



Prevalensi Gen OXA-23 pada Isolat Klinis *Acinetobacter baumannii*

Mhd. Alzaref¹, Gestina Aliska², Linosefa³

¹ Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

² Bagian Farmakologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang

³ Bagian Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang

ABSTRACT

Latar Belakang. Bakteri *Acinetobacter baumannii* merupakan tantangan besar dalam masalah di era modern seperti sekarang karena sifatnya yang *multi-drug resistant* (MDR) melalui adanya mekanisme resistensi pada bakteri tersebut yaitu produksi enzim *beta lactamase*, salah satunya adalah *oxacillinases*. Beberapa penelitian sebelumnya telah mengungkapkan bahwa gen OXA-23 berperan penting dalam produksi enzim *beta lactamase* sehingga bakteri ini resisten terhadap antibiotik khususnya golongan karbapenem.

Objektif. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* yaitu dengan melihat prevalensi gen OXA-23 pada isolat klinis bakteri tersebut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dan menggunakan rancangan *cross-sectional* dengan menggunakan teknik *polymerase chain reactions* (PCR) dan elektroforesis. Sampel yang diteliti berupa isolat klinis bakteri *Acinetobacter baumannii* yang disimpan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Hasil. Dari 150 isolat klinis *Acinetobacter baumannii* yang diteliti, sebagian besar bakteri masih sensitif terhadap antibiotik golongan Amikacin (84%), Tigecycline (78,76%), dan Trimethoprim/Sulfamethoxazole (76,77%). Sedangkan seluruh isolat bakteri *Acinetobacter baumannii* resisten terhadap cefazolin. Pada uji PCR dan elektroforesis didapatkan 50 isolat klinis positif gen OXA-23. Isolat klinis yang ditemukan positif gen OXA-23 tersebut 46 (85,18%) diantaranya merupakan resisten karbapenem, sedangkan 4 (4,3%) isolat lainnya merupakan sensitif karbapenem.

Kesimpulan Prevalensi gen OXA-23 pada bakteri *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem di RSUP Dr. M. Djamil Padang tergolong tinggi.

Kata kunci. *Acinetobacter baumannii*, karbapenem, gen OXA-23

Background. *Acinetobacter baumannii* is such a big challenge in this modern era because of their multi-drug resistance (MDR) through their resistance mechanism,

namely the production of beta lactamase enzymes, one of them is oxacillinases. Several studies have revealed that the OXA-23 gene has an important role in the production of the beta lactamase enzyme so that these bacteria are resistant to antibiotics, especially carbapenem.

Objective. This study was conducted to determine the description of the resistance of the *Acinetobacter baumannii* by looking at the prevalence of the OXA-23 gene in clinical isolates of these bacteria at RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Methods. This study was a descriptive observational study and used a cross-sectional design using polymerase chain reactions (PCR) and electrophoresis techniques. The samples were clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* bacteria stored in the Microbiology Laboratory of the Faculty of Medicine, Andalas University with inclusion and exclusion criteria.

Results. Of the 150 clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* studied, most of the bacteria were still sensitive to the antibiotics of Amikacin (84%), Tigecycline (78.76%), and Trimethoprim / Sulfamethoxazole (76.77%). Meanwhile, all of the *Acinetobacter baumannii* isolates were resistant to cefazolin. In PCR and electrophoresis tests, 50 clinical isolates were positive for the OXA-23 gene. 46 (85,18%) of them were carbapenem resistant, while the other 4 (4,3%) isolates were sensitive to carbapenem.

Conclusion. Prevalence of the OXA-23 gene in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteria in Dr. M. Djamil Padang is high.

Keyword: *Acinetobacter baumannii*, carbapenem, OXA-23 gene

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Prevalensi gen OXA-23 pada *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem cukup tinggi.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Prevalensi gen OXA-23 pada isolat *Acinetobacter baumannii* sensitif karbapenem sebesar 4,3%. Sedangkan pada isolat *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem, prevalensi gen OXA-23 sebesar 85,18%.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: 081374449708

E-mail: linosefa@med.unand.ac.id

ARTICLE INFORMATION

Received: August 18th, 2020

Revised: April 17th, 2021

Available online: May 27th, 2021

Pendahuluan

Healthcare-Associated Infections (HAIs) atau dahulu disebut sebagai infeksi nosokomial merupakan infeksi yang muncul pada pasien rawat inap di rumah sakit atau di tempat perawatan kesehatan lainnya, yang tidak ada pada saat masuk. Infeksi ini dapat terjadi selama perawatan di rumah sakit dan bahkan muncul setelah pasien keluar dari rumah sakit. Selain itu infeksi ini juga dapat terjadi pada tenaga kesehatan yang bekerja di tempat perawatan kesehatan. Kasus HAIs merupakan masalah utama bagi keselamatan pasien dan dampaknya dapat mengakibatkan lama perawatan di rumah sakit memanjang, resistensi mikroorganisme, dan risiko kematian meningkat.^{1,2}

Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2016, insiden HAIs di dunia cukup tinggi yaitu sekitar 7% pasien yang dirawat di rumah sakit mengalami HAIs pada negara maju dan 10% pada negara berkembang.³ Berdasarkan data dari *Central for Disease Prevention and Control* (CDC) pada tahun 2015, sekitar 1 dari 31 pasien rawat inap di pelayanan kesehatan mengalami HAIs.⁴ Di Amerika Serikat sekitar 4% pasien rawat inap di tempat pelayanan kesehatan mengalami HAIs. Sedangkan di Asean seperti Thailand memiliki angka kejadian 6,5%, Malaysia sekitar 14% dan Indonesia sekitar 7,1%.⁵ Insiden HAIs sering teridentifikasi pada ruang *Intensive Care Unit* (ICU). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Haifaa, *et al.* (2015) di Iran, sekitar 32,2% HAIs terjadi di ruang ICU.⁶

Bakteri penyebab HAIs kebanyakan *Multi-drug Resistant* (MDR). Penelitian yang dilakukan oleh Lindsley, *et al.* (2017) mengungkapkan bahwa setidaknya bakteri penyebab HAIs yang resisten terhadap beberapa antibiotik berkisar 7,2% hingga 83,1%.⁷ Penelitian lainnya menyatakan prevalensi bakteri HAIs yang resisten terhadap antibiotik berkisar antara 9,9% hingga 83,8%.⁸ Tingginya tingkat resistensi yang ditunjukkan oleh bakteri penyebab HAIs menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan

mortalitas.⁹ Salah satu bakteri penyebab HAIs yang tingkat resistennya tinggi adalah bakteri *Acinetobacter baumannii*.¹⁰

Bakteri *Acinetobacter baumannii* merupakan tantangan yang besar dalam masalah kesehatan di era modern seperti sekarang. Menurut WHO (2017) bakteri ini masuk sebagai tiga permasalahan utama dari MDR yang perlu diperhatikan, karena tingkat resistennya tinggi terhadap antibiotik lini pertama.¹¹ Pada tahun 2015 jumlah kejadian infeksi *Acinetobacter baumannii* tercatat lebih dari 8.500 kasus di Amerika Serikat dengan kematian sebanyak 700 orang.¹² Studi yang dilakukan di Brazil tahun 2010 mendapatkan prevalensi *Acinetobacter baumannii* yang ditemukan di ruang ICU sebesar 9,5%.¹³ Sedangkan prevalensi *Acinetobacter baumannii* di Swiss dilaporkan sekitar 8,4%.¹⁴ Prevalensi *Acinetobacter baumannii* di Iran juga meningkat pesat dalam studi 5 tahun sebesar 11-30%.¹⁵ Di Maroko prevalensi *Acinetobacter baumannii* sendiri dilaporkan sebanyak 6,94%.¹⁶ Berdasarkan data dari Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dari Juli – Desember 2018 ditemukan 98 isolat klinis *Acinetobacter baumannii* dari pasien yang dirawat di ruang ICU dan Non ICU.¹⁷ Beberapa studi melaporkan prevalensi *Acinetobacter baumannii* diikuti dengan tingginya resistensi bakteri tersebut terhadap antibiotik.^{8,18}

Pada tahun 1970-an bakteri *Acinetobacter baumannii* masih sensitif terhadap beberapa antibiotik, namun pada saat ini banyak studi melaporkan tingginya tingkat resistensi bakteri ini, terutama pada golongan penisilin dan golongan karbapenem.¹⁹ Tingkat resistensi *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik dilaporkan meningkat signifikan di China yaitu 17,3% pada tahun 2004 menjadi 60,4% pada tahun 2014.¹⁸ Di Malaysia resistensi *Acinetobacter baumannii* terhadap *Carbapenem* dilaporkan berkisar 50-60%.²⁰ Data dari *Internasional Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC) pada tahun 2010-2015 di 50 negara mengungkapkan bahwa tingkat resistensi

Acinetobacter baumannii terhadap karbapenem yaitu 62,6% hingga 90,2%.²¹ Penelitian yang dilakukan di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada tahun 2014 menunjukkan karbapenem memiliki sensitivitas yang rendah terhadap *Acinetobacter baumannii* yaitu 41,3% pada kultur sputum dan 14,2% pada kultur darah.²²

