tahun di negara berkembang, termasuk Indonesia. Menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2001<sup>(2)</sup> penyakit diare di Indonesia menduduki urutan ke dua dari penyakit infeksi dengan angka morbiditas sebesar 4% dan mortalitas 3,8%. Pada bayi-bayi, penyakit diare menempati urutan tertinggi sebagai penyebab kematian dengan angka sebesar 9,4% dari seluruh kematian bayi.<sup>(3)</sup> Bakteri merupakan patogen yang paling penting sebagai penyebab penyakit diare. Penggantian cairan dan elektrolit yang hilang dengan hidrasi oral atau terapi cairan intravena merupakan upaya pengobatan utama, namun obat antimikroba yang diberikan bersamaan dengan rehidrasi memiliki peranan yang sangat penting dalam penanganan diare akut dan diindikasikan bagi diare infeksi oleh beberapa bakteri enterik tertentu (*Shigella* spp, *Vibrio cholerae*). Penggunaan antimikroba pada diare tanpa indikasi yang jelas telah menyebabkan banyak jenis kuman enterik menjadi resisten. Di Indonesia dilaporkan bahwa hampir semua spesies *Shigella*, terlebih *S. flexneri* telah resisten terhadap antimikroba yang menjadi obat lapis pertama untuk diare sehingga terpaksa digunakan obat-obat lapis kedua dan

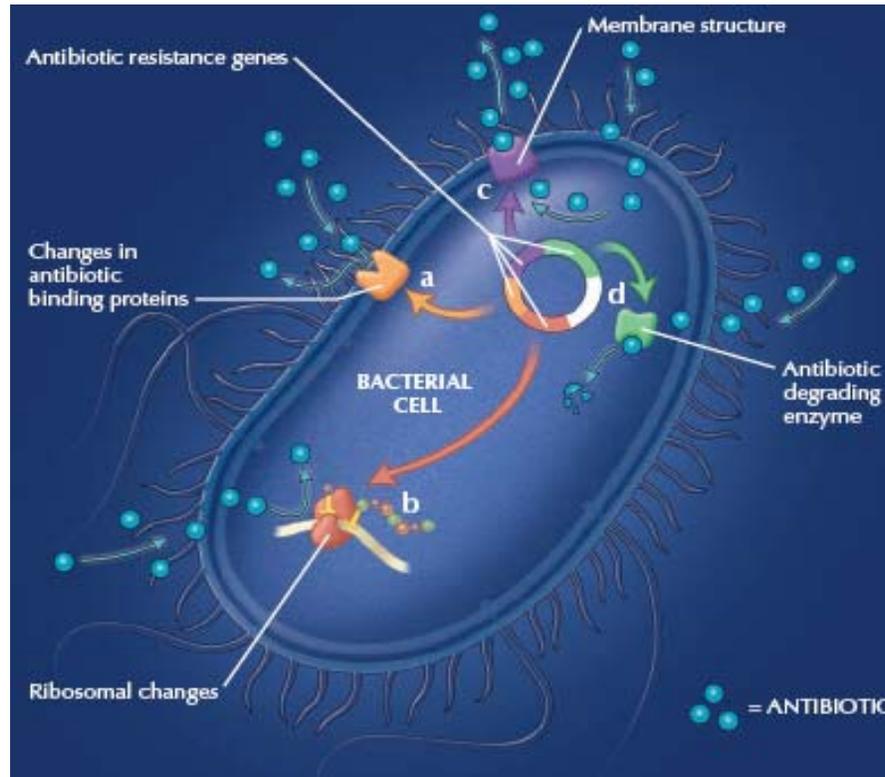
ketiga, yang harganya lebih mahal, dan menyebabkan beban ekonomi yang besar.<sup>(4)</sup>

Di banyak negara berkembang, juga di Indonesia, data mengenai prevalensi resistensi antimikroba sedikit sekali ditemukan. Kurangnya fasilitas laboratorium merupakan kendala besar di dalam pengembangan surveilans yang efektif. Untuk mempertahankan jangka efektivitas suatu antimikroba, khususnya di negara berkembang, perlu dilakukan perbaikan sistem surveilans untuk memantau timbulnya resistensi antimikroba, perbaikan akses laboratorium, peraturan penggunaan antimikroba yang lebih baik, dan pendidikan masyarakat.

