

ARTICLE REVIEW: GEN MECA SEBAGAI FAKTOR MUNCULNYA METHICILIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)

Prasetio, M, Barliana, Melisa. I

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran,
Jl. Raya Bandung Sumedang KM 21, *Jatinangor* 45363
Email : mosesprasetio23@gmail.com

Abstrak

Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) merupakan salah satu bentuk dari adanya resistensi antibiotik, khususnya antibiotik golongan β -laktam. Bakteri MRSA menjadi penyebab utama munculnya infeksi pada manusia. Kemampuan untuk resisten ini berasal dari gen *mecA* yang terdapat di dalam kromosom bakteri. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengetahui peran dari gen *mecA* terhadap resistensi antibiotik yang terjadi. Metode yang digunakan adalah dengan menelusuri jurnal yang menjelaskan bakteri MRSA, gen *mecA* dan hubungan keduanya hingga menyebabkan terjadinya resistensi. Hasil yang didapatkan adalah berupa hasil uji sensitivitas antimikroba terhadap bakteri MRSA dan hasil deteksi gen *mecA* pada MRSA dengan metode *Polymerase Chain Reaction (PCR)*. Berdasarkan hasil penelusuran pustaka maka diketahui bahwa gen *mecA* pada bakteri MRSA menyebabkan terjadinya resistensi antibiotik pada golongan β -laktam.

Kata kunci : Antibiotik, β -laktam, *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*, Resistensi Antibiotik, gen *mecA*

Abstract

Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) is one manifestation of their antibiotic resistance, especially for β -laktamase antibiotic group. MRSA bacteria are a major cause of infection in humans. The antibiotic resistance characteristic comes from the *mecA* gene present in the bacterial chromosome. Therefore, it is very important to know the role of the *mecA* gene on antibiotic resistance. This paper was done by searching literatures about MRSA bacteria, *mecA* gene and their relationship to cause resistance. The results obtained are in the form of test results antimicrobial against MRSA bacteria and the detection of MRSA *mecA* gene by *Polymerase Chain Reaction (PCR)*. The results showed that *mecA* gene that found in MRSA bacteria causing antibiotic resistance in penicilin groups.

Keywords : Antibiotic, β -laktamase, *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*, Antibiotic Resistance, *mecA* gene

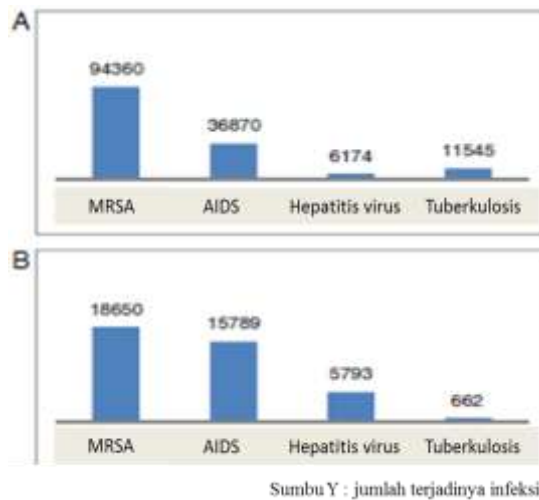
Pendahuluan

Antibiotik merupakan suatu obat bakteriostatik dan untuk membunuh yang digunakan dalam dunia kesehatan dan bakteri atau bakterisidal. Antibiotik ditujukan untuk bakteri. Antibiotik dapat terklasifikasi menjadi beberapa golongan, digunakan dengan dua tujuan, yaitu untuk meliputi golongan β -laktam, tetrasiklin, menghambat pertumbuhan bakteri atau linkosamid, kuinolon, aminoglikosida,

oksazolidin, makrolida, antibiotik sulfa dan golongan peptida siklik. Setiap antibiotik memiliki perbedaan dalam cara kerjanya, diantaranya adalah dengan menghambat sintesis dinding sel, menghambat sintesis asam folat, menghambat sintesis protein dan menghambat sintesis DNA atau RNA.^{1,2}