Tingginya tingkat resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik golongan karbapenem dikarenakan adanya aktivitas *carbapenemase* pada bakteri penghasil *extended spectrum β -lactamase* (ESBL). Berdasarkan klasifikasi Ambler, ESBL dibagi menjadi beberapa kelas yaitu kelas A, B, C, dan D. Dari kelas ini salah satu yang paling mengkhawatirkan adalah kelas D atau *oxacillinases* (OXAs) karena memiliki aktivitas *carbapenemase* sehingga bakteri ini tahan terhadap antibiotik golongan karbapenem, antibiotik dengan spektrum luas yang sebelumnya telah menjadi terapi utama infeksi bakteri *Acinetobacter baumannii* karena ketahanannya terhadap berbagai macam *β -lactamase*.²³ Berdasarkan data dari RSUP Dr. M. Djamil Padang periode bulan Juli-Desember 2018, tingkat resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik golongan karbapenem sebesar 48,1%.¹⁷

Banyak penelitian telah dilakukan dengan mengidentifikasi gen yang mengekspresikan produksi enzim *oxacillinases* di beberapa negara. Subgrup dari OXAs telah diidentifikasi menjadi empat kelas yaitu *blaOXA-23*, *blaOXA-24*, *blaOXA-51*, dan *blaOXA-58*.²³ Penelitian yang dilakukan di Turki pada tahun 2019 mengidentifikasi gen OXA-23 sebesar 96% dari semua isolat dan hanya 3% gen OXA-58 yang teridentifikasi dari isolat *Acinetobacter baumannii* resisten karpabenem.²⁴ Penelitian di Arab Saudi (2019) juga mendapatkan prevalensi gen OXA-23 pada isolat *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem sebesar 92%. Banyaknya isolat *Acinetobacter baumannii* yang resisten terhadap karbapenem mengandung gen OXA-23 membuat banyak peneliti menetapkan *cluster* gen tersebut sebagai gen yang bertanggung jawab dalam produksi enzim *oxacillinases*.^{25,26} Hal ini menyebabkan banyaknya penelitian yang dilakukan untuk mengetahui prevalensi *cluster* gen OXA-23 di berbagai negara.

Penelitian tentang gen OXA-23 pada bakteri *Acinetobacter baumannii* sudah banyak dilakukan

di luar negeri, sedangkan di Sumatera Barat, khususnya Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang penelitian tentang gen OXA-23 pada bakteri *Acinetobacter baumannii* belum pernah dilakukan. Padahal tingkat resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik khususnya golongan karbapenem di RSUP Dr. M. Djamil Padang cukup tinggi. Hal ini membuat peneliti tertarik untuk melakukan studi prevalensi gen OXA-23 pada isolat klinis *Acinetobacter baumannii* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Metode

Jenis penelitian ini adalah deskriptif observasional *cross sectional* dengan metode *total sampling* yang dilakukan selama bulan Maret - Juli 2020. Penelitian dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk proses subkultur isolat, *Polymerase Chain Reaction (PCR)* dan Elektroforesis.

Sampel penelitian adalah isolat *Acinetobacter baumannii* yang tersimpan di Laboratorium mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang diambil dari pasien pada Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang. Kriteria inklusi yang digunakan adalah isolat klinis *Acinetobacter baumannii* yang memiliki data lengkap terkait uji sensitivitas terhadap meropenem. Untuk kriteria eksklusi adalah isolat klinis *Acinetobacter baumannii* yang tidak tumbuh setelah tiga kali disubkultur.

Jumlah sampel yang diteliti berjumlah 150 isolat yang diambil dari Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Sampel kemudian dilakukan subkultur untuk mendapatkan DNA murni. Selanjutnya akan dilakukan proses elektroforesis, kemudian hasil dianalisis dengan menggunakan Gel Doc (*UV transillumination*).

Hasil

1. Sensitifitas Antibiotik terhadap bakteri *Acinetobacter baumannii*

Prevalensi kepekaan bakteri *Acinetobacter baumannii* terhadap berbagai antibiotik yang diperiksa pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel dibawah.

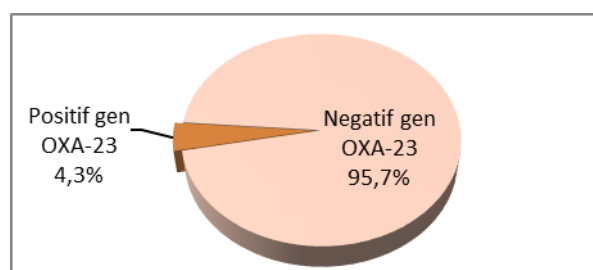
Berdasarkan tabel 1 sebagian besar isolat bakteri *Acinetobacter baumannii* masih sensitif terhadap beberapa antibiotik seperti Amikacin

(84%), Tigecycline (78,76%), dan Trimethoprim/Sulfamethoxazole (76,77%). Sedangkan semua isolat bakteri *Acinetobacter baumannii* resisten terhadap cefazolin. Salah satu pilihan terapi yang dapat digunakan untuk infeksi akibat bakteri *Acinetobacter baumannii* adalah antibiotik golongan karbapenem dan β -lactamase inhibitors lainnya seperti meropenem, namun berdasarkan penelitian ini frekuensi bakteri *Acinetobacter baumannii* yang sensitif terhadap antibiotik golongan karbapenem hanya 62%.