## **MEKANISME RESISTENSI ANTIMIKROBA**

Mekanisme utama dari populasi mikroba untuk bertahan hidup dalam situasi terancam adalah dengan cara mutasi genetik, ekspresi dari suatu gen resistensi yang laten, atau melalui gen yang memiliki determinan resistensi. Ketiga mekanisme ini dapat berada bersama-sama dalam suatu bakterium. Penggunaan antibiotika secara berlebihan dapat menimbulkan tekanan selektif yang mendorong perkembangan-biakan mikroorganisme yang resisten (Gambar 1).<sup>(5)</sup>

Terdapat bukti kuat bahwa resistensi bakteri terhadap antibiotika sudah ada jauh sebelum 'era antibiotika'.<sup>(6)</sup> Telah terjadi ekspansi besar-besaran dari populasi bakteri yang resisten terhadap antibiotik selama 'era antibiotika'. Ekstraksi, purifikasi, sintesis dan pemberian antimikroba dalam jumlah besar yang dilakukan oleh manusia telah mempercepat evolusi bakteri dengan memberikan tekanan selektif terhadap bakteri yang harus memberikan respon untuk bertahan hidup dan menjadi resisten atau mati. Mikroba yang semula peka terhadap suatu antimikroba, dapat berubah sifat genetiknya menjadi tidak peka (resisten) atau kurang peka.

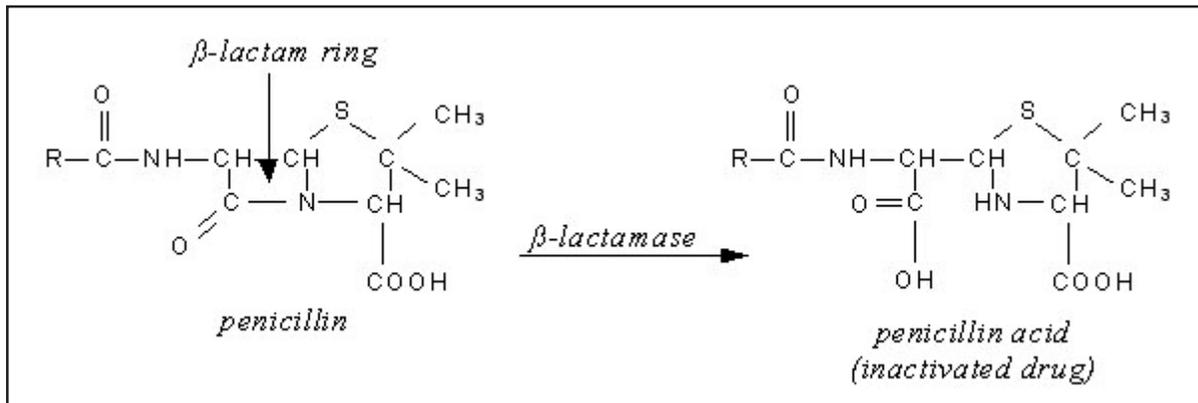


Gambar 1. Resistensi antibiotika oleh mutasi genetik akibat perubahan pada: a. kode ikatan protein; b. ribosom; c. struktur membran; d. inaktivasi enzim<sup>(5)</sup>

Faktor yang menentukan sifat resistensi mikroba terhadap antimikroba terdapat pada elemen yang bersifat genetik. Beberapa bakteri secara intrinsik resisten terhadap antimikroba tertentu. Contohnya bakteri gram positif, kuman ini tidak memiliki membran sel bagian luar (*outer membrane*), sehingga secara intrinsik resisten terhadap polimiksin yang bekerja merusak membran sel setelah bereaksi dengan fosfat pada fosfolipid membran sel mikroba.

Kebanyakan resistensi antibiotika terjadi akibat mutasi atau transfer horizontal gen yang membawa sifat resisten. Mutasi terjadi secara acak, spontan dan tidak tergantung dari adanya antimikroba. Mutasi terjadi bila terdapat kekeliruan dalam proses replikasi DNA yang luput untuk diperbaiki oleh *system DNA repair*.

Mutasi terjadi dalam kecepatan bervariasi ( $10^{-4}$ - $10^{-10}$  per pembelahan sel) dan meliputi proses delisi, substitusi atau adisi satu atau lebih pasangan basa nukleotida, sehingga menghasilkan substitusi asam amino. Proses mutasi yang dikenal sebagai *single-step mutations* menyebabkan timbulnya resistensi tingkat tinggi dalam jangka waktu singkat dan cepat. Contohnya, mutasi di dalam sistem yang mengatur kromosom yang mengkode (*coded*) produksi  $\beta$ -laktamase oleh *Enterobacter* dan *Citrobacter* spp. Hal ini mengakibatkan terjadinya produksi  $\beta$ -laktamase dalam jumlah yang sangat besar dalam waktu yang sangat singkat sehingga dapat menghidrolisis antimikroba bahkan yang stabil terhadap  $\beta$ -laktamase seperti seftazidim dan sefotaksim (Gambar 2).<sup>(6)</sup>



Gambar 2. Resistensi antibiotika  $\beta$ -lactam oleh  $\beta$ -lactamase

Sebaliknya, pada *multistep mutation* terjadi peningkatan resistensi secara bertahap. Contohnya adalah mutasi DNA *gyrase* (*gyrA* dan *parC*) pada kuman *Salmonella* spp atau *Staphylococcus aureus* sehingga menimbulkan resistensi klinis terhadap fluorokuinolon. Kebanyakan informasi genetik bakteri dikode oleh kromosom, tapi tidak semuanya. Beberapa kuman memiliki gen ekstrakromosom baik berupa plasmid (untaian DNA ganda berpilin berukuran 2-200 kilobase tiap pasang) atau *bacteriophage* (virus bakteri yang dapat berintegrasi ke dalam kromosom bakteri).

