

Resisten Trimetoprim – Sulfametoksazol terhadap Shigellosis

Selvi Nafianti, Atan B Sinuhaji

Disentri merupakan salah satu penyebab kesakitan dan kematian terutama pada anak usia di bawah 5 tahun. Penyebab tersering disentri adalah *Shigella spp.* *World Health Organization* (WHO) menganjurkan pemberian trimetoprim-sulfametoksazol pada diare berdarah tanpa mengetahui penyebab. Banyak laporan mengenai resistensi trimetoprim-sulfametoksazol, sehingga perlu dicari alternatif antimikroba untuk pengobatan shigellosis. Disamping itu, perlu pemahaman yang baik mengenai mekanisme terjadinya resistensi.

Kata kunci: trimetoprim-sulfametoksazol, shigellosis, resistensi.

Diare masih merupakan masalah di Indonesia, dilaporkan 60 juta pasien per tahun 70-80% mengenai anak berusia di bawah 5 tahun,¹ Ghiskan melaporkan 5 juta kematian pasien diare di dunia setiap tahunnya.² *World Health Organization* membagi diare menjadi tiga kelompok yaitu diare cair akut, diare berdarah (disentri) dan diare persisten. Diare berdarah dapat disebabkan disentri basiler (*Shigella*) dan amuba, enterokolitis (misalnya *cows milk allergy*), trichuriasis, *EIEC*, (*Campylobacter jejuni*³⁻⁵ dan virus (*rotavirus*)⁶. diantaranya, penyebab yang paling sering mengakibatkan tingginya angka kesakitan dan kematian adalah disentri basiler.⁴⁻⁹

Laporan epidemiologi menunjukkan bahwa 600.000 dari 140 juta pasien shigellosis meninggal

setiap tahun di seluruh dunia.^{9,10} Data di Indonesia memperlihatkan 29% kematian diare terjadi pada umur 1 sampai 4 tahun disebabkan oleh Disentri basiler.¹¹ Laporan dari di Amerika Serikat diperkirakan sebanyak 6000 dari 450.000 kasus diare per tahun dirawat di rumah sakit,¹² di Inggris 20.000-50.000 kasus per tahun,¹³ sedangkan di Mediterania Timur dilaporkan kematian ± 40.000 kasus (rata rata *case fatality rate* 4%).⁷ Tingginya insidens dan mortalitas dihubungkan dengan status sosial ekonomi yang rendah, kepadatan penduduk, dan kebersihan yang kurang.¹⁴⁻¹⁸

Shigellosis merupakan penyakit infeksi saluran pencernaan yang ditandai dengan diare cair akut dan/ atau disentri (tinja bercampur darah, lender, dan nanah), pada umumnya disertai demam, nyeri perut, dan tenesmus.^{19,20} Komplikasi shigelosis berat menjadi fatal adalah perforasi usus, megakolon toksik, prolapsus rekti, kejang, anemia septik, sindrom hemolitik uremia, dan hiponatremi.^{4,14-16} Penyakit ini ditularkan melalui rute fekal-oral dengan masa inkubasi 1 - 7 hari,²¹ untuk terjadinya penularan tersebut diperlukan dosis minimal penularan 200 bakteri *shigella*.^{14,22-24}

Berdasarkan aspek biokimia dan serologi, *Shigella spp* di bagi atas dari 4 spesies, yaitu *S.dysenteriae* (serogroup A), *S.flexneri* (serogroup B), *S.boydii*

Alamat korespondensi:

Dr. Atan B Sinuhaji, SpA.
Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK USU/RS HAM Jalan Bunga Lau No.
17 Medan.
Telepon: (061) 8361721, Fax : (061) 8361721

dr. Selvi Nafianti PPDS IKA FK-USU/RSHAM, Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Medan.

