

Review Artikel: Resistensi Antimikroba *Staphylococcus pseudintermedius*

* Putu Ayu Sisyawati Putriningsih, I Putu Gede Yudhi Arjentinia

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Denpasar,

* Penulis koresponden: putu_ayu_sisyawati@unud.ac.id

Abstrak. *Staphylococcus pseudintermedius* merupakan bakteri Gram-positif yang hidup secara alami pada kulit dan mukosa anjing dan kucing yang sehat. Bakteri ini juga dapat ditemukan pada area tubuh yang lain dari hewan-hewan tersebut. Sebagai bakteri oportunistik, bakteri ini dapat menyebabkan infeksi pada kulit, telinga, jaringan tubuh lain serta infeksi luka pascaoperasi. Salah satu strain bakteri ini yang menjadi masalah di seluruh dunia saat ini adalah *methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP). Strain bakteri ini membawa gen *mecA* yang mengkode resistensi terhadap antibiotik betalaktam. Munculnya infeksi MRSP ini pertama kali pada tahun 2006 ketika ditemukan kasus-kasus infeksi pada anjing yang tidak dapat disembuhkan dengan antibiotik-antibiotik yang umum digunakan. Hingga saat ini infeksi MRSP menjadi masalah yang penting di dunia kedokteran hewan global karena terbatasnya pilihan obat yang dapat mengatasi infeksi. Selain itu, MRSP tidak hanya resisten terhadap antibiotik betalaktam saja, namun juga terhadap kelas antibiotik lainnya. Berbagai jenis resistensi antibiotik telah ditemukan pada MRSP. Sebagian besar gen resisten tersebut juga dimiliki oleh staphylococci lainnya atau bakteri Gram-positif lainnya sehingga dapat disimpulkan bahwa *S. pseudintermedius* dapat menerima materi genetik dari bakteri lainnya dan begitu juga sebaliknya. Pada umumnya MRSP memiliki gen resisten terhadap tiga atau lebih kelas antibiotik sehingga disebut dengan *multidrug resistant* (MDR). Beberapa resistensi antibiotik yang dimiliki oleh *S. pseudintermedius* yaitu betalaktam, tetrasiklin, makrolida, linkosamida, kloramfenikol, aminoglikosida, trimethoprim, fluoroquinolon, rifampisin, serta asam fusidat, dengan gen dan mekanisme resistennya masing-masing. Diperlukan adanya berbagai penelitian terkait bakteri ini khususnya di Bali sehingga diharapkan dapat berkontribusi dalam pemecahan dan pengendalian masalah infeksi.

Kata kunci: Anjing, antimikroba, resistensi, *Staphylococcus pseudintermedius*.

I. PENDAHULUAN

Antimicrobial resistance (AMR) didefinisikan sebagai kemampuan suatu mikroorganisme (bakteri, virus, parasit, fungi) untuk bertahan hidup di bawah pengaruh antimikroba. Saat ini masalah resistensi antimikroba telah menjadi salah satu ancaman terbesar di dunia terhadap kesehatan manusia, hewan, dan lingkungan [1-3]. Pertimbangan utama dalam dunia medis atau kesehatan adalah resistensi antibiotik. Penggunaan antibiotik yang luas dan berkepanjangan di seluruh dunia menyebabkan bakteri menciptakan mekanisme resisten yang lebih kompleks untuk mengatasi antibiotik tersebut [4-7].

Dalam kedokteran hewan, resistensi antibakteri yang telah diidentifikasi sebagai masalah penting dan luas dalam beberapa tahun terakhir adalah *methicillin-resistant* (MR) dan spesies *Staphylococcus* merupakan spesies yang paling penting dan dianggap memiliki efek klinis yang signifikan terkait dengan resistensi ini [8-11]. Staphylococci merupakan bakteri oportunistik yang sering diisolasi dari manusia dan hewan. Pada mamalia, Staphylococci hidup secara alami pada kulit, selaput lendir rongga hidung, tenggorokan, dan anus [12-13].