Masalah mulai terjadi ketika resistensi terhadap antibiotik mulai bermunculan.¹ Resistensi antibiotik telah menjadi salah satu permasalahan besar dalam dunia kesehatan.³ Resistensi antibiotik ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya adalah meningkatnya frekuensi penggunaan antibiotik dalam pengobatan penyakit.⁴ Faktor lainnya adalah menjamurnya pengembangan golongan antibiotik, yang akan menyebabkan bakteri semakin mudah resisten terhadap penggunaan antibiotik di waktu yang akan datang.^{5,6} Salah satu bentuk dari resistensi antibiotik yang cukup meresahkan adalah munculnya resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik golongan penisilin atau biasa disebut dengan bakteri *Methicillin*

Resistant Staphylococcus aureus (MRSA).⁷ Infeksi yang disebabkan oleh MRSA ini telah menjadi salah satu masalah kesehatan yang menjadi perhatian tidak hanya di beberapa negara saja, namun di seluruh bagian dunia.⁸ Hal ini terlihat dari tingginya angka infeksi yang disebabkan oleh bakteri MRSA di beberapa bagian belahan dunia.⁹ Kejadian infeksi di Eropa, terutama Portugal, Italia, Malta, Bulgaria, Siprus, Yunani, Spanyol, Turki, Irlandia dan Rumania, bakteri MRSA ini berkontribusi sebesar 44% terhadap terjadinya infeksi nosokomial.¹⁰ Kejadian infeksi di Amerika Serikat, bakteri MRSA berkontribusi sebesar 50 % terhadap infeksi nosokomial (Gambar 1).¹¹ Sedangkan di Asia, tepatnya di Iran, bakteri MRSA ini berkontribusi sebesar 68.4 % terhadap terjadinya infeksi nosokomial.¹² Tingginya tingkat prevalensi infeksi yang disebabkan oleh bakteri MRSA ini juga turut berpengaruh pada meningkatnya tingkat morbiditas dan mortalitas tiap tahunnya.¹³



Gambar 1. Beberapa penyebab infeksi pada survey yang dilakukan di Amerika Serikat. Infeksi yang disebabkan oleh bakteri MRSA merupakan infeksi dengan jumlah tertinggi¹¹

Resistensi antibiotik diketahui terjadi akibat adanya pengaruh dari gen *mecA* pada bakteri *Staphylococcus aureus*. Gen *mecA* secara umum telah diteliti dan diketahui menyebabkan resistensi antibiotik pada bakteri *Staphylococcus aureus*. Oleh karena itu, perlu diketahui secara lebih spesifik peran dari gen *mecA* ini terhadap kerja dari suatu antibiotik.¹⁴ Salah satu penanganan yang tepat adalah mengetahui secara akurat dan tepat deteksi terhadap gen MRSA yang mempengaruhi kejadian resistensi antibiotik sehingga dapat meningkatkan efek dari terapi yang dilakukan dan juga untuk mencegah terjadinya transmisi yang lebih luas.¹⁵

Oleh karena munculnya resistensi antibiotik yang telah meluas, maka diperlukan analisis dan penelitian untuk mengetahui bentuk resistensi antibiotik yang disebabkan oleh MRSA, serta deteksi yang tepat dan akurat untuk mengurangi dampak resistensi yang diakibatkan oleh MRSA.¹⁶ Melalui deteksi tersebut maka selanjutnya dapat diambil langkah untuk mengurangi dan mengobati efek yang ditimbulkan akibat infeksi MRSA.¹²

Metode

PubMed dan Medline adalah beberapa sumber artikel yang digunakan dalam pencarian mengenai gen yang berpengaruh terhadap resistensi antibiotik bakteri MRSA. Artikel-artikel yang digunakan mayoritas adalah artikel terbaru yang ditulis dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian jurnal-jurnal tersebut adalah *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus Antibiotic Resistance*, *MRSA Resistance*, dan *gene causing resistance in MRSA*. Selain itu, dilakukan pencarian mengenai bakteri MRSA itu sendiri pada artikel dan *website* yang ada dengan kata

kunci penyebab terjadinya resistensi bakteri MRSA.

Hasil

Pencarian literatur mengenai uji sensitivitas antimikroba, didapatkan bahwa antibiotik golongan β -laktam memiliki tingkat resistensi yang paling tinggi terhadap bakteri MRSA diantara seluruh golongan antibiotik (Tabel 1).