Tabel 1. Prevalensi kepekaan bakteri *Acinetobacter baumannii* terhadap berbagai antibiotik

Antibiotik	Hasil		
	Sensitif n(%)	Intermedie t n(%)	Resisten n(%)
Amikacin	126(84)	3(2)	21(14)
Ampicilin/ Sulbactam	83(56,84)	2(1,36)	61(37,19)
Ceftazidime	48(32)	1(0,67)	101(67,33)
Ciprofloxacin	43(29,45)	2(1,36)	101(69,17)
Ceftriaxone	11(7,33)	37(24,67)	102(68)
Cefazolin	0(0)	0(0)	150(100)
Cefepime	47(32,19)	0(0)	99(67,81)
Gentamicin	59(39,33)	12(8)	79(52,67)
Meropenem	93(62)	3(2)	54(36)
Trimethopri m/Sulfameth oxazole	113(77,39)	0(0)	33(22,61)
Tigecycline	115(78,76)	30(20,54)	1(0,68)
Piperacillin/ Tazobactam	49(32,66)	4(2,67)	97(64,67)

2. Prevalensi Gen OXA-23 pada Bakteri *Acinetobacter baumannii* Sensitif Karbapenem

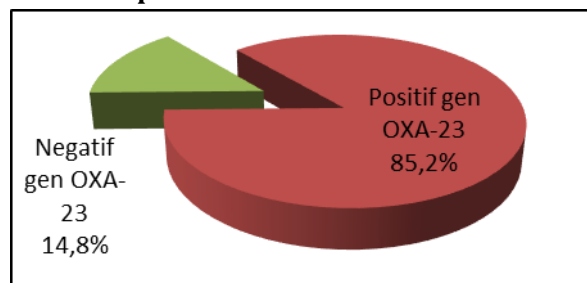


Gambar 2 Prevalensi gen OXA-23 pada bakteri *Acinetobacter baumannii* sensitif karbapenem

Berdasarkan gambar 2 dapat dilihat frekuensi bakteri *Acinetobacter baumannii* sensitif karbapenem yang positif gen OXA-23 sebanyak 4

isolat (4,3%), sedangkan frekuensi bakteri *Acinetobacter baumannii* sensitif karbapenem yang negatif gen OXA-23 sebanyak 90 isolat (95,7%).

3. Prevalensi Gen OXA-23 pada Bakteri *Acinetobacter baumannii* Resistan Karbapenem



Gambar 3 Prevalensi gen OXA-23 pada bakteri *Acinetobacter baumannii* resistan karbapenem

Berdasarkan gambar 3 dapat dilihat frekuensi bakteri *Acinetobacter baumannii* resistan karbapenem yang positif gen OXA-23 sebanyak 46 isolat (85,2%), sedangkan frekuensi bakteri *Acinetobacter baumannii* resistan karbapenem yang negatif gen OXA-23 sebanyak 8 isolat (14,8%).

Pembahasan

Berdasarkan penelitian ini, dapat dilihat bahwa *amikacin* adalah antibiotik yang memiliki tingkat sensitifitas tertinggi terhadap isolat bakteri *Acinetobacter baumannii* sebesar 84%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Jefry tahun 2016 di Yogyakarta melaporkan bahwa *amikacin* memiliki tingkat sensitifitas tertinggi yaitu 85,9%.²⁷ Beberapa antibiotik lain yang masih sensitif terhadap isolat bakteri *Acinetobacter baumannii* yaitu *tigecycline* dan *trimethoprim/sulfamethoxazole*. Sesuai dengan penelitian Venty, *et al* (2014) di Riau yang menunjukkan bahwa *amikacin* dan *tigecycline* memiliki sensitifitas tinggi terhadap *Acinetobacter baumannii* yaitu 75,8% dan 79,3%.²²

Pada penelitian ini didapatkan bahwa semua isolat bakteri *Acinetobacter baumannii* yang diteliti resisten terhadap cefazolin dan

beberapa antibiotik golongan sefalosporin seperti *ceftazidime* (32%) dan *ceftriaxone* (7,33%) memiliki sensitivitas yang rendah terhadap bakteri *Acinetobacter baumannii*. Hal ini sependapat dengan penelitian yang dilakukan oleh Sherli (2015) di Denpasar yang mengatakan bahwa 100% isolat bakteri *Acinetobacter baumannii* resisten terhadap antibiotik golongan sefalosporin.²⁸ Hasil penelitian yang didapatkan oleh Silvia, *et al* (2016) di Surabaya bahwa antibiotik golongan sefalosporin memiliki sensitivitas rendah terhadap bakteri *Acinetobacter baumannii* yaitu sekitar 12%.²⁹ Hal ini terjadi karena bakteri *Acinetobacter baumannii* juga menghasilkan ESBL yang merupakan kelompok enzim pemecah antibiotik golongan penisilin dan sefalosporin. Mekanisme resistensi yang disebabkan oleh ESBL diyakini bertanggungjawab untuk resistensi terhadap antibiotik golongan sefalosporin.³⁰