Spesies yang dilaporkan paling bertanggung jawab sebagai penyebab pioderma pada hewan kecil terutama anjing yaitu *Staphylococcus pseudintermedius*. Untuk mengendalikan infeksi *S. pseudintermedius* pada umumnya digunakan agen antimikroba. Namun, beberapa tahun terakhir ini telah diidentifikasi isolat *S. pseudintermedius* yang resisten terhadap methicillin yang telah terbukti resisten juga terhadap sebagian besar agen antimikroba yang disetujui untuk aplikasi veteriner [14].

Review ini menyediakan informasi mengenai resistensi antimikroba *Staphylococcus pseudintermedius*. Tujuan penulisan review artikel ini adalah untuk menyebarkan informasi terkait resistensi antimikroba yang saat ini telah menjadi masalah penting di dunia sehingga diharapkan dapat meminimalisir munculnya kasus-kasus baru.

II. METODE DAN PROSEDUR

Review artikel ini dibuat menggunakan beberapa referensi yang memiliki topik diskusi yang serupa atau terkait yang kemudian dirangkum menjadi satu topik diskusi yang lebih spesifik.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Resistensi Antimikroba *Staphylococcus pseudintermedius*

Resisten terhadap antimikroba dapat disebabkan oleh dua hal, yaitu faktor internal dan faktor eksternal. Faktor internal dihasilkan dari mutasi pada gen kromosom atau mekanisme dalam sel mikroorganisme untuk mencegah aksi antimikroba; sedangkan faktor eksternal terjadi karena perolehan faktor resisten genetik eksternal yang mungkin berasal dari organisme di lingkungan melalui *horizontal gene transfer* (HGT). Paparan antibiotik menginduksi resistensi antimikroba dalam banyak cara; mutasi gen kromosom atau perubahan target antimikroba (contoh: penurunan afinitas untuk obat), penurunan penyerapan obat, aktivasi mekanisme penghambatan, dan modifikasi total pada jalur metabolisme esensial, sedangkan HGT memprovokasi resistensi antibiotik dalam tiga cara: transformasi, transduksi, dan konjugasi [15]. Secara umum, konjugasi menggunakan *mobile genetic element* (MGE) sebagai “kendaraan” untuk berbagi informasi genetik yang penting, meskipun transfer langsung dari kromosom ke kromosom juga dapat terjadi [16]. *Mobile genetic element* yang paling penting adalah plasmid dan transposon. Keduanya memainkan peran vital dalam pengembangan dan penyebaran resistensi antimikroba di antara organisme yang relevan secara klinis [15].

Banyak penelitian yang berfokus pada isolat *methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP), namun relative sedikit yang diketahui tentang dasar molekuler resistensi antimikroba isolat *methicillin-susceptible Staphylococcus pseudintermedius* (MSSP). Tabel di bawah ini merangkum informasi mengenai gen dan mutasi yang terlibat dalam MRSP dan MSSP.

Tabel 1. Resistensi antimikroba *staphylococcus pseudintermedius* [14]

Kelas antimikroba	Gen resisten	Mekanisme resistensi
Betalaktam	<i>mecA</i> <i>blaZ</i>	Target alternatif dengan afinitas yang rendah terhadap antibiotik betalaktam Inaktivasi penisilin melalui hidrolisis
Tetrasiklin	<i>tet(M)</i> <i>tet(O)</i> <i>tet(K)</i> <i>tet(L)</i>	Perlindungan target melalui protein yang melindungi ribosom Perlindungan target melalui protein yang melindungi ribosom Mekanisme efflux Mekanisme efflux
Makrolida dan linkosamida	<i>erm(A)</i> <i>erm(B)</i> <i>erm(C)</i> <i>msr(A)</i> <i>lnu(A)</i>	Metilasi 23S rRNA Metilasi 23S rRNA Metilasi 23S rRNA Mekanisme efflux Inaktivasi linkosamida melalui nukleotidilasi
Kloramfenikol	<i>cat_{PC221}</i>	Inaktivasi melalui asetilasi
Aminoglikosida	<i>aacA-aphD</i> <i>aphA3</i> <i>sat4</i> <i>aadE</i>	Inaktivasi gentamisin, tobramisin, dan kanamisin melalui asetilasi atau fosforilasi Inaktivasi kanamisin melalui fosforilasi Inaktivasi streptotrisin melalui asetilasi Inaktivasi streptotrisin melalui adenilasi
Trimetoprim	<i>dfpG</i>	Target tidak peka alternatif (dihydrofolate reductase)
Fluoroquinolon	-	Mutasi pada gen <i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> , <i>glaA</i> , <i>glaB</i>
Rifampisin	-	Mutasi pada gen <i>rpoB</i>
Asam fusidat	<i>fusC</i>	Perlindungan target melalui ikatan pada elongasi faktor G