(serogroup C), dan *S. sonnei* (serogroup D).^{19,25,26} Dari keempat spesies tersebut, *S. dysenteriae* serotipe 1 (diketahui sebagai *Shiga bacillus*) dapat menyebabkan penyakit yang berat dan dapat menyebar cepat sehingga terjadi epidemi.^{11,18,23} Penyebaran masing-masing spesies ini sangat bervariasi di seluruh dunia; sebagai contoh di Amerika Serikat, *shigellosis* lebih sering disebabkan oleh *S. sonnei* (60-80%) dan *S. flexneri*^{15,19}

Untuk membiakkan shigella diperlukan media pembiakan khusus seperti Mac Conkey, *Shigella Salmonella* (SS) agar, atau *xylose lysine deoxycholate* (XLD).^{14,19,21} Pembiakan ini sulit dilakukan di negara berkembang karena fasilitas laboratorium yang tidak memadai di samping membutuhkan waktu beberapa hari, dan shigella mempunyai batas waktu hidup di luar tubuh manusia.²²

Tata laksana shigelosis sama dengan tata laksana diare pada umumnya, walaupun WHO (pada akhir tahun 1970 dan awal 1980) merekomendasikan trimetoprim sulfametoksazol sebagai pilihan utama Trimetoprim Sulfametoksazol sampai sekarang masih digunakan karena mudah didapat, harganya murah, aman untuk anak, dan tersedia dalam kemasan oral. Dari berbagai penelitian dilaporkan bahwa pemberian antimikroba dapat mengurangi morbiditas, mengurangi lama sakit, penyebaran organisme, dan mencegah komplikasi sekunder, dan menurunkan angka kematian.²⁷

Diare disentri yang disebabkan *S. sonnei* dan *S. flexneri* pada umumnya ringan dan sembuh sendiri, sehingga terapi suportif dan simptomatis lebih diutamakan.²⁸ Kehilangan cairan pada shigelosis tidak seberat diare sekretori sehingga dehidrasi yang terjadi ringan dan dapat diatasi dengan pemberian cairan rehidrasi oral. Pemberian antimikroba disesuaikan dengan pola resistensi shigela di daerah tersebut karena beberapa penelitian melaporkan telah terjadi resistensi trimetoprim sulfametoksazol pada shigelosis. Laporan mengenai resistensi trimetoprim-sulfametoksazol dijumpai di Asia, Afrika, Amerika Tengah, dan Eropa.²³ Terjadinya resistensi akan meningkatkan risiko epidemi shigelosis, tidak terkecuali di Indonesia.²⁹

Patogenesis

Shigella termasuk dalam family *Enterobacteriaceae*, gram negatif berbentuk batang, tidak bergerak, tidak

berkapsul,^{16,17} dan lebih tahan asam dibanding enteropatogen lain.^{19,20,26} Shigella mampu menginvasi permukaan sel epitel kolon, jarang menembus sampai melewati mukosa, sehingga tidak ditemukan pada biakan darah walaupun ada gejala hiperpireksia dan toksemia.^{13,22,24} Setelah menginvasi enterosit kolon, terjadilah perubahan permukaan mikrovili dari *brush border* yang menyebabkan pembentukan vesikel pada membran mukosa. Selanjutnya dapat menghancurkan vakuola fagositik intraselular, memasuki sitoplasma untuk memperbanyak diri dan menginvasi sel yang berdekatan. Kemampuan menginvasi sel epitel ini dihubungkan dengan adanya plasmid besar (120-140 Mdal)^{22,25} yang mampu mengenali bagian luar membran protein seperti *plasmid antigen invasions* (Ipa).²² Sel epitel akan mati dan terjadi ulserasi serta inflamasi mukosa. Dari bagian yang mengalami inflamasi tersebut shigella menghasilkan ekso-toksin yang berdasarkan cara kerja toksin dikelompokkan menjadi neurotoksik, enterotoksik, dan sitotoksik. Toksin yang terbentuk inilah yang menimbulkan berbagai gejala shigelosis, seperti demam, malaise, dan nyeri otot.^{15,17,21,24}

Shigella dysenteriae tipe 1 menghasilkan suatu sitotoksin protein poten yang dikenal dengan toksin Shiga yang terdiri dari dua struktur sub unit, yaitu²²

1. Subunit fungsional. Pada sitoplasma subunit fungsional akan mengkatalisasi dan menghidrolisis RNA 28S dari subunit 60S ribosom, sehingga menyebabkan hambatan pada sintesis protein yang bersifat permanen sehingga mengakibatkan kematian sel.
2. Sub unit pengikat. Bagian sub unit pengikat merupakan suatu *glikolipid Gb₃* (*globotriaosilseramid*) yang berfungsi untuk mengikat reseptor seluler spesifik. Pengikatan ini akan diikuti oleh pengaktifan mediator reseptor endositosis dari toksin yang dihasilkan.

