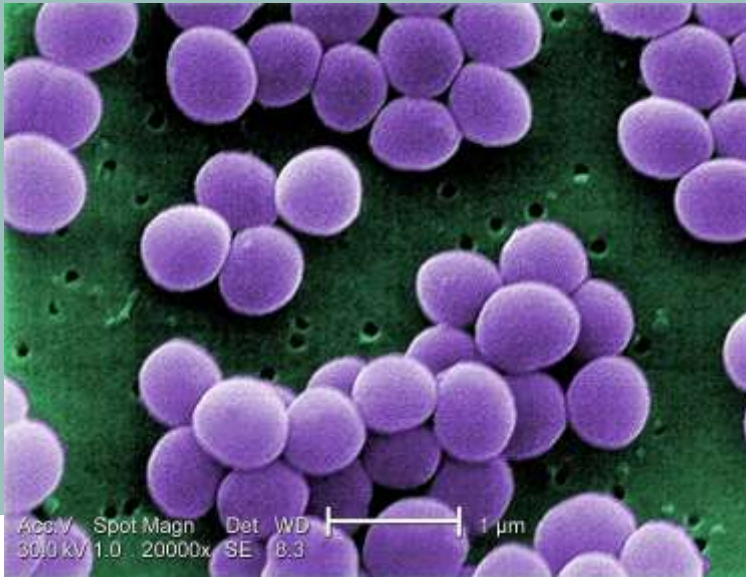


METHICILLIN RESISTANCE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)



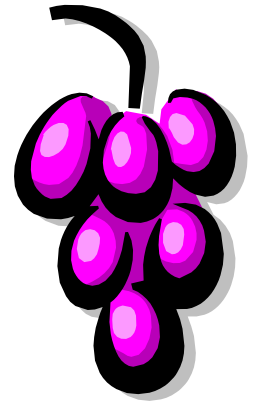
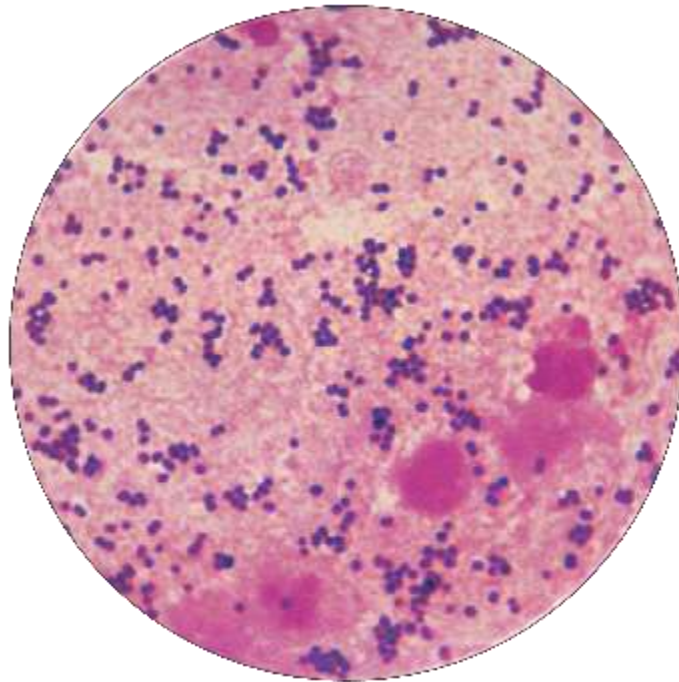
dr. Inayati Habib M.Kes. Sp.M.K.

APAKAH MRSA?

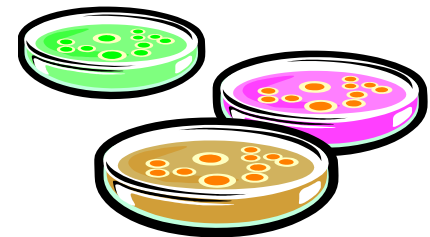
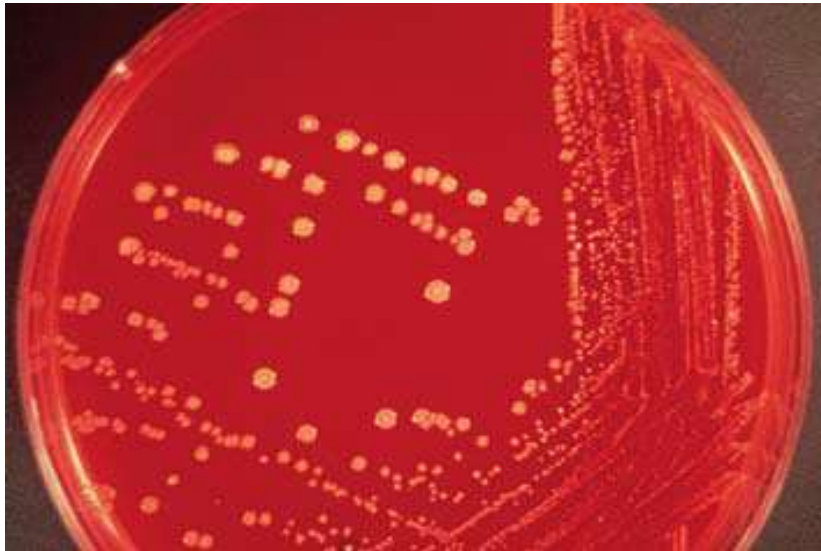
Sebelum memahami MRSA, sebelumnya harus memahami

1. Apakah Staphylococci ?
2. Apakah *Staphylococcus aureus*?
3. Apakah Penicillin dan methicillin?
4. Apakah beta-lactams and beta-lactames?