Methicillin-Resistant (MR) dan Multidrug-Resistant (MDR)

Methicillin adalah obat golongan penisilin yang diciptakan untuk menghindari resistensi penisilin yang dimediasi oleh *penicillinase staphylococcal*. Tidak lama setelah penerapan obat ini dalam pengobatan manusia, *Staphylococcus aureus* menjadi resisten terhadapnya melalui akuisisi gen *mecA*. Gen ini mengkode protein pengikat spesifik (PBP2a) dengan afinitas rendah terhadap semua jenis antibiotik betalaktam, termasuk sefalosporin [17]. Saat ini, methicillin tidak lagi digunakan dalam praktek klinis, namun istilah *methicillin-resistant* masih digunakan untuk menggambarkan strain bakteri yang resisten terhadap semua jenis antibiotik betalaktam. Methicillin-resistant *Staphylococcus* (MRS) telah dilaporkan resisten terhadap kelas antibiotik lainnya seperti aminoglikosida, fluoroquinolones, linkosamida, makrolida, tetrasiklin, sulfonamida potensial, kloramfenikol, dan rifampisin [14], apabila MRS resisten terhadap

setidaknya dua kelas antibiotik lainnya maka disebut dengan multidrug-resistant (MDR) [18]. Banyak isolat MRS klinis dari anjing dan kucing di seluruh dunia yang dilaporkan sebagai MDR [19].

Dasar Genetik Resistensi Antimikroba *Staphylococcus pseudintermedius*

Pada Tabel 1 telah diuraikan sejumlah gen resisten antimikroba yang telah terdeteksi pada *S. pseudintermedius*. Sebagian besar gen resisten ini juga telah diidentifikasi pada spesies Staphylococci lainnya atau bakteri dari genera dan spesies Gram-positif lainnya. Hal ini membuktikan kemampuan *S. pseudintermedius* untuk memperoleh materi genetik dari bakteri lainnya [14]. Namun berbeda dengan Staphylococci lainnya, pada *S. pseudintermedius*, plasmid tampaknya tidak memainkan peran penting sebagai pembawa dari gen resisten antimikroba [20-23]. Resistensi plasmid jarang terdeteksi pada isolat *S. pseudintermedius*. *Staphylococcus pseudintermedius* tampaknya lebih menyukai gen resisten antimikroba yang ditularkan melalui transposon [21, 22]. Pada *S. pseudintermedius*, transposon berintegrasi ke dalam DNA kromosom dan direplikasi sebagai bagian dari genom *S. pseudintermedius*. Penelitian perbandingan dari HGT menggunakan strain *S. aureus*, *S. pseudintermedius* dan *S. hyicus* sebagai spesies penerima menunjukkan bahwa transfer plasmid ke *S. pseudintermedius* terjadi pada frekuensi yang jauh lebih rendah daripada *S. aureus* atau *S. hyicus*, sedangkan transfer transposon diduga langsung ke kromosom terjadi pada frekuensi yang hampir sama pada ketiga spesies tersebut [24]. Pengamatan ini menunjukkan bahwa *S. pseudintermedius* mungkin telah mengembangkan cara dan upaya untuk melindungi diri dari DNA ekstrakromosomal [25, 26]. Penelitian yang dilakukan oleh Perreten et al. [27] dan Kadlec et al. [28] menunjukkan bahwa akumulasi gen resisten dan mutasi yang memediasi resistensi, yang saat ini ditemukan terutama pada isolat MRSP dari anjing dan kucing, menjadikan isolat ini resisten terhadap hampir semua agen antimikroba yang tersedia untuk terapi dalam kedokteran hewan. Dengan demikian, pengendalian infeksi MRSP menjadi tantangan nyata bagi praktisi veteriner [14].