Kelas Antimikroba	MRSA (%) (n=121)
β -laktam/kombinasi penghambat β -laktamase	37.2
Levofloksasin	41.3
Penisilin	6.6
Aminoglikosida	19
Makrolid	16.5
Generasi pertama sefalosporin	40.5
Generasi kedua sefalosporin	8.3
Generasi ketiga sefalosporin	6.6
Vankomisin	24.8
Metronidazol	11.6
Trimetoprim/sulfametoksazol	10.7
Karbapenem	5.8
Seluruh antibiotik β -laktam	67.8

Tabel 1. Tingkat Resistensi Bakteri MRSA terdapat pada seluruh antibiotik golongan β -laktam, sedangkan untuk tingkat resistensi terendah terdapat pada antibiotik golongan karbapenem.¹⁷

Hal ini didukung pula pada pengujian sensitivitas bakteri MRSA terhadap antibiotik oksasilin. Berdasarkan pengujian tersebut didapatkan bahwa oksasilin tidak efektif digunakan pada bakteri MRSA (Tabel 2). Pada konsentrasi rendah tidak didapatkan hasil *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC). Namun,

pada konsentrasi yang lebih tinggi, nilai MIC didapatkan dimana pada konsentrasi 64 μ g/ml didapatkan sebanyak 2 hasil, pada konsentrasi 128 μ g/ml didapatkan sebanyak 1 hasil dan pada konsentrasi di atas 512 μ g/ml didapatkan sebanyak 16 hasil. Hasil yang didapatkan adalah berupa zona bening pada cawan petri.

MIC μ g/ml	Oksasilin		MIC μ g/ml	Vankomisin	
	MRSA _n (%)	MSSA _n (%)		MRSA _n (%)	MSSA _n (%)
30.25	-	14 (63.6)	1	18 (94.7)	22 (100)
6.5	-	2 (9)	2	1 (5.3)	-
1	-	6 (27.2)			
64	2 (25)				
128	1 (12.5)				
512	16 (62.5)				

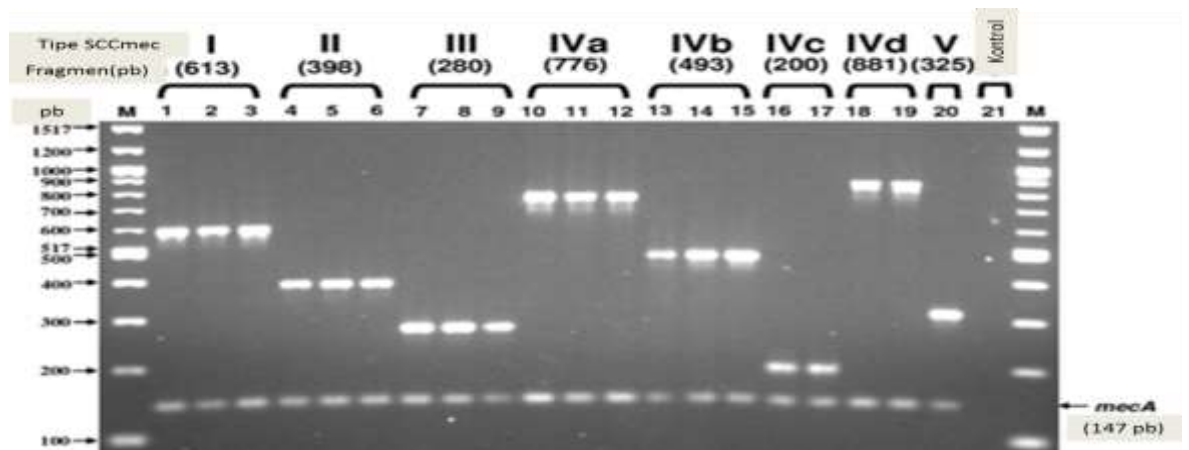
Tabel 2. Hasil dari Uji Sensitivitas dari Antimikroba menunjukkan bahwa Oksasilin sensitif terhadap bakteri MRSA dan memiliki konsentrasi MIC pada 64-512 μ g/ml.¹¹

Setelah pengujian sensitivitas, dilakukan deteksi dari SCCmec dengan menggunakan elektroforesis gel. SCCmec terlihat dalam berbagai sub tipe yaitu sub tipe sub tipe I, II, III, IVA, IVB, IVC, IVD, dan V serta didapatkan gen mecA yang memiliki ukuran 147 pasang basa (Gambar 2). Deteksi lebih spesifik dilakukan dengan PCR dan dideteksi dengan elektroforesis gel (Gambar 3).