Menurut *Clinical Infectious Diseases* (CID), terapi pilihan dalam mengatasi infeksi MDR *Acinetobacter baumannii* masih belum dapat ditetapkan, namun antibiotik golongan karbapenem dan aminoglikosida masih bisa dijadikan sebagai pilihan terapi untuk infeksi ini karena aktivitas bakterisida yang tinggi serta ketahanan antibiotik ini terhadap β -*lactamase*.³¹ Pada penelitian ini didapatkan sensitifitas meropenem yaitu 62%. Hasil ini meningkat pada penelitian sebelumnya tahun 2019 di tempat yang sama dimana sensitivitas meropenem hanya sebesar 46,8%.¹⁷

Beberapa penelitian melaporkan angka sensitifitas antibiotik karbapenem terhadap bakteri *Acinetobacter baumannii* bervariasi. Penelitian yang dilakukan oleh Sherly, *et al* di Denpasar tahun 2015 mendapatkan sensitifitas meropenem terhadap bakteri *Acinetobacter*

baumannii sekitar 40%.²⁸ Penelitian Silvia, *et al* (2016) di Surabaya juga melaporkan sensitifitas meropenem terhadap isolat *Acinetobacter baumannii* sebesar 50%.²⁹ Studi di luar negeri seperti di Thailand dan Brazil melaporkan angka resistensi meropenem terhadap bakteri *Acinetobacter baumannii* cukup tinggi yaitu 78,7% dan 80,4%.^{32,13}

Pada beberapa penelitian yang telah dilaporkan sebelumnya menunjukkan bahwa sensitifitas meropenem terhadap bakteri *Acinetobacter baumannii* cenderung menurun. Hal ini mungkin terjadi karena penggunaan antibiotik yang tidak selektif mengingat meropenem merupakan antibiotik lini ketiga, sehingga strain *Acinetobacter baumannii* menjadi resisten terhadap antibiotik tersebut. Selain itu adanya mekanisme resistensi seperti produksi enzim *carbapenemase* dan mekanisme pompa eflux pada bakteri *Acinetobacter baumannii* menyebabkan bakteri ini mengalami resistensi terhadap meropenem.³³

Pada penelitian ini didapatkan bahwa isolat bakteri *Acinetobacter baumannii* sensitif karbapenem yang positif membawa gen OXA-23 sebanyak 4 isolat (4,30%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Zhou, *et al.* tahun 2015 di China melaporkan dari 89 isolat *Acinetobacter baumannii*, hanya 1 isolat (1,12%) sensitif karbapenem yang membawa gen OXA-23.³⁴ Penelitian Huseyin, *et al.* (2016) di Turki melaporkan dari 20 isolat *Acinetobacter baumannii* yang diteliti, tidak ada isolat sensitif karbapenem yang membawa gen OXA-23 dan hanya satu isolat intermediet (0,05%) yang membawa gen OXA-23.³⁵

Studi yang dilakukan oleh Laurent, *et al.* di Perancis melaporkan adanya enzim *carbapenemase* pada bakteri *Acinetobacter*

baumannii tidak selalu menjadikan isolat tersebut resisten terhadap karbapenem. Ketika bakteri *Acinetobacter baumannii* sensitif karbapenem memiliki gen OXA-23 pada plasmidnya, MIC imipinem mengalami peningkatan. Namun efek ini lebih rendah ketika gen OXA-58 diekspresikan dalam strain *Acinetobacter baumannii* yang sama.³⁶ Pada umumnya OXA menunjukkan hidrolisis karbapenem yang lemah. Pada penelitian ini terdapat 4 isolat *Acinetobacter baumannii* sensitif karbapenem yang memiliki gen OXA-23, yang menunjukkan bahwa gen OXA-23 pada beberapa strain ini mungkin tidak memodulasi enzim *carbapenemase* atau ekspresi gen tersebut lemah dalam strain ini.³⁷

Pada penelitian ini didapatkan bahwa isolat bakteri *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem yang positif gen OXA-23 sebanyak 46 isolat (85,18%). Hasil ini sependapat dengan penelitian yang dilakukan oleh Sohrabi, *et al* (2012) di Iran dimana 88,7% isolat *Acinetobacter baumannii* resisten imipenem memiliki gen OXA-23.³⁸ Penelitian Regeen, *et al* (2017) di Palestina juga menemukan 82,6% isolat yang diuji positif gen OXA-23.³⁹ Beberapa studi lainnya melaporkan semua isolat (100%) bakteri *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem membawa gen OXA-23 seperti studi Alaa, *et al* (2019) di Mesir dan penelitian Najla, *et al* (2017) di Tunisia.^{40,41} Dapat disimpulkan dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, prevalensi gen OXA-23 pada isolat *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem tergolong tinggi.