Staphylococci: Bakteri berbentuk kokus, gram positive, tunggal, berpasangan, berantai pendek atau bergerombol seperti anggur



Staphylococcus aureus: Staphylococcus yang mempunyai kemampuan koagulasi plasma (**koagulase positive**). Lebih dari 80% strain *Staphylococcus aureus* memproduksi *beta-lactamases*.



STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Bakteri kokus gram positif , pigmen kuning, bersifat aerob fakultatif, tidak menghasilkan spora dan tidak motil, umumnya tumbuh berpasangan maupun berkelompok seperti anggur, dengan diameter sekitar 0,8-1,0 μm , katalase positif.

S. aureus tumbuh optimum pada suhu 37°C dengan waktu pembelahan 0,47 jam.

S. aureus merupakan **flora normal utama** pada kulit dan hidung

S. aureus salah satu penyebab **infeksi oportunistik** di RS dan komunitas, yaitu pneumonia, osteomyelitis, septic arthritis, bacteremia, endocarditis , abscesses dan infeksi kulit lainnya



Penicillin: Antibiotika ditemukan oleh Alexander Fleming tahun 1929.

- Pada 1950 hanya 15% *S.aureus* sensitif terhadap penicillin.
- Saat ini sekitar 5% of *S. aureus* sensitif terhadap penicillin.

Methicillin dan Oxacillin : derivat baru penicillin ditemukan pada 1959, merupakan harapan baru pengobatan terhadap *Staph. aureus*.

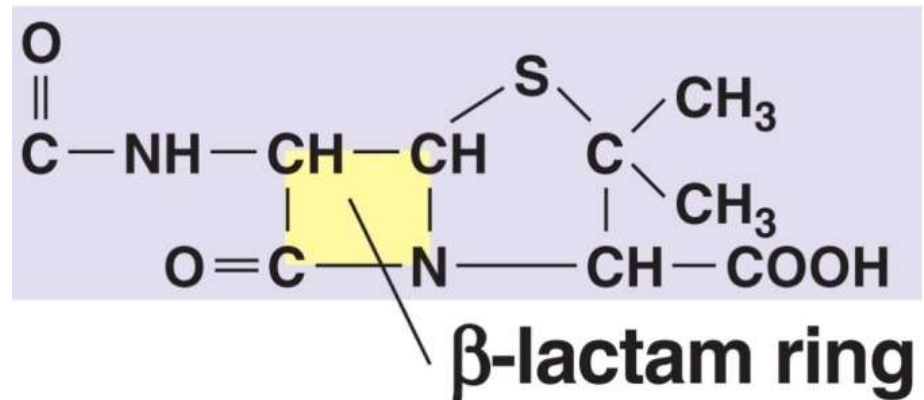
- Pada tahun 1961 *Staph. aureus* resisten terhadap methicillin.
- Strains yang resisten oxacillin dan methicillin disebut **Methicillin-Resistant *S.aureus* (MRSA)**



Beta lactams: Antibiotika yang mengandung cincin **beta lactam**.
Contoh : penicillin, cephameycin, cephalosporin, carbapenem, monobactam.

Struktur cincin beta lactam harus utuh sebagai daya antibakteri melalui mekanisme penghambatan sintesis dinding sel bakteri.

Beta lactamases: enzim yang mengkatalase hidrolisis cincin beta lactam dan menginaktivasi antibiotik beta lactam. Gen pembawa sifat resistensi tersebar pada bakteri



INHIBITORS OF CELL WALL SYNTHESIS

β -LACTAMASE INHIBITORS

β -LACTAM ANTIBIOTICS

OTHER ANTIBIOTICS

- Clavulanic acid*
- Sulbactam*
- Tazobactam*

- Vancomycin*
- Bacitracin*

PENICILLINS

CEPHALOSPORINS

CARBAPENEMS

MONOBACTAMS

- Penicillin G*
- Penicillin V*
- Methicillin*
- Nafcillin*
- Oxacillin*
- Cloxacillin*
- Dicloxacillin*
- Ampicillin*
- Amoxicillin*
- Carbenicillin*
- Ticarcillin*
- Piperacillin*
- Mezlocillin*
- Azlocillin*