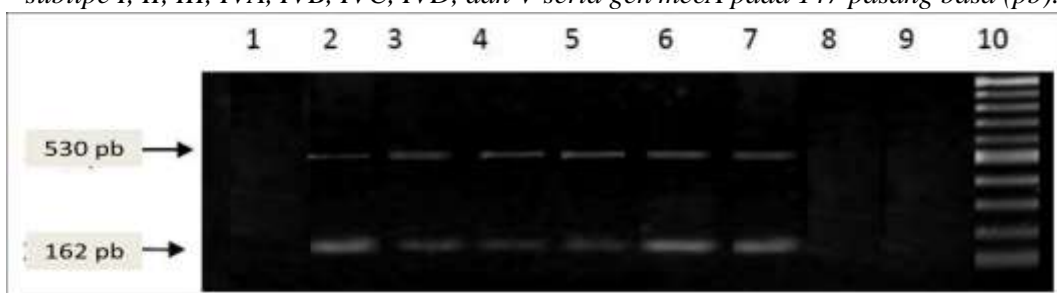
Pembahasan

Beberapa tahun terakhir ini bakteri telah menjadi penyebab utama munculnya infeksi yang mengacu pada menurunnya kualitas kesehatan manusia. Berdasarkan penelitian, bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri yang menjadi penyebab banyaknya terjadinya infeksi tersebut. Hal ini disebabkan karena bakteri ini memiliki beberapa jenis didasarkan terhadap kemampuannya untuk resisten terhadap antibiotik. Akibat dari terjadinya resistensi tersebut, penanganan terhadap bakteri menjadi sulit dan pemilihan terapi pun

menjadi terbatas sehingga menurunkan kualitas pengobatan yang berimbas pada menurunnya kualitas kesehatan. Sebenarnya pada awalnya, bakteri *Staphylococcus aureus* ini hanya menyebabkan resistensi terhadap antibiotik penisilin generasi pertama. Namun, seiring dengan berjalannya waktu, resistensi dari bakteri ini semakin meluas dan bakteri muncul dalam berbagai bentuk resistensi, termasuk resistensi terhadap penisilin generasi kedua (dikloksasilin, oksasilin, nafsilin, dan metisilin). Salah satu bentuk nyata dari resistensi ini adalah MRSA



Gambar 2. Identifikasi kromosom tipe SCCmec dengan gel electrophoresis dan didapatkan SCCmec sub tipe I, II, III, IVA, IVB, IVC, IVD, dan V serta gen *mecA* pada 147 pasang basa (pb).¹⁸



Gambar 3. Deteksi gen *mecA* yang telah diamplifikasi dengan menggunakan Gel Electrophoresis¹⁹

Bakteri MRSA ini merupakan bakteri yang menyebabkan resistensi terhadap antibiotik metisilin. Resistensi terhadap antibiotik ini terjadi akibat adanya gen yang terletak pada bagian *Mobile Genetic Element* (MGEs) seperti transposons dan plasmid, sedangkan untuk lebih spesifiknya gen resistensi ini terletak pada bagian kaset kromosom *mec*.²⁰, Terdapat perbedaan sub tipe dari elemen di dalam SCCmec untuk setiap jenis resistensi yang terjadi. Tipe elemen kromosom SCCmec ini adalah sub tipe I, II, III, IV dan V. Elemen-elemen tersebut terletak pada ukuran 21 hingga 67 kilobasa. Elemen dasar yang terdapat dalam kromosom *mec* ini terdiri dari gen *mec* dan gen *ccr* kompleks yang disertai dengan gen pelengkap seperti transposons.^{20,21}. Resistensi terhadap metisilin pada bakteri *Staphylococcus aureus* ini terjadi akibat gen *mecA*.²²