IV. KESIMPULAN

Staphylococcus pseudintermedius memiliki banyak jenis gen resisten dan mekanisme resistensinya masing-masing, yang didapatkan melalui mutasi ataupun secara HGT. Bahkan banyak strain MRSP yang tidak hanya resisten terhadap satu kelas antibiotik (betalaktam) saja, namun juga resisten terhadap minimal dua kelas antibiotik lainnya sehingga disebut sebagai MDR sehingga menyebabkan sulitnya mengatasi infeksi MRSP terkait terbatasnya pilihan obat yang dapat digunakan. Pengendalian infeksi MRSP ini kini menjadi tantangan bagi dokter hewan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung penulisan artikel review ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] M. A. Abushaheen, Muzahed, A. J. Fatani, M. Alosaimi, W. Mansy, M. George, S. Acharya, S. Rathod, D. D. Divakar, C. Jhugroo, S. Vellappally, A. A. Khan, J. Shaik, and P. Jhugroo. (2020, June). Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance *Dis. Mon.* 66. 100971.
- [2] P. Dadgostar. (2019, December). Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infect. Drug Resist.* 12. 3903–10.
- [3] B. Aslam, W. Wang, M. I. Arshad, M. Khurshid, S. Muzammil, M. H. Rasool, M. A. Nisar, R. F. Alvi, M. A. Aslam, M. U. Qamar, M. K. F. Salamat, and Z. Baloch. (2018, October). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect. Drug Resist.* 11. 1645–1658.
- [4] F. C. Tenover. (2006, June). Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am. J. Infect. Control.* 34. S3–10.
- [5] G. Zhou, Q. S. Shi, X. M. Huang, and X. B. Xie. (2015, September). The Three Bacterial Lines of Defense against Antimicrobial Agents. *Int. J. Mol. Sci.* 16. 21711–33.
- [6] B. Khameneh, R. Diab, K. Ghazvini, and B. S. F. Bazzaz. (2016, June). Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat. *Microb. Pathog.* 95. 32–42.
- [7] F. Read and R. J. Woods. (2014, October). Antibiotic resistance management. *Evol. Med. Public Health.* 2014.147.
- [8] D. O. Morris, K. A. Rook, F. S. Shofer, and S. C. Rankin. (2006, October). Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003-04). *Vet. Dermatol.* 17. 332–7.
- [9] R. D. Jones, S. A. Kania, B. W. Rohrbach, L. A. Frank, and D. A. Bemis. (2007, January). Prevalence of oxacillin- and multidrug-resistant staphylococci in clinical samples from dogs: 1,772 samples (2001-2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 230. 221–7.
- [10] D. A. Bemis, R. D. Jones, L. E. Hiatt, E. D. Ofori, B. W. Rohrbach, L. A. Frank, and S. A. Kania. (2006, September). Comparison of tests to detect oxacillin resistance in *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus schleiferi*, and *Staphylococcus aureus* isolates from canine hosts. *J. Clin. Microbiol.* 44. 3374–6.