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Abdulrahman, *et al* (2014) di Arab Saudi didapatkan 53,1% isolat *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem positif gen OXA-23.⁴² Studi Pierrette, *et al* (2016) di Madagaskar juga mendapatkan 53,3% isolat *Acinetobacter*

baumannii memiliki gen OXA-23.⁴³ Beberapa studi tersebut membuktikan bahwa bakteri *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem tidak selalu membawa gen OXA-23. Penelitian yang dilakukan oleh Zhou, *et al* (2015) di China melaporkan dari 89 isolat *Acinetobacter baumannii*, didapatkan 46 (51,7%) isolat positif gen OXA-51, 41 (46,1%) isolat merupakan kombinasi gen OXA-51 dan gen OXA-58, serta 2 (2,2%) isolat positif kombinasi gen OXA-51 dan gen OXA-23, dan tidak didapatkan isolat yang hanya membawa gen OXA-23.³⁴

Pada penelitian ini 8 isolat (14,82%) *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem tidak membawa gen OXA-23. Hal ini mengindikasikan bahwa resistensi karbapenem mungkin diakibatkan oleh gen OXA lainnya seperti OXA-51, OXA-58, dan OXA-40 yang tidak diperiksa pada penelitian ini. Studi yang dilakukan oleh Poirel, *et al* di Perancis melaporkan isolat *Acinetobacter baumannii* yang memproduksi gen OXA-51 dan OXA-40 memiliki MIC karbapenem yang tinggi, sehingga menunjukkan peran signifikan gen ini dalam resistensi karbapenem.³⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Elhabibi pada tahun 2017 di Mesir melaporkan 87,2% isolat *Acinetobacter baumannii* membawa gen OXA-51, dan 35,2% isolat membawa gen OXA-40. Gen ini bersama dengan gen OXA-23 diduga bertanggungjawab terkait kejadian resistensi karbapenem pada *Acinetobacter baumannii*.⁴⁴

Gen lain yang dapat berperan penting dalam mekanisme resistensi karbapenem seperti gen IMP-1, gen VIM, gen SIM, dan gen NDM-1 yang merupakan kelompok MBL. Kelas ini merupakan penghasil enzim *carbapenemase* yang kuat. Varian IMP-1 dan VIM memberikan tingkat resistensi karbapenem yang tinggi pada isolat *Acinetobacter baumannii* karena efisiensi hidrolitiknya yang

kuat terhadap antibiotik ini.⁴⁵ Studi yang dilakukan oleh Rezaei pada tahun 2018 di Iran melaporkan sekitar 32% isolat *Acinetobacter baumannii* membawa gen MBL dengan pembagian gen IMP-1 sebesar 21%, gen IMP-2, gen VIM-1, dan gen VIM-2 masing masing 4%, 7%, dan 6%.⁴⁶

Mekanisme lain seperti pompa porin, modifikasi PBP dan sistem eflux mungkin berkontribusi terhadap resistensi karbapenem pada *Acinetobacter baumannii*. Porin sebagai protein yang banyak pada membran luar *Acinetobacter baumannii* bertanggungjawab untuk permeabilitas dari antibiotik beta laktam.⁴⁷ Ekspresi pompa eflux pada bakteri *Acinetobacter baumannii* memungkinkan organisme ini untuk mengatur lingkungan internalnya dengan menghilangkan zat beracun, termasuk agen antibiotik yang terlarut didalamnya. Pompa eflux pada bakteri telah diklasifikasikan kedalam 6 kelompok berdasarkan nomor komponennya. Dari 6 kelompok tersebut, paling sering ditemukan adalah tipe *the ATP-binding cassette superfamily* (ABCs) termasuk yang ada pada bakteri *Acinetobacter baumannii*.⁴⁸

Simpulan

Prevalensi kepekaan bakteri *Acinetobacter baumannii* terhadap berbagai antibiotik menunjukkan hasil sensitifitas tertinggi berturut – turut yaitu *amikacin*, *tygecycline*, dan *trimethoprim/sulfamethoxazole*. Sedangkan tingkat resistensi tertinggi yaitu *cefazoline* dan golongan sefalosporin lainnya. Presentase adanya gen OXA-23 pada isolat klinis *Acinetobacter baumannii* sensitif karbapenem tergolong rendah. Sebaliknya, presentase adanya gen OXA-23 pada isolat klinis *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem tergolong tinggi.