Deteksi yang tepat dapat dilakukan dengan pengujian sensitivitas dari antibiotik yang digunakan. Antibiotik tersebut akan menunjukkan kemampuannya dalam menghambat

pertumbuhan bakteri yang diuji. Metode ini disebut dengan metode MIC. Pengujian sensitivitas bakteri MRSA terhadap antibiotik, digunakan variasi jenis antibiotik untuk melihat resistensi yang terjadi. Pengujian menggunakan antibiotik golongan non β -laktam, dapat dilihat bahwa kondisi MIC telah muncul pada konsentrasi kecil atau rendah. Hal ini mengindikasikan bahwa tingkat resistensi bakteri MRSA pada antibiotik golongan non β -laktam rendah. Sedangkan pada antibiotik golongan β -laktam, dapat dilihat bahwa kondisi MIC baru muncul pada konsentrasi besar atau tinggi dengan tingkat munculnya MIC rendah. Hal ini menunjukkan bahwa bakteri MRSA ini resisten terhadap antibiotik golongan β -laktam tersebut. Selain itu hal ini juga mengindikasikan efektivitas dari antibiotik yang diuji, dimana antibiotik golongan non β -laktam lebih efektif digunakan pada bakteri MRSA dibandingkan dengan antibiotik golongan β -laktam. Selain itu, dapat dilihat pula dari tabel golongan antibiotik bahwa resistensi tertinggi dimiliki oleh antibiotik golongan β -laktam

dengan tingkat resistensi mencapai 67%. Deteksi menggunakan PCR dan elektroforesis gel maka dapat dilihat bahwa gen *mecA* yang diidentifikasi akan sesuai dengan marker yang sesuai. Gen *mecA* ini berada pada SCCmec kromosom dari *Staphylococcus aureus* dan gen ini mengkode transpeptidase spesifik yang menyebabkan bakteri resisten terhadap penggunaan metisilin. Gen ini menghasilkan *Penicillin Binding Protein* (PBP) 2A.²³ Protein ini memiliki afinitas yang rendah terhadap antibiotik golongan β -laktam. Bakteri yang menghasilkan protein ini akan memiliki kemampuan untuk resisten terhadap seluruh jenis dari golongan obat tersebut.²⁴ Resistensi yang disebabkan oleh MRSA ini juga merupakan masalah yang serius karena bakteri ini menyebabkan resistensi berantai, terutama pada pemakaian antibiotik golongan lainnya seperti golongan karbapenem, kuinolon, penisilin, dan aminoglikosida.⁵ Resistensi berantai ini disebabkan adanya gen lain selain gen *mecA* yang terdapat di dalam kromosom SCCmec yang menyebabkan bakteri memiliki

kemampuan untuk resisten terhadap golongan obat lainnya.¹⁴ Berdasarkan hal tersebut, maka resistensi bakteri MRSA ini dipengaruhi oleh gen *mecA* yang menghasilkan agen resistensi, dimana golongan antibiotik β -laktamase menjadi golongan yang secara spesifik dihambat oleh gen *mecA* ini sehingga tingkat resistensi yang tinggi dari bakteri MRSA ini terhadap antibiotik golongan penisilin dapat dipahami

Kesimpulan

Gen *mecA* yang dimiliki oleh bakteri MRSA menjadi faktor penentu terjadinya resistensi antibiotik. Resistensi antibiotik ini terjadi pada golongan antibiotik β -laktam, dimana resistensi terjadi akibat adanya protein PBP2A.

Daftar Pustaka

- ¹Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol* 2013;4:47.
- ²John Hopkins Medicine. (2014). *Antibiotic Guideline 2014-2015*. John Hopkins Medicine.
- ³Gould IM, Bal AM. New antibiotic agents in the pipeline and how they can overcome microbial resistance. *Virulence* 2013;4(2):185–191.
- ⁴George Sakoulas and Robert C. Moellering, Jr. 2Increasing Antibiotic