- Imipenem/Cilastatin**

- Aztreonam*

1st GENERATION

2nd GENERATION

3rd GENERATION

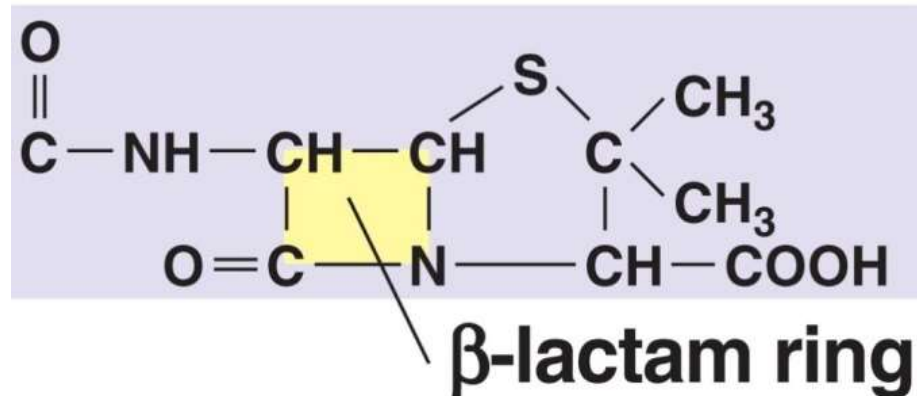
- Cefazolin*
- Cefadroxil*
- Cephalexin*
- Cephalothin*
- Cephapirin*
- Cephradine*

- Cefaclor*
- Cefamandole*
- Cefonicid*
- Cefmetazole*
- Cefotetan*
- Cefoxitin*
- Cefuroxime*

- Cefixime*
- Cefoperazone*
- Cefotaxime*
- Ceftazidime*
- Ceftizoxime*
- Ceftriaxone*
- Moxalactam*

DEFINISI MRSA

- ❑ Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) bakteri staphylococcus yang resisten terhadap antibiotika *beta-lactams*. termasuk *penicillinase-resistant penicillins* (methicillin, oxacillin, nafcillin) dan cephalosporin (Dellit et al., 2004).
- ❑ Meticillin resistance penting secara klinis, karena elemen genetik tunggal mengakibatkan **resistensi** terhadap semua kelas antibiotika yaitu antibiotika β -lactam termasuk penicillin, cephalosporin, dan carbapenem.



EPIDEMIOLOGI MRSA

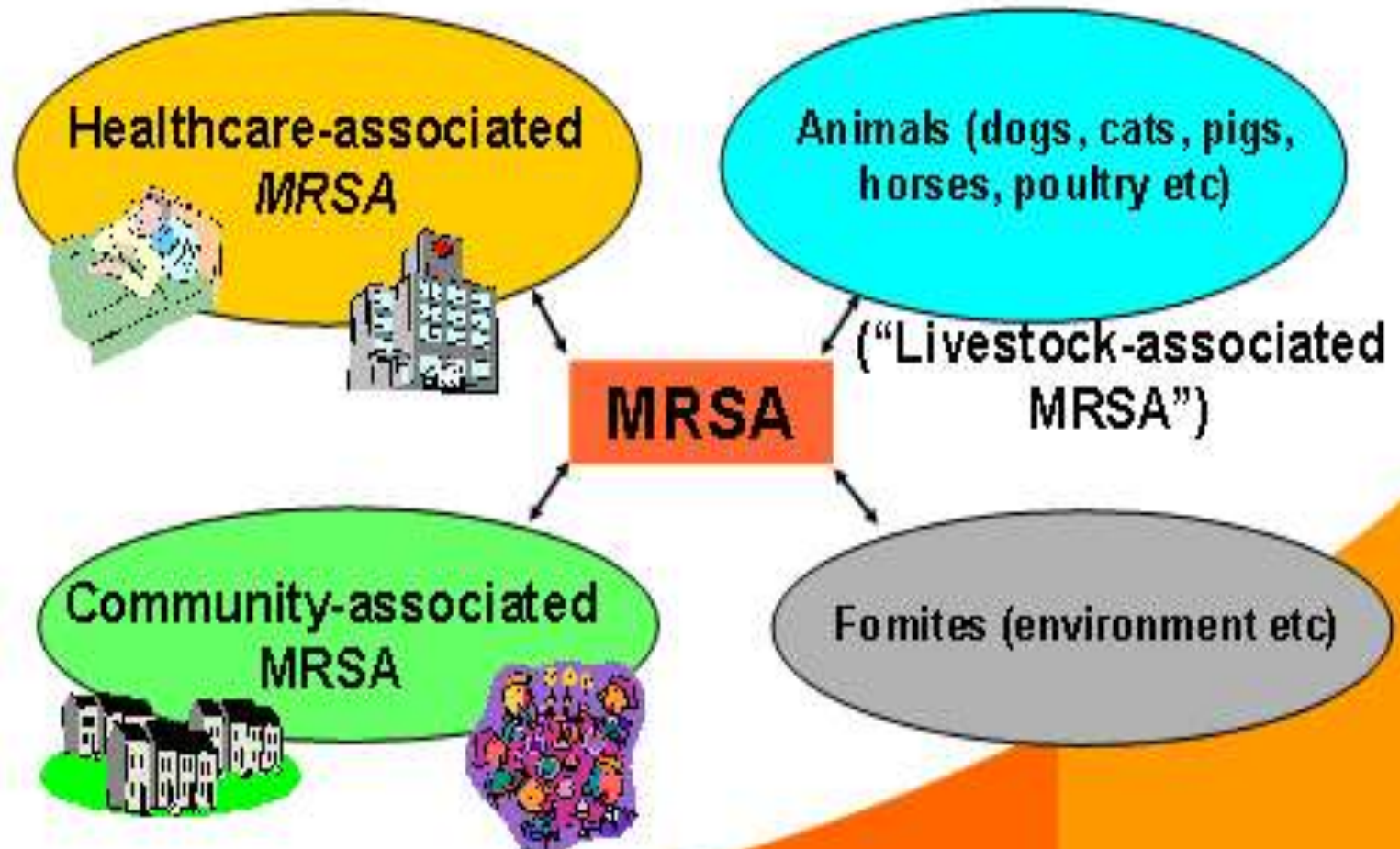
Transmisi melalui kontak dengan orang/pasien dengan infeksi MRSA atau kolonisasi dengan bakteri tersebut