Elemen genetik ekstrakromosom ini dapat ditransmisikan secara vertikal (dari bakteri ke keturunannya melalui pembelahan biner) dan yang lebih penting lagi transmisi secara horizontal yang dapat melintasi spesies dan genus. Faktor resistensi yang dipindahkan dapat berlangsung dari kromosom ke plasmid atau *vice versa* pada transposon dan integron. Tidak setiap plasmid dapat dipindahkan. Yang dapat dipindahkan adalah plasmid faktor R, disebut juga plasmid penular (*infectious plasmids*). Faktor R sendiri terdiri atas dua unit: segmen *resistance transfer factor* (RTF) dan determinan-r (unit-r). Segmen RTF memungkinkan terjadinya perpindahan faktor R. Masing-masing unit-r membawa sifat resistensi

terhadap satu antimikroba. Dengan demikian berbagai unit-r pada 1 plasmid faktor R membawa sifat resistensi terhadap berbagai antimikroba sekaligus. Faktor R ini ditularkan terutama di antara enterobakteria. *Transposon* merupakan gen individual atau sekelompok kecil gen resisten yang terikat terbalik atau secara langsung mengulang rangkaian DNA (*like bookends*). Integron terdiri dari 2 segmen DNA di mana pada salah satu sisi terdapat gen yang resisten terhadap antibiotika. Bakteri yang resisten terhadap banyak antibiotika disebabkan oleh plasmid yang mengalami resistensi multipel atau terdapatnya gen dalam kromosom yang membawa sifat resistensi.<sup>(6)</sup>

Traktus gastrointestinal khususnya pada bagian distal merupakan tempat utama sebagian besar dari flora normal. Ada bermacam-macam populasi bakteri usus, bakteri gram negatif aerobik yang utama adalah *Escherichia coli* (sekitar  $10^7$  *colony-forming unit/g* tinja).<sup>(6)</sup> Ketika antibiotika diberikan, efek yang diharapkan adalah agar antibiotika itu mampu membunuh bakteri patogen yang merugikan dan pasien dapat disembuhkan. Tapi yang jarang menjadi pertimbangan adalah bahwa banyak antibiotika diabsorpsi secara tidak sempurna atau akan di ekskresi kembali dalam bentuk utuh atau bentuk yang telah

mengalami modifikasi tapi masih mempunyai aktivitas antimikroba. Dengan demikian setiap kali antibiotika digunakan, flora normal akan terpapar dalam konsentrasi dan lama pemberian obat yang bervariasi. Pemakaian antibiotika, khususnya bila digunakan tanpa aturan yang jelas seperti yang banyak terjadi di negara berkembang akan menyebabkan penggunaan antibiotika secara tidak rasional. Adanya penggunaan antibiotika secara berlebihan menyebabkan tingginya prevalensi resistensi pada flora normal aerobik. Studi yang dilakukan di Inggris menunjukkan pada 11% anak sehat bakteri koliform di dalam tubuhnya telah resisten terhadap kloramfenikol, dan sering kali juga berkaitan dengan resistensi terhadap ampicilin, streptomisin dan spektinomisin. Bahkan 3,2% anak-anak mengekskresi bakteri yang resisten terhadap seftazidim.<sup>(7)</sup>

Flora komensal usus dapat berperan sebagai reservoir bagi gen yang resisten terhadap antimikroba. Gen-gen ini seringkali berupa plasmid, transposon atau integron. Keberadaan gen-gen ini merupakan faktor yang menentukan bagi timbulnya resistensi terhadap banyak obat. Bila hal ini terjadi maka penggunaan satu antimikroba dapat menimbulkan resistensi pada beberapa jenis antimikroba lain yang tidak mempunyai hubungan sehingga terjadi resistensi silang (*cross-resistance*). Faktor yang menentukan resistensi pada banyak obat ini dapat dipindahkan pada bakteri patogen yang menginfeksi usus.<sup>(1)</sup>