- Resistance among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:S360–7
- ⁵I.M. Gould Antibiotic resistance: the perfect storm *International Journal of Antimicrobial Agents* 34, S3 (2009) S2 S5
- ⁶Gould IM. Antimicrobials: an endangered species? *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:3834.
- ⁷Rossolini GM, Arena F, Pecile P, Pollini S. Update on the antibiotic resistance crisis. *Clin Opin Pharmacol* 2014;18:56-60.
- ⁸Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006;368:874–85. PubMed: 16950365
- ⁹Carroll KC. Rapid diagnostics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: current status. *Mol Diagn Ther* 2008; 12(1):15-24.
- ¹⁰Kock R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill* 2010;15(41):19688.
- ¹¹Watkins RR, David MZ, Salata RA. Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 2012; 61: 1179-1193.
- ¹²Solmaz Dibah¹, Mohsen Arzanlou^{2*}, Elham Jannati³, Reza Shapouri¹ Prevalence and antimicrobial resistance pattern of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from clinical specimens in Ardabil, Iran. *IRAN. J. MICROBIOL.* Vol. 6, No. 3 (June 2014), 163-168
- ¹³Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007;298(15):1763-7
- ¹⁴Duarte C. Oliveira^{1,2*}, Hermínia de Lencastre^{1,2} Methicillin-Resistance in *Staphylococcus aureus* Is Not Affected by the Overexpression in Trans of the *mecA* Gene Repressor: A Surprising Observation *PLoS Pathogens* | www.plospathogens.org August 2011 | Volume 6 | Issue 8 | e23287
- ¹⁵Dominique S. Blanc,^{1*} Patrick Basset,¹ Immaculé Nahimana-Tessema,¹ Katia Jaton,² Gilbert Greub,² and Giorgio Zanetti¹ High Proportion of Wrongly Identified Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriers by Use of a Rapid Commercial PCR Assay Due to Presence of Staphylococcal Cassette Chromosome Element Lacking the *mecA* Gene. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Feb. 2011, p. 722–724
- ¹⁶Askari E, Soleymani F, Arianpoor A, Tabatabai SM, Amini A, Nasab MN. Epidemiology of *mecA* methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15: 1010-1019.
- ¹⁷Eileen M. Graffunder and Richard A. Venezia. Risk Factors Associated With Nosocomial Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infection Including Previous Use of Antimicrobials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2002) 49, 999-1005
- ¹⁸Kunyan Zhang, Jo-Ann McClure, Sameer Elsayed, Thomas Louie and John M. Conly. Novel Multiplex PCR Assay for Characterization and Concomitant Subtyping of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* Types I to V in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Oct. 2005, p. 5026–5033 Vol. 43, No. 10
- ¹⁹Sajith Khan AK, Preetha J Shetty, Lakshmi Sarayu Y, Anandi

- Chidambaram, Ramesh Ranganathan. Detection of *mecA* genes of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* by Polymerase Chain Reaction. *International Journal of Health and Rehabilitation Sciences* Volume 1 Issue. (2012)
- ²⁰Shu Y. Queck^{1a}, Burhan A. Khan¹, Rong Wang^{1b}, Thanh-Huy L. Bach¹, Dorothee Kretschmer², Liang Chen³, Barry N. Kreiswirth³, Andreas Peschel², Frank R. DeLeo¹, Michael Otto¹* Mobile Genetic Element-Encoded Cytolysin Connects Virulence to Methicillin Resistance in MRSAPLoS Pathogens | www.plospathogens.org July 2009 | Volume 5 | Issue 7 | e1000533
- ²¹Peter C. Appelbaum Microbiology of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:S165–70
- ²²Frederic Laurent, Hubert Chardon, Marisa Haenni, Michele Bes, Marie-Elisabeth Reverdy, Jean-Yves Madec, Evelyne Lagier, François Vandenesch, and Anne Tristan MRSA Harboring *mecA* Variant Gene *mecC*, France *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 18, No. 9, September 2012
- ²³Hiramatsu K. Elucidation of the mechanism of antibiotic resistance acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and determination of its whole genome nucleotide sequence. *Jpn Med Assoc J* 2004; 47:153–9.
- ²⁴C. L. C. Wielders,* A. C. Fluit, S. Brisse, J. Verhoef, and F. J. Schmitz *mecA* Gene Is Widely Disseminated in *Staphylococcus aureus* Population. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Vol. 40, No. 11. Nov. 2002, p. 3970–3975