Shiga toksin dapat menyebabkan terjadinya sindrom hemolitik uremik dan trombotik trombositopenik purpura. Kejadian tersebut sering dihubungkan dengan reaksi silang akibat infeksi serotipe *E. coli* yang juga dapat menghasilkan toksin yang mirip dengan toksin Shiga. Mekanisme dari efek patogenisitas ini mungkin melibatkan suatu toksin pengikat sel endotel (*binding toxin endothelial cell*), yang dapat menyebabkan mikroangiopati hemolisis dan lesi pada glomerulus.²²

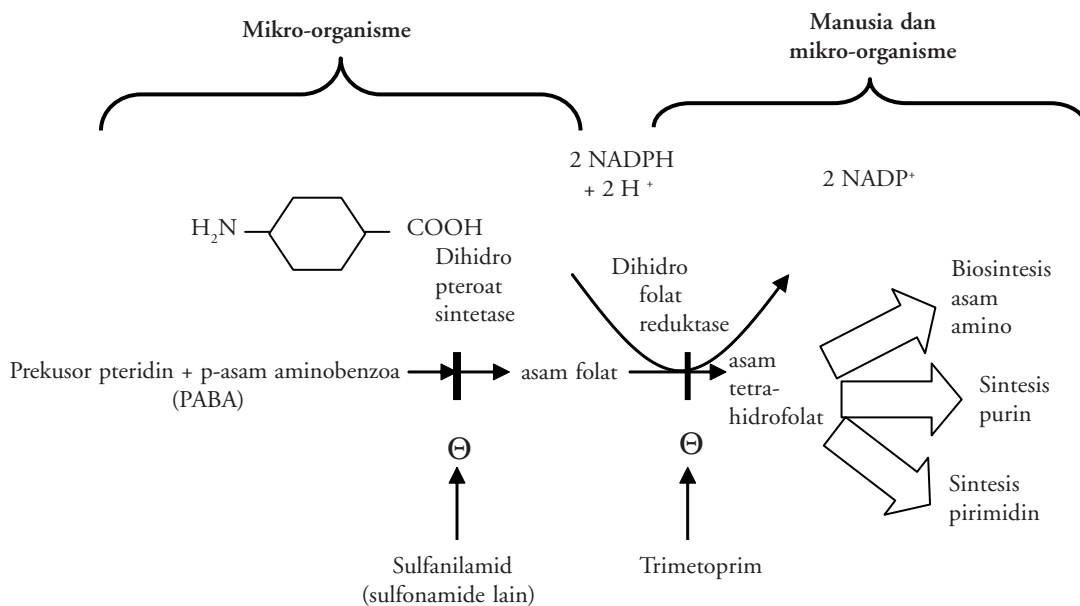
Mekanisme kerja trimetoprim–sulfametoksazol pada infeksi shigella

Kedua obat ini merupakan kombinasi yang bersifat sinergistik dengan mekanisme kerja, trimetoprim memblokir produksi asam tetrahidrofolat dari asam dihidrofolat dengan cara menghambat enzim dihidrofolat reduktase bakteri. Sedangkan sulfametoksazol mencegah sintesis asam dihidrofolat, sehingga bakteri bersaing dengan asam para amino benzoat (PABA). Kombinasi ini akan memblokir dua langkah yang berhubungan dengan biosintesis asam nukleat dan protein esensial pada banyak bakteri.²⁹⁻³²

Trimetoprim sulfametoksazol merupakan obat pilihan utama yang digunakan pada shigellosis, bekerja dengan menghambat sintesis asam folat. Koenzim asam folat merupakan suatu senyawa yang diperlukan untuk sintesis purin dan pirimidin (prekursor DNA dan RNA) dan senyawa-senyawa ini diperlukan untuk pertumbuhan selular dan replikasi sel bakteri. Jika asam folat ini tidak ada maka sel dalam bakteri tidak dapat tumbuh atau membelah.^{29,30}

daya bunuh dan efektifitas antimikroba³³⁻³⁸

1. Perubahan molekul target reseptor antimikroba pada bakteri. Dengan mempengaruhi molekul reseptor target, antimikroba tidak akan dapat mengikat reseptor target sehingga tidak anti mikroba tidak dapat menginvasi bakteri.
2. Penurunan kemampuan antimikroba pada target dengan mempengaruhi masuknya antimikroba ke dalam sel atau peningkatan pengeluaran antimikroba dari sel. Contoh pada mekanisme ini adalah resistensi tetrasiklin, resistensi terjadi melalui mediator plasmid.
3. Destruksi atau inaktivasi antimikroba. Terjadinya mekanisme resistensi jalur ini disebabkan oleh produksi berlebihan suatu enzim yang dapat menginaktivasi antimikroba. Contoh yang sangat populer adalah resistensi beta-laktamase dan resistensi kloramfenikol.
4. Bakteri menghasilkan jalur metabolik baru.