### **Penyebaran resistensi antimikroba dari patogen enterik**

Meningkatnya resistensi kuman enterik secara progresif di negara-negara berkembang menimbulkan keprihatinan yang besar pada banyak pihak dan menjadi suatu masalah kesehatan masyarakat yang serius. Meskipun data surveilans mengenai prevalensi resistensi

terhadap berbagai obat antimikrobal di daerah tropik dan negara berkembang sedikit jumlahnya, data yang dilaporkan menunjukkan adanya resistensi antimikrobal yang luas di daerah ini, bahkan pada beberapa kuman patogen enterik tertentu tercatat adanya peningkatan prevalensi resistensinya.<sup>(1)</sup>

Penyakit diare akut di mana pemberian antibiotika merupakan upaya pengobatan yang efektif dan sangat dianjurkan adalah penyakit-penyakit seperti shigellosis, dan kolera. Sejumlah besar kuman-kuman enterik patogen yang dapat menyebabkan infeksi saluran gastrointestinal sudah mengalami resistensi.

*Campylobacter jejuni* dan *C. coli* merupakan salah satu penyebab gastroenteritis pada manusia dan menyebar di seluruh dunia. Mikroorganisme ini adalah flora normal dari usus unggas, sapi dan hewan ternak lainnya. Penyebaran ke manusia biasanya terjadi karena konsumsi daging unggas mentah, kontaminasi silang dari daging unggas ke produk makanan lain, dan minum susu yang proses pasteurisasinya tidak sempurna atau minum air yang belum dimasak.<sup>(1)</sup> Pada umumnya infeksi campylobacteriosis merupakan infeksi yang sifatnya *self-limiting* dan tidak memerlukan pengobatan antibiotika. Dalam beberapa kasus infeksi dapat bersifat invasif dan sangat berat sehingga memerlukan antibiotika yaitu eritromisin atau fluoroquinolon. Namun, prevalensi *C. jejuni* dan *C. coli* yang mengalami resistensi terhadap antimikroba ditemukan meningkat di berbagai negara di dunia.<sup>(8-10)</sup> Resistensi yang timbul ini ternyata berkaitan dengan penggunaan antimikroba di peternakan untuk memacu pertumbuhan ternak dan mengobati penyakit infeksi pada ternak.<sup>(10,11)</sup>

Di Amerika Serikat resistensi *Campylobacter* terhadap quinolon meningkat secara tajam dalam waktu singkat. Menurut *Food and Drugs Administration* (FDA) Amerika

Serikat, timbulnya resistensi *Campylobacter* terhadap fluoroquinolon didapatkan dari konsumsi ayam yang makanannya dicampur antibiotika agar ternak menjadi gemuk, atau antibiotika ini diberikan untuk mengobati penyakit infeksi unggas.<sup>(12)</sup> Resistensi terhadap quinolon dilaporkan dari banyak negara di dunia, baik negara industri maupun negara berkembang. Paparan terhadap fluoroquinolon, baik pada manusia maupun pada hewan, dapat menginduksi terjadinya resistensi pada *Campylobacter*. Resistensi *Campylobacter jejuni* terhadap antimikroba bahkan ditemukan pada burung-burung liar di Swedia.<sup>(13)</sup>

*Salmonella enterica* yang terdiri atas serotipe atau serovar Typhi, dan ser. Paratyphi A, B, C dan *Salmonella* non-tifoid yang secara dominan menjadi penyebab penyakit diare, ada kalanya bersifat invasif dan menyebabkan infeksi ekstraintestinal terutama pada mereka yang daya tahan tubuhnya rendah seperti penderita penyakit imun. Serotipe *Salmonella* non-tifoid yang paling sering dijumpai pada manusia adalah Typhimurium, Enteritidis, Hadar, Virchow, dan Choleraesuis.<sup>(14)</sup> Pengobatan antibiotika tidak diperlukan untuk *Salmonella* gastroenteritis, tetapi sangat esensial untuk demam tifoid, salmonellosis invasif, dan infeksi ekstraintestinal.

Diperkenalkannya kloramfenikol pada tahun 1948 sebagai standar pengobatan untuk tifoid telah membawa dampak yang luar biasa dalam pengobatan demam tifoid. Kloramfenikol mampu menurunkan angka kematian yang disebabkan oleh penyakit tersebut secara sangat bermakna.<sup>(15)</sup> Akan tetapi, dalam jangka waktu dua tahun setelah digunakan, telah terjadi resistensi terhadap antibiotika ini meskipun belum menjadi masalah besar. Baru pada tahun 1972 resistensi tifoid terhadap kloramfenikol menjadi suatu masalah yang besar.<sup>(16)</sup> Munculnya galur yang resisten terhadap kloramfenikol dan antibiotika lainnya