Tangan petugas kesehatan adalah cara transmisi yang paling sering antar pasien

Faktor Resiko : Lama rawat inap di Rumah sakit yang bertambah, , opname berulang di Rumah Sakit, adanya Luka, Prosedur invasif, Usia > 65 tahun, Penyakit berat yang mendasari, pemberian antibiotika spektrum luas

Reservoirs . Kolonisasi atau infeksi MRSA pada Pasien merupakan reservoir yang utama, walaupun telah diisolasi dari permukaan lingkungan, tidak merupakan sumber penyebaran.

Reservoirs of MRSA



EPIDEMIOLOGI

Staphylococcus aureus menyebabkan beberapa penyakit pada manusia tergantung pada faktor **virulensi intrinsik** atau kemampuan hospes melawan perilaku oportunistik bakteri.

MRSA adalah patogen yang sering menyebabkan *health care- and community-associated infections (HAI's Infection)*

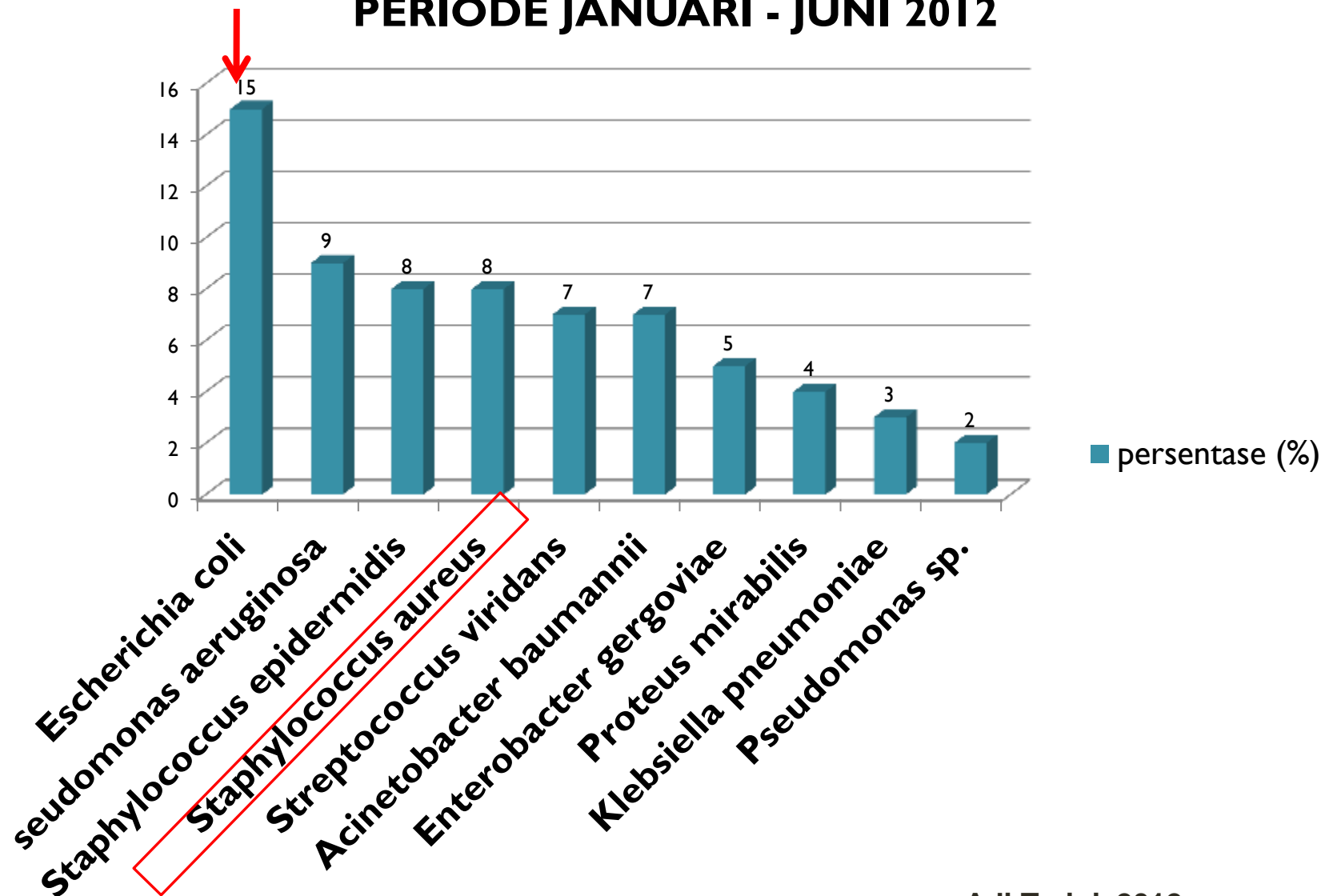
Infeksi MRSA di komunitas pada umumnya adalah **infeksi pada kulit**