Daftar Pustaka

1. Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2017;7(5):478–82.
2. Suleman L, Archer D, Cochrane CA, Percival SL. Healthcare-Associated Infections and Biofilms. *Biofilms in Infection Prevention and Control: A Healthcare Handbook*. Elsevier Inc.; 2014. 165–184 p.
3. WHO. Situational Analysis on Antimicrobial Resistance in the South-East Asia Region. 2016;11.
4. Magill SS, O’Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, et al. Changes in prevalence of health care-associated infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1732–44.
5. WHO. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide Clean Care is Safer Care. World Health Organization. 2011. p. 8.
6. Al-Mousa HH, Omar AA, Rosenthal VD, Salama MF, Aly NY, El-Dossoky Noweir M, et al. Device-associated infection rates, bacterial resistance, length of stay, and mortality in Kuwait: International Nosocomial Infection Consortium findings. *Am J Infect Control*. 2016;44(4):444–9.
7. Weiner-Lastinger MPH LM, Abner S, Benin AL, Edwards MStat JR, Kallen AJ, Karlsson M, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with pediatric healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;1–12.
8. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(11):1288–301.
9. Al-Tawfiq JA, Tambyah PA. Healthcare associated infections (HAI) perspectives. *J Infect Public Health*. 2014;7(4):339–44.
10. Howard A, O’Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii* An emerging opportunistic pathogen. *Virulence*. 2012;3(3):5.
11. World Health Organization. WHO Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics Are Urgently Needed. [Internet]. Geneva. 2017 [cited 2019 Dec 9]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
12. Frieden T. Antibiotic resistance threats in the United States. *Centers Dis Control Prev*. 2013;114.
13. Raro OHF, Gallo SW, Ferreira CAS, de Oliveira SD. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination in an intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;50(2):167–72.
14. Ramette A, Kronenberg A, Burnens A, Cherkaoui A, Dubuis O, Egli A, et al. Prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from 2005 to 2016 in Switzerland. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–6.
15. Nikoo HR, Ardebili A, Mardaneh J. Systematic review of antimicrobial resistance of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates in iran: An update. *Microb Drug Resist*. 2017;23(6):744–56.
16. Uwingabiye J, Frikh M, Lemnouer A, Bssaibis F, Belefquih B, Maleb A, et al. *Acinetobacter* infections