Gambar 1. Inhibisi sintesis tetrahidrofolat oleh sulfonamide dan trimetoprim.³⁰

Mekanisme terjadinya resistensi

A. Mekanisme resistensi antimikroba secara umum
Terdapat empat alur mekanisme dasar terjadinya resistensi secara biokimia, sehingga mengurangi

Bakteri bisa menghasilkan enzim baru yang tidak dapat dihambat oleh antimikroba.

B. Mekanisme resistensi trimetoprim – sulfametoksazol terhadap shigella

Terdapat berbagai laporan yang menyatakan resistensi antimikroba terhadap shigella dapat dipindahkan dari shigella ke *E.coli* dan sebaliknya melalui konjugasi.^{34,36}

Resistensi dan virulensi shigella terhadap antimikroba dipengaruhi oleh,^{22,33,35,37}

- Plasmid. Ada tidaknya plasmid mempengaruhi virulensi bakteri, karena plasmid berperan dalam mengenali sel epitel. Shigella yang tidak mempunyai plasmid menjadi tidak virulen.
- Aktin. Mutasi aktin intraselular (IcsA) akan menurunkan virulensi bakteri karena terjadi penurunan kemampuan bakteri untuk berpindah dan berkembang dalam intraselular.
- Kemampuan shigella menempati epitel. Shigella merupakan bakteri yang berdiam dalam lapisan epitel dan mampu melindungi diri dari kontak dengan lingkungan ekstraselular dan tidak pernah menembus mukosa menjadi suatu infeksi sistemik. Sifat ini menyebabkan shigella sulit diobati dan sering menimbulkan resistensi

Then dkk³⁸ membagi mekanisme resistensi sulfametoksazol menjadi dua bagian yaitu mekanisme intrinsik dan didapat. Penulis lain menjelaskan beberapa teori terjadinya resistensi shigella terhadap kombinasi sulfametoksazol-trimetoprim dan menghubungkannya dengan hal-hal seperti yang tertera berikut ini.^{22,29,33,36-38}

1. Pembentukan enzim *dihydrofolate sintetase* (DHPS) dan *dihydrofolate reduktase* (DHFR) baru. Shigella dapat menghasilkan enzim *dihydrofolate reduktase* (DHFR) dan enzim *dihydrofolate sintetase* (DHPS) baru, sehingga kombinasi sulfametoksazol-trimetoprim tidak dapat menghambat sintesis asam nukleat dan asam folat pada shigella. Kemampuan shigella untuk membentuk enzim baru tersebut tergantung dari ada tidaknya plasmid pada shigella tersebut.
2. Faktor R (faktor resistensi). Pengaruh faktor R terhadap terjadinya resistensi mulai dikenal sejak tahun 1972. Diduga dengan adanya faktor R, tidak dapat terjadi perubahan atau pertukaran kromosom DNA bakteri pada saat terjadinya transfer resistensi obat dari bakteri patogen lain. Faktor R diketahui dapat dipindahkan ke bakteri patogen yang lain dan pemindahan faktor R ini di-

hubungkan dengan adanya plasmid R pada shigella. Peningkatan kecepatan dan kemampuan shigella untuk memindahkan plasmid R dapat menyebabkan terjadinya suatu epidemi.

3. Transposos 7 (Tn 7). Transposos berperan terhadap perubahan urutan asam amino pada bakteri. Tn 7 dapat berpindah dari satu plasmid ke plasmid yang lain dan melekat erat di atas kromosom bakteri. Kemampuan Tn 7 untuk mengubah urutan asam amino mungkin dapat menjelaskan terjadinya peningkatan kecepatan dan luas penyebaran resistensi pada bakteri famili *Enterobacteriaceae* dan spesies lain. Dikatakan juga bahwa Tn 7 ini dapat masuk ke dalam kromosom bakteri sehingga walaupun plasmid sebagai pembawa Tn 7 pada awalnya telah menghilang, resistensi masih dapat terjadi melalui perubahan kromosom bakteri. Dengan perkataan lain dapat disebutkan bahwa resistensi terjadi akibat adanya mutasi pada bakteri yang disebabkan adanya Tn 7.