Infeksi **MRSA lebih berat yang mengancam jiwa** terjadi lebih sering pada **Rumah Sakit / Pelayanan kesehatan**

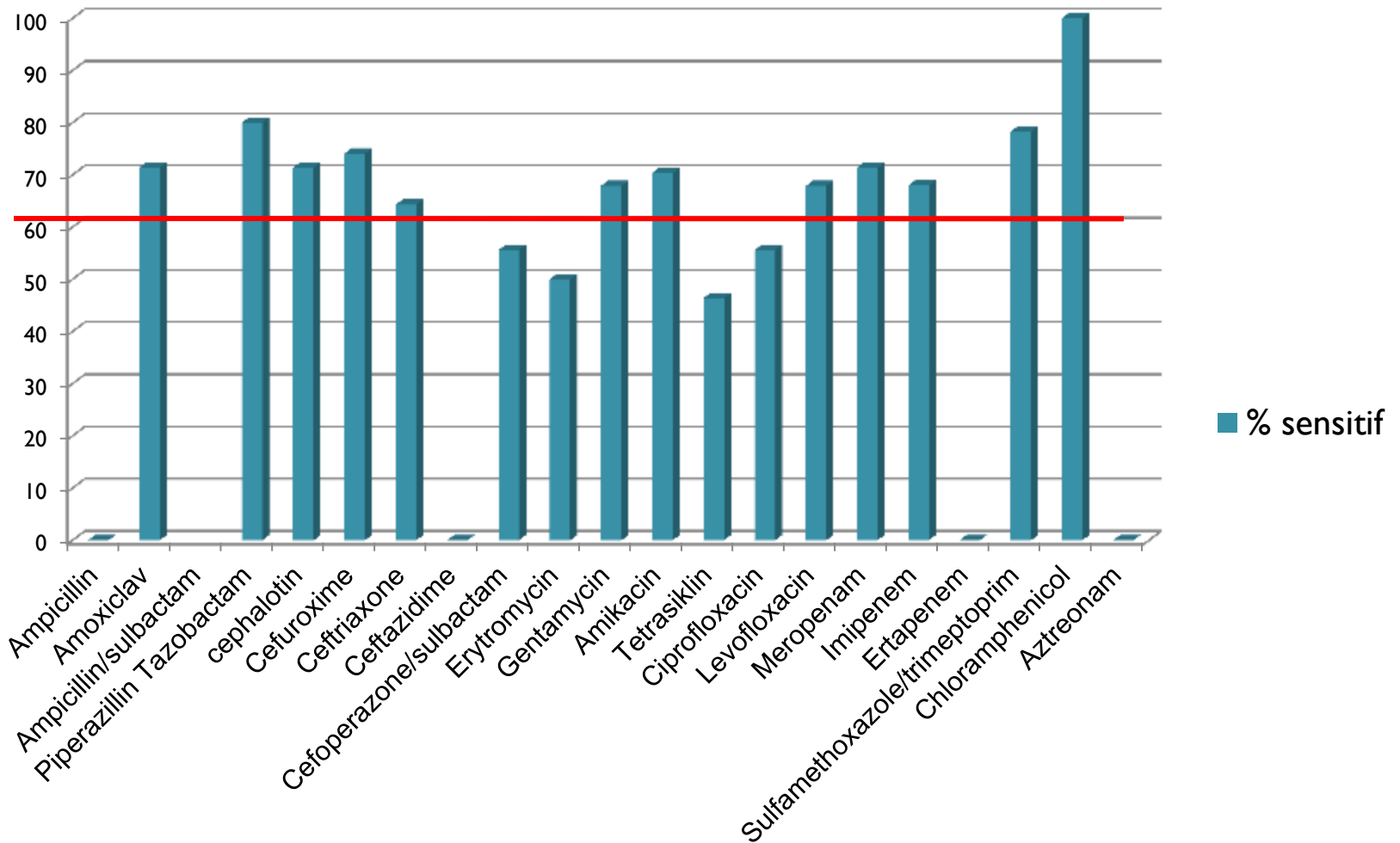
EPIDEMIOLOGI

- Sebanyak 25%-30% pada hidung ditemukan kolonisasi Staphylococcus, kurang dari 2% adalah kolonisasi MRSA (Gorwitz RJ et al. Journal of Infectious Diseases. 2008;197:1226-34.).
- MRSA menunjukkan > 50% seluruh isolat yang menyebabkan penyakit klinis di US (Drago et al.,2007)
 - Sejak tahun 1990, kasus MRSA pada manusia terutama disebabkan oleh strain RS → “Hospital-Associated” MRSA or “Healthcare-Associated” MRSA (HA-MRSA).
- Sepertinya tidak menyebar secara mudah pada komunitas diluar RS
- Sering resisten terhadap banyak antibiotika yang berbeda
- Mempengaruhi individu tua atau imunokompromise

POLA KUMAN SPESIMEN PUS RSUP SANGLAH PERIODE JANUARI - JUNI 2012



Pola Kepekaan *Staphylococcus aureus* Spesimen Pus RSUP Sanglah Periode Januari-Juni 2012



CHARACTERISTIC AND ANTIBIOTICS RESISTANT PATTERN
OF MRSA INFECTION IN SANGLAH HOSPITAL

A.A.Ayu Yuli Gayatri, Dewi Dian Sukmawati, Susila Utama,

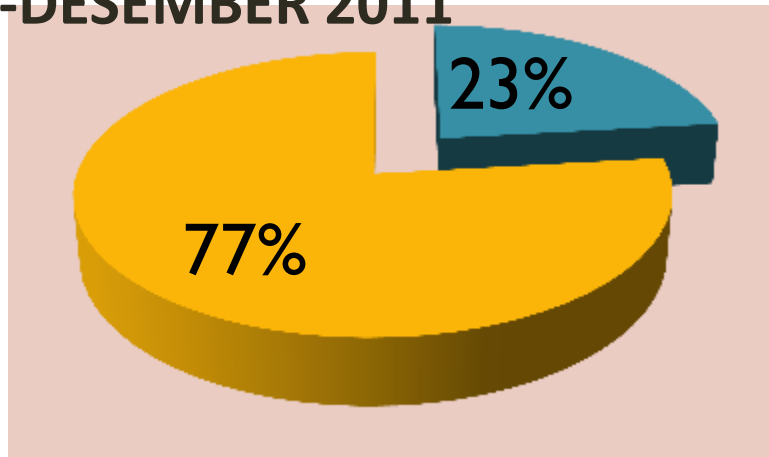
Agus Somia, Tuti Parwati Merati