merupakan suatu kemunduran yang sangat besar. Wabah tifoid yang resisten terhadap kloramfenikol dilaporkan terjadi di berbagai tempat seperti di Meksiko, India, Vietnam, Korea, Pakistan, bahkan beberapa kasus juga ditemukan di Indonesia.<sup>(17)</sup> Menjelang akhir tahun 1980-an, *Salmonella enterica* ser. Typhi menunjukkan resistensi secara simultan terhadap beberapa antibiotika yang digunakan sebagai *first line drugs* seperti kloramfenikol, kotrimoksazol, tetrasiklin, dan ampicilin. Masalah yang ditimbulkan oleh penyakit demam tifoid menjadi lebih rumit karena adanya galur kuman yang multiresisten (*multidrug resistance*). Meskipun resistensi ini bervariasi dari satu daerah dan daerah lainnya serta berbeda dari tahun ke tahun, namun jelaslah bahwa kemungkinan akan bertambah luasnya galur multiresisten ini telah menimbulkan banyak kekhawatiran. Timbulnya *multiple drug resistance* (MDR) dari *S. Typhi* dilaporkan dari daerah-daerah di Asia (India, Pakistan, Banglades, Vietnam, Korea),<sup>(18)</sup> dan negara-negara di Timur Tengah. Adanya MDR juga dilaporkan berbagai negara di Afrika seperti Kenya<sup>(19)</sup> dan Nigeria.<sup>(20)</sup> Di Indonesia, galur *S. Typhi* yang resisten kloramfenikol tidak persisten, setelah tahun 1978 hingga kini semua isolat *S. Typhi* sensitif terhadap obat-obat antibiotika di atas.<sup>(4)</sup>

Terjadinya MDR terhadap obat-obat antibiotika di atas menyebabkan digunakannya obat alternatif di dalam pengobatan demam tifoid, seperti misalnya golongan fluorokuinolon. Penggunaan fluorokuinolon (misalnya siprofloksasin) pada mulanya menunjukkan hasil yang memuaskan namun penggunaan obat secara berlebihan akhirnya menyebabkan kepekaan *S. Typhi* terhadap fluorokuinolon mulai menurun.<sup>(21)</sup> Akhir-akhir ini, di Asia ditemukan galur yang telah tidak peka lagi terhadap golongan fluorokuinolon sehingga menimbulkan masalah dalam pengobatan tifoid. Suatu wabah

yang disebabkan galur semacam terjadi di Tajikistan, menyebabkan 8.000 orang sakit dengan 150 kematian.<sup>(22)</sup> MDR yang dialami oleh *Salmonella enterica* ser Typhi, Typhimurium dan serovar lainnya dengan prevalensi yang rendah tampaknya mulai berkembang pesat dengan mendapatkan tambahan integron pada plasmid atau kromosom DNA. Tambahan plasmid yang mengkode  $\beta$ -laktamase mempunyai kemampuan untuk menghidrolisis antibiotik berspektrum luas seperti sefoksitin atau seftriakson. Resistensi terhadap antibiotika yang termasuk dalam *extended-spectrum betalactamase* (ESBL) ini dilaporkan dari banyak tempat seperti Afrika, Asia, Timur Tengah, Eropa dan Amerika.<sup>(1,6)</sup>

Morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh shigelosis cukup tinggi pada negara berkembang. Dari 165 juta kasus diare yang disebabkan oleh *Shigella* 99% terjadi di negara berkembang dan sebesar 69% episode diare dialami oleh anak balita. Lebih dari 1,1 juta kematian disebabkan oleh infeksi *Shigella* di negara berkembang, 60% kematian terjadi pada anak balita. Terdapat empat spesies *Shigella* yaitu *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* dan *S. sonnei*.<sup>(23)</sup> Shigellosis merupakan salah satu penyebab diare akut di mana antimikroba di indikasikan.

Perkembangan resistensi kuman patogen enterik dilaporkan pertama-tama pada *S. dysenteriae*. Kuman ini menyebabkan wabah yang luas di beberapa daerah di Afrika seperti Somalia, Zaire, Rwanda dan Burundi.<sup>(1)</sup> Di Asia, wabah oleh *multiple-resistant S. dysenteriae* di India, Bangladesh, Myanmar dan Thailand. Selama beberapa dekade kuman-kuman ini secara progresif menjadi resisten terhadap *first-line antimicrobial drugs*, seperti ampisilin, kotrimoksazol, kloramfenikol dan tetrasiklin, akibat penggunaan obat antimikroba secara luas.<sup>(6)</sup> *Shigella dysenterie* tipe I merupakan spesies yang paling sering

menunjukkan resistensi terhadap obat-obat yang disebutkan di atas. Tahun 2003 laporan dari beberapa negara ditemukannya *Shigella dysenterie* tipe I yang resisten terhadap siprofloksasin dan fluorokuinolon lain. Pola resistensi yang berbeda ditunjukkan oleh *S. flexneri* dan *S. sonnei*. Umumnya *S. flexneri* menunjukkan resistensi terhadap ampisilin, kloramfenikol dan tetrasiklin, sedangkan *S. sonnei* resisten terhadap trimetoprim-sulfametoksazol dan tetrasiklin. Obat antimikroba yang masih cukup efektif adalah mecillinam, fluoroquinolon, seftriakson dan azitromisin.<sup>(23)</sup>