Sampai saat ini masih banyak penelitian sedang berlangsung. Teori mekanisme resistensi trimetoprim-sulfametoksazol yang paling banyak dianut adalah teori pembentukan enzim baru seperti enzim DHFR dan DHPS yang tidak dapat diinhibisi oleh obat.³⁴⁻³⁸

Antimikroba alternatif pada shigellosis

Jika terjadi resistensi, maka dapat diberikan antimikroba lain yang masih sensitif seperti asam nalidiksat, pivmesillinam, ICCDR-B, menganjurkan pemberian beberapa antimikroba pilihan untuk pengobatan shigellosis, seperti asam nalidiksat, pivmesillinam, seftriakson, sifrofloksasin, dan norfloksasin.

Pencegahan terjadinya resistensi antimikroba

Resistensi antimikroba merupakan masalah besar dalam bidang kedokteran, yang dapat dicegah. Minimal resistensi tidak terjadi dalam waktu yang lebih cepat dari perkiraan. Terdapat beberapa hal yang harus menjadi perhatian, antara lain tidak mempergunakan antimikroba dalam tatalaksana diare, pembatasan penggunaan antimikroba, hanya menggunakan antimikroba yang tepat dan efektif, dan senantiasa mengembangkan pengetahuan dan mengikuti perkembangan ilmu kedokteran.

Kesimpulan

Telah dilaporkan mengenai mekanisme resistensi kombinasi trimetoprim dan sulfametoksazol pada shigellosis. Mekanisme terjadinya resistensi yang paling banyak dianut adalah teori pembentukan enzim baru oleh shigella. Trimetoprim-sulfametoksazol masih dapat dipergunakan pada daerah yang masih sensitif. Pencegahan terjadinya resistensi ini dapat dilakukan jika mekanisme dan faktor penyebab terjadinya resistensi diketahui dengan baik.

Daftar Pustaka

1. Noerasid H, Suraatmadja S, Asnil PO. Gastroenteritis (Diare) Akut. Dalam: Suharyono, Boediarso A, Halimun EM, penyunting. Gastroenterologi Anak Praktis. Edisi ke-2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1994. h.51.
2. Ghishan FK. Chronic Diarrhea. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-16. Philadelphia: WB.Saunders; 2001. h. 1171-9.
3. The John Hopkins and IFRC Public Health Guide for Emergencies. Didapat dari: URL: <http://www.ifrc.org/docs/pubs/health/chapter>.
4. Dirjen PPM & PLP. Buku ajar diare. DepKes RI 1999; h.89-93.
5. Dirjen PPM & PLP. Tatalaksana kasus diare bermasalah. Badan Koordinasi Gastroenterologi Anak Indonesia. Jakarta 1999
6. Diarrhoeal disease. Didapat dari: URL: <http://www.mcevoy.demon.co.uk/medicine>.
7. Lichnevski M. Shigella Dysentery and Shigella infections. Vol.2. Issue 1, 1996, h. 102-4. Didapat dari: URL: <http://www.emro.who.int/publications/emjh/0201/14.htm>.
8. Ismail R. Diare bermasalah Shigellosis. Dalam: Kumpulan Makalah. Kongres Nasional II Badan Koordinasi Gastroenterologi Anak Indonesia. Bandung 3 – 5 Juli. h. 55-77.
9. Iwalokun BA, Gbenle GO, Smith SI, Ogunledun A, Akisinde KA, Omonigbehin EA. Epidemiology of Shigellosis in Lagos, Nigeria: Trends in antimicrobial resistance. J Health Popul Nutr 2001; 19:183-90.
10. Shigellosis. Massachusetts Department of Public Health, Division of Epidemiology and Immunization. January 2001. Didapat dari: URL: <http://www.state.ma.us/dph/cdc/gsrman/shigel.PDF>
11. Edmundson SA, Edmundson WC. Diarrhoea in India and Indonesia. Didapat dari: URL: <http://www.midcoast.com.au/edmundsons/c8>
12. Agasan A, Reddy S, William G, dkk. High prevalence of antimicrobial resistance among shigella isolated to agents commonly used for treatment, NARMS 1999. NARMS Presentations. Didapat dari, URL: <http://www.cdc.gov/narms/pub/presentations/2000/agasan.htm>.
13. Dupont HL. Shigella Species (bacillary dysentery). Dalam: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, penyunting. Principles and Practice of Infectious Diseases. Volume kedua. Edisi ke-5. New York: Churchill Livingstone; 2000. h. 2363-8.
14. Shigellosis. Dalam: Steele RW, penyunting. The Clinical Handbook of Pediatric Infectious Disease. Toppan company. h. 209-12
15. Dalam: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD, penyunting. Rudolph's pediatrics. Edisi ke-20. Stamford: Appleton & Lange; 1996. h. 596-8.
16. Gomez HF, Cleary TG. Shigella. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. Nelson Textbook of Pediatrics. Edisi ke-16. Philadelphia: WB Saunders; 2001. h. 848-50.
17. Leberthal E, penyunting. Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy. Edisi ke-2. New York: Raven Press; 1989. h. 1127-8.
18. Subekti D, Oyofa BA, Tjaniadi P. Shigella spp. surveillance in Indonesia: the emergence or reemergence of S. dysenteriae. Emerging Infectious Diseases; 2001. h. 137-40.
19. Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM. Infectious disease of children. Edisi ke-9. St.Louis: Mosby Year Book; 1992. h. 109-19.
20. Levine MM. Shigellosis. Dalam: Strickland GT. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. Edisi ke-8. Philadelphia: W.B Saunders Company; 2000. h. 319-23.
21. Behrman RE, Kliegman RM. Nelson essentials of pediatrics. Edisi ke-2. Philadelphia: WB Saunders; 1994. h. 347-8.
22. Sack DA, Lyke C, Laughlin CM, Suwanvanichkij V. Antimicrobial resistance in shigellosis, cholera and campylobacteriosis. Didapat dari: URL: http://www.who.int/emc-documents/antimicrobial_resistance/docs/shigellosis.pdf
23. Lima AAM, Lima NL, Pinho MCN. High frequency of strain multiply resistant to ampicillin, trimetoprim - sulfametoksazol, streptomycin, Subject: chloramphenicol,