Tropical & Infectious Disease Division

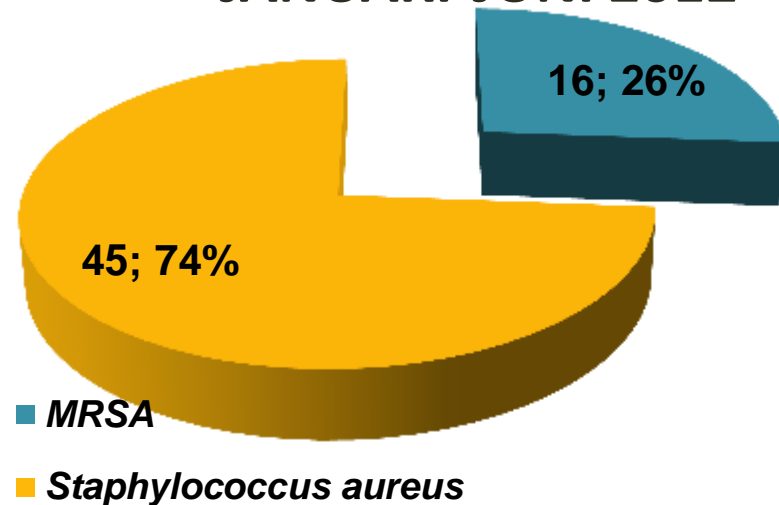
Internal Medicine Department Udayana University / Sanglah Hospital

*Conclusion: In 2011, among 18 affected MRSA infection patients, sepsis was the most common clinical presentation followed by SSTI, osteomyelitis, UTI and pneumonia. All cases were more likely to be resistant to β -lactams but remain sensitive to **vancomycin**, **linezolid** and many non β -lactam antibiotics (including erythromycin, clindamycin and trimethoprim-sulfamethoxazole. Our hope is that this study will provide a starting point for future research into antibiotics resistance and provide impetus for initiatives to improve antibiotics drugs use in Indonesia.*

JULI-DESEMBER 2011



JANUARI-JUNI 2012



MRSA PENTING ?

1. Patogenisitas
2. Keterbatasan pilihan terapi
3. Dapat ditransmisikan

1. PATOGENITAS

MRSA memiliki beberapa faktor virulensi → menginfeksi hospes normal

MRSA sering *healthcare-associated bloodstream* dan *catheter-related infections*. Akhir-akhir ini sebagai penyebab *community-associated infections*, terutama *skin and soft tissue infections and necrotizing pneumonia*.