Rehidrasi merupakan terapi utama yang paling penting dilakukan untuk penanganan penyakit kolera, namun penggunaan antimikroba yang tepat dapat mengurangi beratnya penyakit dan lamanya eksresi *Vibrio cholerae* sehingga membatasi penyebaran penyakit. Tetrasiklin, doksisisiklin, furazolidin dan asam nalidixat digunakan untuk mengatasi penyakit ini. Sejak tahun 1994 ditemukan peningkatan *V. cholerae* O1 yang menunjukkan resistensi multipel terhadap ampisilin, kotrimoksazol, asam nalidixat.<sup>(24)</sup> Di antara *V. cholerae* O1 dan O139 juga terdapat resistensi terhadap furazolidin, tapi secara umum prevalensi resistensi *V. cholerae* O139 lebih kecil dibandingkan O1. Resistensi pada *V. cholerae* biasanya terjadi akibat penambahan plasmid atau integron pada flora normal. Studi yang dilakukan Taneja *et al*<sup>(25)</sup> di India menunjukkan *V. cholerae* masih peka terhadap tetrasiklin, kecuali asam nalidixat (89,5% resisten) dan kotrimoksazol (77,8% resisten).

*Escherichia coli* dapat merupakan bakteri komensal, patogen intestinal dan patogen ekstraintestinal (infeksi traktus urinarius, meningitis, septicemia). *Traveler's diarrhea* dapat disebabkan oleh berbagai etiologi, tapi yang paling sering disebabkan oleh enterotoksigenic *Escherichia coli* (ETEC). Di

negara berkembang ETEC juga merupakan penyebab diare akut pada anak-anak dan orang dewasa, umumnya oleh karena tidak cukupnya ketersediaan air bersih dan karena higiene yang buruk.<sup>(26)</sup> Obat pilihan utama antimikroba untuk mengobati diare yang disebabkan ETEC adalah doksisiklin. Resistensi yang meningkat dari ETEC terhadap antimikroba menyebabkan kotrimoksazol dan fluorokuinolon digunakan untuk mengatasi infeksi ini. Belakangan diketahui *E. coli* dengan resistensi multipel (juga terhadap fluorokuinolon) pada beberapa kasus berkaitan dengan penggunaan antimikroba pada makanan ternak.

## KEPEKAAN KUMAN ENTERIK DI INDONESIA

Studi pendahuluan untuk mengetahui organisme penyebab diare sudah dilakukan di Indonesia. Pada studi yang dilaksanakan dari tahun 1997-1999, *S. flexneri* ditemukan sebagai penyebab tersering penyakit diare di masyarakat yang berdomisili di Jakarta. Hasil tes kepekaan antimikroba menunjukkan bahwa kuman-kuman enterik patogen umumnya masih sensitif terhadap quinolon kecuali beberapa isolate *C. jejuni* yang menunjukkan resistensi terhadap siprofloksasin, asam nalidiksat, dan norfloksasin.<sup>(27)</sup>

Pada studi tahun 1995-2001, berhasil diisolasi 2.812 enteropatogen penyebab diare dari 8 rumah sakit di Indonesia.<sup>(28)</sup> *Vibrio cholera* O1 (37,1%) merupakan patogen yang paling tinggi frekuensinya diikuti oleh *Shigella* spp (27,3%), *Salmonella* spp (17,7%), *V. parahaemolyticus* (7,3%), *S. Typhi* (3,9%), *C. jejuni* (3,6%), *V. cholerae* non-O1 (2,4%), dan *S. paratyphi* A (0,7%). Dari 767 *Shigella* spp yang berhasil diisolasi, 82,2% adalah *S. flexneri*, 15% *S. sonnei*, dan 2,2% *S. dysenteriae*. Tes kepekaan kuman enteropatogen terhadap antimikroba dilakukan dengan

menggunakan 8 antimikroba antara lain ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, dan tetrasiklin, sefalotin, seftriakson, norfloksasin, dan siprofloksasin. *Shigella* spp resisten terhadap ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, dan tetrasiklin. *Salmonella enterica ser. Typhi* dan *S. Paratyphi* A masih peka terhadap antimikroba yang disebut di atas. Sejumlah kecil *V. cholera* O1 resisten terhadap ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, dan tetrasiklin; tapi masih sensitif terhadap seftriakson, norfloksasin, dan siprofloksasin. Hal yang sama juga ditemukan pada *V. cholera* non-O1. *Campylobacter jejuni* menunjukkan peningkatan resistensi terhadap seftriakson, norfloksasin, dan siprofloksasin, tapi masih sensitif terhadap eritromisin. Studi ini menunjukkan, selain *C. jejuni* dan *V. parahaemolyticus*, tampaknya sebagian besar enterik patogen masih sensitif terhadap fluorokuinolon.<sup>(29)</sup>