- prevalence and frequency of the antibiotics resistance: Comparative study of intensive care units versus other hospital units. *Pan Afr Med J*. 2016;23:1-10.
17. Sylviani D. Hubungan Faktor Risiko dengan Kejadian Infeksi MDR *Acinetobacter baumannii* pada Pasien Rawat Inap di RSUD DR. M. Djamil Padang. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Universitas Andalas; 2018.
 18. Gao L, Lyu Y, Li Y. Trends in drug resistance of *Acinetobacter baumannii* over a 10-year period: Nationwide data from the China surveillance of antimicrobial resistance program. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(6):659-64.
 19. Boom CE, Dharmawan A, Layanto N, Kardiovaskuler FA, Kita RH, Anestesi K. Mekanisme Resistensi *Acinetobacter* Antibiotik Golongan Karbapenem. 2018;24(68):67-72.
 20. Rani FM, Rahman NIA, Ismail S, Alattraqchi AG, Cleary DW, Clarke SC, et al. *Acinetobacter* spp. infections in Malaysia: A review of antimicrobial resistance trends, mechanisms and epidemiology. *Front Microbiol*. 2017;8(DEC):1-13.
 21. Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Kholy AA, AlKhawaja SAA, Leblebicioglu H, Mehta Y, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2016;44(12):1495-504.
 22. Rahman V, Anggraini D, Fauziah D. Pola Resistensi *Acinetobacter baumannii* yang di Isolasi di Intensive Care Unit (ICU) RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Periode 1 Januari Hingga 31 Desember 2014. *Jom FK*. 2015;2(2):1-2.
 23. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7(MAR).
 24. Boral B, Unaldi Ö, Ergin A, Durmaz R, Eser ÖK, Zarakolu P, et al. A prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial resistance and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units with clinical and environmental features. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019;18(1):1-9.
 25. Dahdouh E, Hajjar M, Suarez M, Daoud Z. *Acinetobacter baumannii* isolated from lebanese patients: Phenotypes and genotypes of resistance, clonality, and determinants of pathogenicity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6(NOV):1-10.
 26. Jain M, Sharma A, Sen MK, Rani V, Gaind R, Suri JC. Phenotypic and molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* isolates causing lower respiratory infections among ICU patients. *Microb Pathog*. 2019;128:75-81.
 27. Jefry, Nirwati H, Nuryastuti T. Pola Kepekaan Isolat Klinik A. *Baumannii* di RSUD Dr. Soeradji Tirtonegoro Terhadap Berbagai Macam Antibiotik. Universitas Gajah Mada; 2016.
 28. Yunita S, Sukrama D. Karakteristik Penderita Hospital Acquired Pneumonia Dan Ventilator Associated Pneumonia Yang Disebabkan *Acinetobacter baumannii* Di Intensive Care Unitrsup Sanglah Dan Pola Kepekaannya Terhadap Antibiotik Selama November 2014 - Januari 2015. *E-Jurnal Med Udayana*. 2015;4(11):1-11.
 29. Sutandhio S, Dwi Wahyu Widodo A, Alimsardjono L, Bagus Wasito E. Perbandingan Distribusi dan Pola Kepekaan *Acinetobacter baumannii* Terhadap Antimikroba di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Periode Januari-Maret 2015, April-Juni 2015, dan Januari-Maret 2016. *Widya Med Surabaya*. 2018;4(1):18-22.
 30. Wahid H. Identifikasi Extended Spectrum Beta Laktamase (ESBL) Antibiotika Golongan Sefalosporin pada Bakteri *Acinetobacter baumannii* [Internet]. Vol. 4, *Jurnal Sains dan Informatika*. 2020 [cited 2020 Aug 10]. Available from: <https://jsk.farmasi.unmul.ac.id/index.php/jsk/article/view/188>
 31. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* Infections. *Clin Infect Dis*. 2010;51(1):79-84.
 32. Thummeepak R, Kongthai P, Leungtongkam U, Sitthisak S. Distribution of virulence genes involved in biofilm formation in multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Int Microbiol*. 2016;19(2):121-9.
 33. Anane A Y, Apalata T, Vasaiakar S, Okuthe GE, Songca S. Prevalence and molecular analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the extra-hospital environment in Mthatha, South Africa. *Brazilian J Infect Dis*. 2019;23(6):371-80.
 34. Ma Z, Zhou LQ, Wang H, Luo LP. Investigations on the genomic diversity of OXA from isolated *Acinetobacter baumannii*. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):14711-6.
 35. Terzi HA, Atasoy AR, Aykan SB, Karakece E, Asik G, Ciftci IH. Association of doripenem resistance with OXA-type carbapenemases in *Acinetobacter baumannii* isolates. *Saudi Med J*. 2016;37(1):43-7.
 36. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. Vol. 12, *Clinical Microbiology and Infection*. European Society of Clinical Infectious Diseases; 2006. p. 826-36.
 37. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2009;65(2):233-8.
 38. Sohrabi N, Farajnia S, Akhi MT, Nahaei MR, Naghili B, Peymani A, et al. Prevalence of oxa-type β -lactamases among *Acinetobacter baumannii* isolates from northwest of Iran. *Microb Drug Resist*. 2012;18(4):385-9.
 39. Handal R, Qunibi L, Sahouri I, Juhari M, Dawodi R, Marzouqa H, et al. Characterization of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Hospitalized Patients in Palestine. *Int J Microbiol*. 2017;2017(2006).
 40. Abouelfetouh A, Torky AS, Aboulmagd E. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Egypt. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):1-9.
 41. Mathlouthi N, Ben Lamine Y, Somai R, Bouhalila-Besbes S, Bakour S, Rolain JM, et al. Incidence of OXA-23 and OXA-58 Carbapenemases Coexpressed in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* in Tunisia. *Microb Drug Resist*. 2018;24(2):136-41.
 42. Alsultan AA, Aboulmagd E, Evans BA, Amyes SGB. Clonal diversity of *Acinetobacter baumannii* from diabetic patients in Saudi Arabian hospitals. *J Med Microbiol*. 2014;63:1460-6.
 43. Simo Tchuinte PL, Rabenandrasana MAN, Kowalewicz C, Andrianoelina VH, Rakotondrasoa A, Andrianirina ZZ, et al. Phenotypic and molecular characterisations of carbapenem-resistant

- Acinetobacter baumannii* strains isolated in Madagascar. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):1–9.
44. T E, S R. Effect of Antibiotic Combinations on the Sensitivity of Carbapenem Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains. *J Microb Biochem Technol*. 2017;09(03):132–7.
 45. Safari M, Mozaffari Nejad AS, Bahador A, Jafari R, Alikhani MY. Prevalence of ESBL and MBL encoding genes in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients of intensive care units (ICU). *Saudi J Biol Sci*. 2015;22(4):424–9.
 46. Rezaei A, Fazeli H, Halaji M, Moghadampour M, Faghri J. Prevalence of metallo-beta-lactamase producing *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care unit in tertiary care hospitals. *Ann di Ig*. 2018;30(4):330–6.
 47. Siroy A, Molle V, Lemaître-Guillier C, Vallenet D, Pestel-Caron M, Cozzone AJ, et al. Channel formation by CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(12):4876–83.
 48. Soto SM. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm. *Virulence*. 2013;4(3):223–9.