The *mecA* gene encodes *a novel β -lactam-insensitive penicillin binding protein, PBP2a*, yang meneruskan sintesis peptidoglikan dinding sel yang baru meskipun penicillin binding proteins dihambat

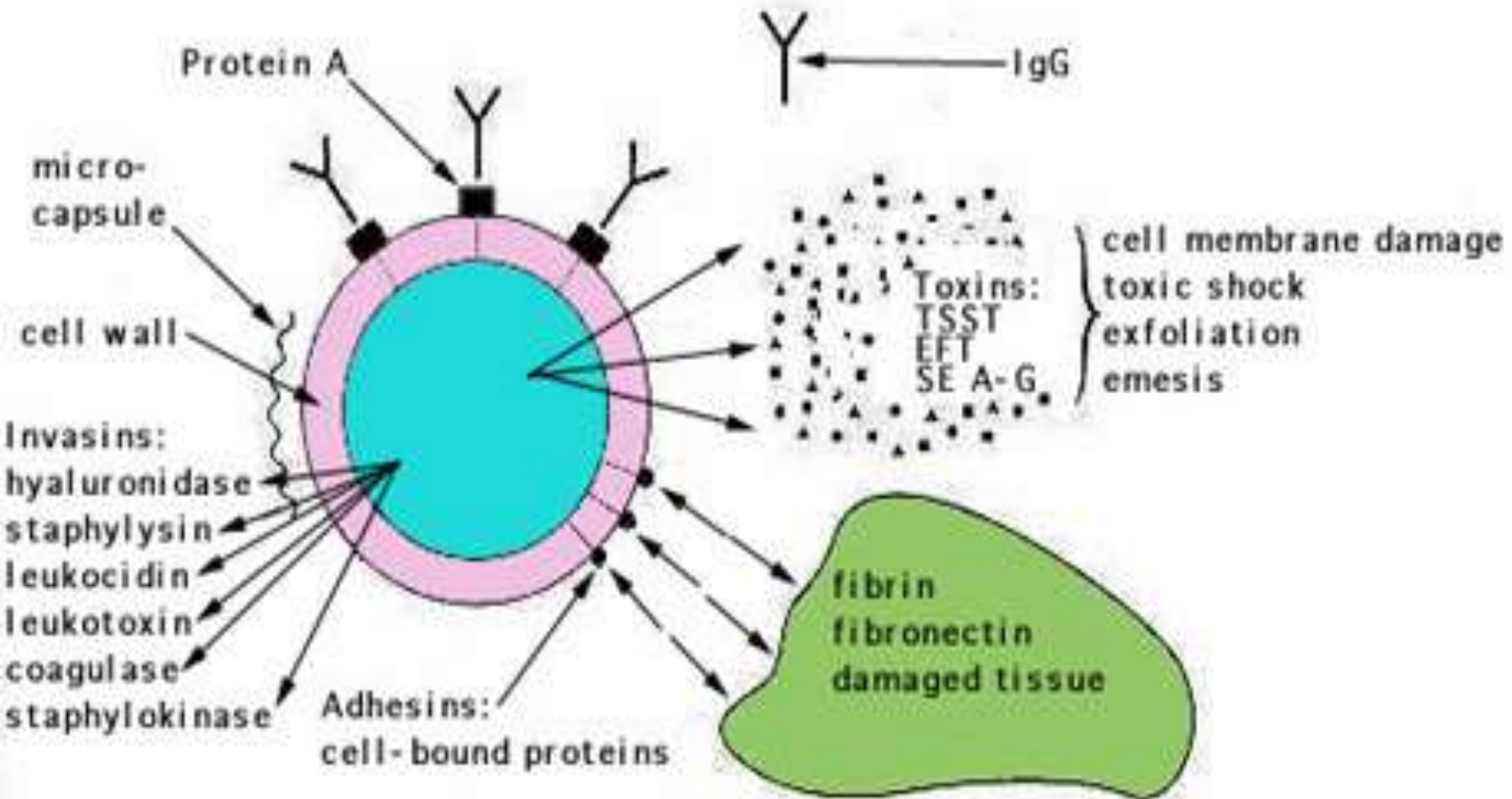
Beberapa faktor virulen **PVL** dan *the chemotaxis inhibitory protein (CHIP)*, dikode oleh gen yang terdapat pada *lysogenic bacteriophages*

Staphylococcal resisten terhadap oxacillin/methicillin → isolat membawa *penicillin-binding protein, yang berubah (PBP2a)*, dikode gen *mecA* gene → aviditas lebih rendah

VIRULENCE FACTORS

- (1) **surface proteins** that promote colonization of host tissues;
- (2) **invasins** that promote bacterial spread in tissues (**leukocidin, kinases, hyaluronidase**);
- (3) surface factors that inhibit phagocytic engulfment (**capsule, Protein A**);
- (4) biochemical properties that enhance their survival in phagocytes (**carotenoids, catalase** production);
- (5) immunological disguises (**Protein A, coagulase**);
- (6) membrane-damaging toxins that lyse eucaryotic cell membranes (**hemolysins, leukotoxin, leukocidin**);
- (7) exotoxins that damage host tissues or otherwise provoke symptoms of disease (**SEA-G, TSST, ET**);
- (8) **inherent and acquired resistance to antimicrobial agents.**