Meskipun di Indonesia belum ditemukan galur *S. Typhi* yang resisten terhadap asam nalidiksat, maupun terhadap siprofloksasin. Kenyataannya semua isolat *S. Typhi* di Indonesia masih sensitif terhadap semua jenis antibiotika, namun dengan adanya galur resistensi tersebut, tetap diperlukan kewaspadaan. Sebagai konsekuensinya, pada setiap penderita dengan dugaan demam tifoid harus dilakukan pemeriksaan mikrobiologis berupa pemeriksaan biakan kuman, sekaligus kemudian menentukan pola kepekaan antibiotika dari isolat tersebut. Pola kepekaan antibiotika pada ETEC sebagai penyebab diare akut sudah dilaksanakan di Denpasar, Bali dari tahun 2000-2001.<sup>(29)</sup> Insiden ETEC paling tinggi ditemukan pada anak-anak usia 1-15 tahun. Frekuensi resistensi ETEC terhadap antimikroba ditemukan paling banyak terhadap ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, tetrasiklin dan sefalotin. Semua

galur ETEC masih peka terhadap norfloksasin, siprofloksasin, asam nalidiksate.<sup>(29)</sup>

Studi yang dilakukan oleh Agtini *et al*<sup>(30)</sup> di Jakarta Utara terhadap diare yang disebabkan shigellosis dan kolera menunjukkan anak berusia 1-2 tahun mempunyai insiden tertinggi shigellosis (32/1.000/tahun) dan *S. flexneri* merupakan spesies yang paling sering ditemukan, yaitu dengan prevalensi sebesar 73% sedangkan 95% dari padanya menunjukkan resistensi terhadap ampicilin, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol dan tetrasiklin, tapi masih peka terhadap asam nalidiksate, siprofloksasin, seftriakson. Resistensi *V. cholera* terhadap antimikroba belum menjadi masalah di Indonesia.

Tingginya resistensi enterik patogen terhadap obat pilihan pertama untuk pengobatan penyakit diare sudah terjadi juga di Indonesia. Besarnya persentase penderita diare yang mendapat antimikroba sangat mengkuatirkan karena akan menimbulkan tekanan untuk terjadinya galur bakteri yang resisten. Peningkatan resistensi progresif terhadap siprofloksasin akan menimbulkan masalah kesehatan besar di kemudian hari.

## KESIMPULAN

Resistensi antimikroba terhadap enteropatogen terus berlangsung di negara berkembang maupun negara maju. Khususnya di negara berkembang keadaan ini didukung oleh banyak faktor. Faktor-faktor tersebut antara lain: tersebar luasnya ketersediaan obat antimikroba yang dapat dibeli tanpa resep, regimen terapi yang sub-optimal, penggunaan poli-antimikroba, kurangnya fasilitas laboratorium sebagai sarana penunjang diagnostik untuk penulisan resep, berpindahnya gen bakteri yang resisten, penyebaran galur bakteri yang resisten di masyarakat dan rumah sakit.

## Daftar Pustaka

1. Shears P. Antibiotic resistance in the tropics. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 127-30.
2. Departemen Kesehatan RI. Survei Kesehatan Nasional 2001. Laporan SKRT 2001: studi morbiditas dan disabilitas. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2002.
3. Departemen Kesehatan RI. Survei Kesehatan Nasional 2001. Laporan studi mortalitas 2001: pola penyakit penyebab kematian di Indonesia. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2002.
4. Oyofa BA, Lesmana M, Subekti D, Tjaniadi P, Larasati W, Putri M, et al. Surveillance of bacterial pathogens of diarrhea disease in Indonesia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 227-34.
5. Conly J. Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ* 2002; 167: 885-91.
6. Kariuki S, Hart A. Global aspects of antimicrobial-resistant enteric bacteria. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 579-86.
7. Millar MR, Walsh TR, Linton CJ. Carriage of antibiotic-resistant bacteria by healthy children. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 605-10.
8. Taremi M, Mehdi SDM, Gachkar L, MoezAdralan S, Zolfagharian K, Reza ZM. Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolated from retail raw chicken and beef meat, Tehran, Iran. *Int J Food Microbiol* 2006; 108: 401-3.
9. Boonmar S, Sangsuk L, Suthivarakom K, Padungtod P, Morita Y. Serotypes and antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* isolated from humans and animals in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005; 36: 130-4.
10. Griggs DJ, Johnson MM, Frost JA, Humphrey T, Jorgensen F, Piddock LJ. Incidence and mechanism of Ciprofloxacin resistance in *Campylobacter* spp. Isolated from commercial poultry flocks in the United Kingdom before, during, and after fluoroquinolone treatment. *Antimicrob Agents and Chemother* 2005; 49: 699-707.
11. Inglis GD, McAllister TA, Busz HW, Yanke LJ, Morck DW, Olson ME, et al. Effect of subtherapeutic administration of antimicrobial agents to beef cattle on the prevalence of antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis*. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 3972-81.
12. FDA. Human health impact of fluoroquinolone resistant *Campylobacter jejuni* infection attributed