- and metracycline isolated from patient with shigellosis in Northeastern Brazil during the period 1988 to 1993. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995; 256-9.
24. Shigellosis (bacillary dysentery). Dalam: Hay WW, Groothuis JR, Hayward AR, Levin MJ, penyunting. *Current pediatric diagnosis & treatment*. Edisi ke-13. Stamford: Appleton & Lange; 1997. h. 1033-4
 25. Guerrant RL, Lima AAM. Inflammatory Enteritides. Dalam: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, penyunting. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Bagian pertama. Edisi ke-5. New York: Churchill Livingstone; 2000. h. 1126-31.
 26. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, dkk. *Medical microbiology*. Edisi ke-20. Stamford: Appleton & Lange; 1995. h. 212-4.
 27. Salam MA, Bennish ML. Antimicrobial Therapy for Shigellosis. Dhaka Treatment Center, 1991; 332 – 41
 28. Shigella. Didapat dari: URL: http://www.surrey.ac.uk/SBS/ACADEMICS_homepage
 29. Levinson W, Jawetz E. *Medical microbiology & immunology*. Edisi ke-4. Stamford: Appleton & Lange; 1996. h. 52-9.
 30. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, Fisher BD. *Farmakologi. Ulasan bergambar*. Edisi ke-2, edisi Bahasa Indonesia. Philadelphia: Lippincotts Raven; 1997. h. 292-9.
 31. Zinner SH, Mayer KH. Sulfonamides and trimethoprim. Dalam: Mandell GL, Bennet JE, penyunting, Dolin R. *Principles and practice of infectious disease*. Edisi ke-5. Bagian pertama. New York: Churchill Livingstone; 2000. h. 394-401.
 32. Hill MG. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Co; 1996. h. 1063-5.
 33. Understanding the biology of antimicrobial resistance. Didapat dari. URL: http://www.aphis.usda.gov/vs/ceah/cei/antiresist_biology.
 34. Antimicrobial resistance: Implications for therapy of infections with common childhood pathogens. *Paediatrics & Child Health* 1996; 51-5.
 35. Hawkey PM. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *BMJ*, 1998;657-1.
 36. Huovinen P, Sundtrom L, Swedberg G, Skold O. Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995;279-89
 37. Dever LA, Dermody TS. Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics.. *Arch Intern Med* 1991; 886-95.
 38. Then RL. Mechanisms of resistance to trimethoprim, the sulfonamides, and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Reviews of Infectious Diseases* 1982; 261-9