- [11] T. Kawakami, S. Shibata, N. Murayama, M. Nagata, K. Nishifuji, T. Iwasaki, and T. Fukata. (2010, December). Antimicrobial susceptibility and methicillin resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus schleiferi* subsp. coagulans isolated from dogs with pyoderma in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 72. 1615–9.
- [12] N. Nagase, A. Sasaki, K. Yamashita, A. Shimizu, Y. Wakita, S. Kitai, and J. Kawano. (2002, March). Isolation and species distribution of staphylococci from animal and human skin. *J. Vet. Med. Sci.* 64. 245–50.
- [13] H. F. L. Wertheim, D. C. Melles, M. C. Vos, W. van Leeuwen, A. van Belkum, H. A. Verbrugh, and J. L. Nouwen. (2005, December). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet. Infect. Dis.* 5. 751–62.
- [14] K. Kadlec and S. Schwarz. (2012, August). Antimicrobial resistance of *Staphylococcus pseudintermedius*. *Vet. Dermatol.* 23. 276–e55.
- [15] J. M. Munita and C. A. Arias. (2016, April). Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol. Spectr.* 4(2).
- [16] J. M. Manson, L. E. Hancock, M. S. Gilmore. (2010, July). Mechanism of chromosomal transfer of *Enterococcus faecalis* pathogenicity island, capsule, antimicrobial resistance, and other traits. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107(27). 12269–74.
- [17] Berger-Bachi and S. Rohrer. (2002, September). Factors influencing methicillin resistance in staphylococci. *178.* 165–7.
- [18] P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbarth, J. F. Hindler, G. Kahlmeter, B. Olsson-Liljequist, D. L. Paterson, L. B. Rice, J. Stelling, M. J. Struelens, A. Vatopoulos, J. T. Weber, D. L. Monnet. (2012, March). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 18. 268–81.
- [19] Detwiler, P. Bloom, A. Petersen, and E. J. Rosser Jr. (2013, June). Multi-drug and methicillin resistance of staphylococci from canine patients at a veterinary teaching hospital (2006-2011). *Vet. Q.* 33. 60–7.
- [20] Werckenthin, M. Cardoso, J. L. Martel, and S. Schwarz, S. (2001, May-August). Antimicrobial resistance in staphylococci from animals with particular reference to bovine *Staphylococcus aureus*, porcine *Staphylococcus hyicus*, and canine *Staphylococcus intermedius*. *Vet. Res.* 32. 341–362.
- [21] S. Schwarz, A. T. Feßler, T. Hauschild, C. Kehrenberg, and K. Kadlec. (2011, December). Plasmid-mediated resistance to protein biosynthesis inhibitors in staphylococci. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1241. 82–103.
- [22] R. Lyon and R. Skurray. (1987, March). Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: genetic basis. *Microbiol. Rev.* 51. 88–134.
- [23] S. Schwarz, M. C. Roberts, C. Werckenthin, Y. Pang, and C. Lange. (1998, October). Tetracycline resistance in *Staphylococcus* spp. from domestic animals. *Vet. Microbiol.* 63. 217–227.
- [24] W. C. Noble, M. Rahman, T. Karadec, S. Schwarz. (1996, September). Gentamicin resistance gene transfer from *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* to *Staphylococcus aureus*, *S. intermedius* and *S. hyicus*. *Vet. Microbiol.* 52. 143–152.
- [25] N. L. Ben Zakour, J. Bannoehr, A. H. van den Broek, K. L. Thoday, and J. R. Fitzgerald. (2011, May). Complete genome sequence of the canine pathogen *Staphylococcus pseudintermedius*. *J. Bacteriol.* 193. 2363–2364.
- [26] H. Tse, H. W. Tsoi, S. P. Leung, I. J. Urquhart, S. K. Lau, P. C. Woo, and K. Y. Yuen. (2011, April). Complete genome sequence of the veterinary pathogen *Staphylococcus pseudintermedius* strain HKU10-03, isolated in a case of canine pyoderma. *J. Bacteriol.* 193. 1783–1784.
- [27] V. Perreten, K. Kadlec, S. Schwarz, U. G. Andersson, M. Finn, C. Greko, A. Moodley, S. A. Kania, L. A. Frank, D. A. Bemis, A. Franco, M. Iurescia, A. Battisti, B. Duim, J. A. Wagenaar, E. van Duijkeren, J. S. Weese, J. R. Fitzgerald, A. Rossano, and L. Guardabassi. (2010, June). Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. *J. Antimicrob. Chemother.* 65. 1145–1154.
- [28] K. Kadlec, S. Schwarz, V. Perreten, U. G. Andersson, M. Finn, C. Greko, A. Moodley, S. A. Kania, L. A. Frank, D. A. Bemis, A. Franco, M. Iurescia, A. Battisti, B. Duim, J. A. Wagenaar, E. van Duijkeren, J. S. Weese, J. R. Fitzgerald, A. Rossano, and L. Guardabassi. (2010, August). Molecular analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* of feline origin from different European countries and North America. *J. Antimicrob. Chemother.* 6. 1826–1828.