- to the consumption of chicken. Washington DC: United States Federal Drugs Administration; 2000.
13. Waldenstrom J, Mevius D, Veldman K, Broman T, Hasselquist D, Olsen B. Antimicrobial resistance profiles of *Campylobacter jejuni* isolates from wild birds in Sweden. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 2438-41.
  14. Parry CM. Antimicrobial drug resistance in *Salmonella enterica*. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 467-72.
  15. Islam A, Butler T, Kabir I, Alam NH. Treatment of typhoid fever with ceftriaxone for 5 days or chloramphenicol for 14 days: a randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1572-5.
  16. Mirza SH, Beeching NJ, Hart CA. multi-drug resistant typhoid: a global problem. *J Med Microbiol* 1996; 44: 317-19.
  17. Sanborn WR, Lesmana M, Dennis DT, Trenggonowati R, Kadirman, Lita I, et al. Antibiotic resistant typhoid in Indonesia. *Lancet* 1975; ii: 408-9.
  18. Lee K, Yong D, Yum JH, Lim YS, Kim HD, Lee BK, Chong Y. Emergence of Multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi in Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4130-5.
  19. Kariuki S, Revathi G, Muyodi J, Mwituri J, Munyalo A, Mirza S, et al. Characterization of multidrug-resistant typhoid outbreaks in Kenya. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1477-82.
  20. Akinyemi KO, Smith SI, Oyefolu AO, Coker AO. Multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhi isolated from patients with typhoid fever complication in Lagos, Nigeria. *Public Health* 2005; 119: 321-7.
  21. Mohanty S, Renuka K, Sood S, DAS BK, Kapil A. Antibigram pattern and seasonality of *Salmonella* serotypes in a North Indian tertiary care hospital. *Epidemiol Infect* 2006; 14:1-6.
  22. Mermin JH, Villar R, Carpenter J, Robert L, Samariddin A, Gasanova L, et al. A massive epidemic of multi-drug resistant typhoid fever in Tajikistan associated with consumption of municipal water. *J Infect Dis* 1999; 179: 1416-22.
  23. Niyogi SN. Shigellosis. *J Microbiol* 2005; 43: 133-43.
  24. Garg P, Cakraborty S, Basu I. Expanding multiple antibiotic resistance among clinical strains of *Vibrio cholerae* isolated from 1992-7 in Calcutta, India. *Epidemiol Infect* 2000; 94: 323-26.
  25. Taneja N, Mohan B, Khurana S, Sharma M. Antimicrobial resistance in selected bacterial enteropathogen in North India. *Indian J Med Res* 2004; 120: 39-43.
  26. Qadri F, Svennerholm AM, Faruque AS, Sack RB. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: epidemiology, microbiology, clinical features, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 465-83.
  27. Oyono BA, Subekti D, Tjaniadi P, Machpud N, Komalarini S, Setiawan B. Enteropathogen associated with acute diarrhea in community and hospital patient in Jakarta, Indonesia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 34: 139-46.
  28. Tjaniadi P, Lesmana M, Subekti D, Machpud N, Komalarini S, Santoso W, et al. Antimicrobial resistance of bacterial pathogen associated with diarrhea patients in Indonesia. *Am J Trop Hyg* 2003; 68: 666-70.
  29. Subekti DS, Lesmana M, Tjaniadi P, Machpud N, Sriwati, Sukarma, et al. Prevalence of enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) in hospitalized acute diarrhea patients in Denpasar, Bali, Indonesia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47: 399-405.
  30. Agtini MD, Rooswanti S, Lesmana M, Punjabi NH, Simanjuntak S, Wangsaputra F, et al. The burden of diarrhea, shigellosis dan cholera in North Jakarta, Indonesia: findings from 24 month surveillance. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 89: 1-11.