FIGURE .VIRULENCE DETERMINANTS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*



2. PILIHAN TERAPI MRSA YANG TERBATAS

- **Vancomycin** dan dua antibiotika terbaru **linezolid** dan **daptomycin**, salah satu AB yang digunakan untuk terapi *severe healthcare-associated MRSA infections*.
- Walaupun beberapa strain sensitif terhadap **trimethoprim/sulfamethoxazole**, **gentamicin**, atau **rifampin**, obat tersebut tidak digunakan sebagai first-line agents.
- **Rifampin** menyebabkan munculnya resistensi yang cepat → tidak digunakan lagi untuk infeksi MRSA .

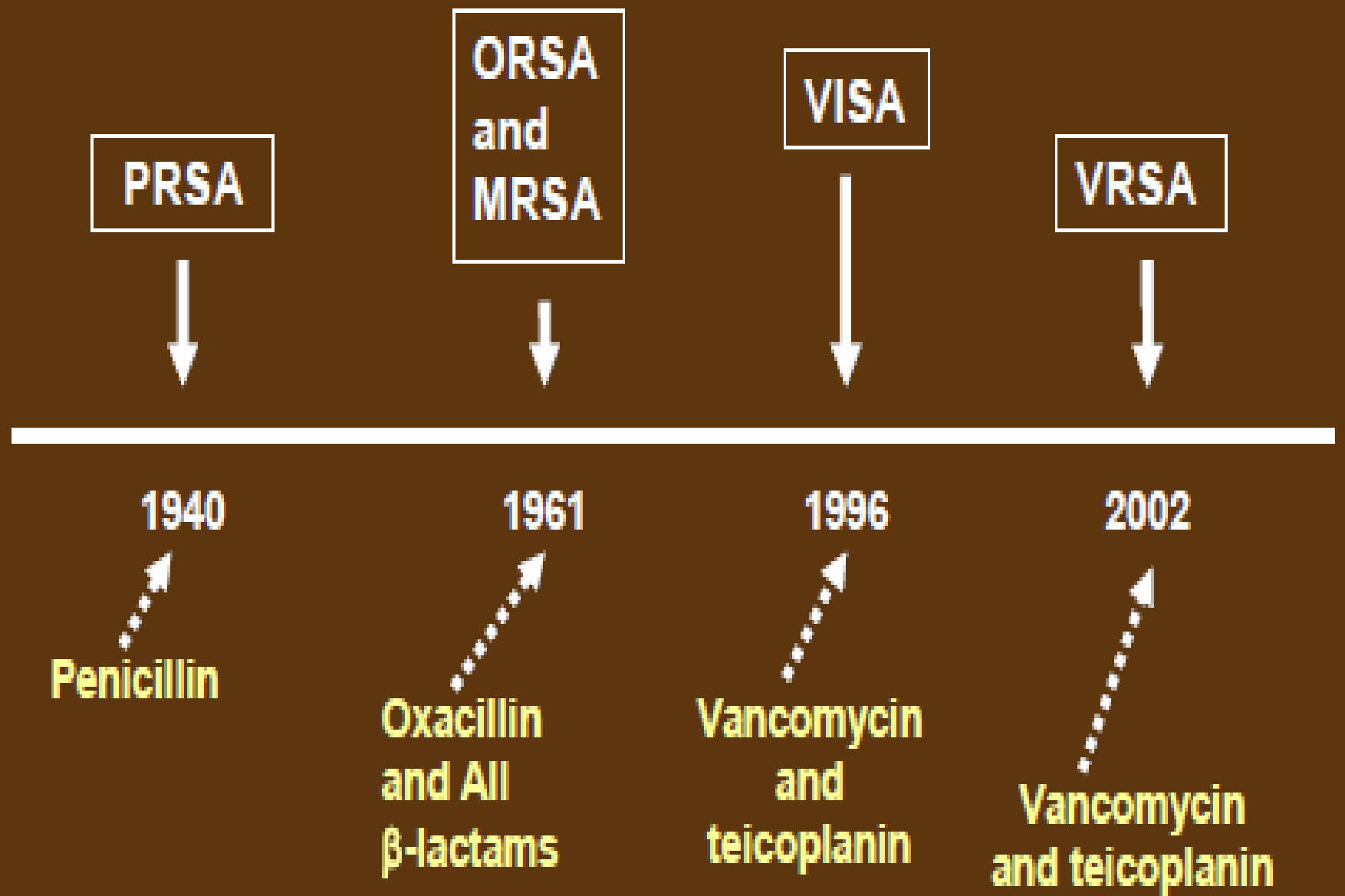


Figure 1: Timeframe of Emergence of Antibiotic resistance in *S. aureus*

Evolutionary Incline in Resistance Pattern An Example of Lamarckian Evolution

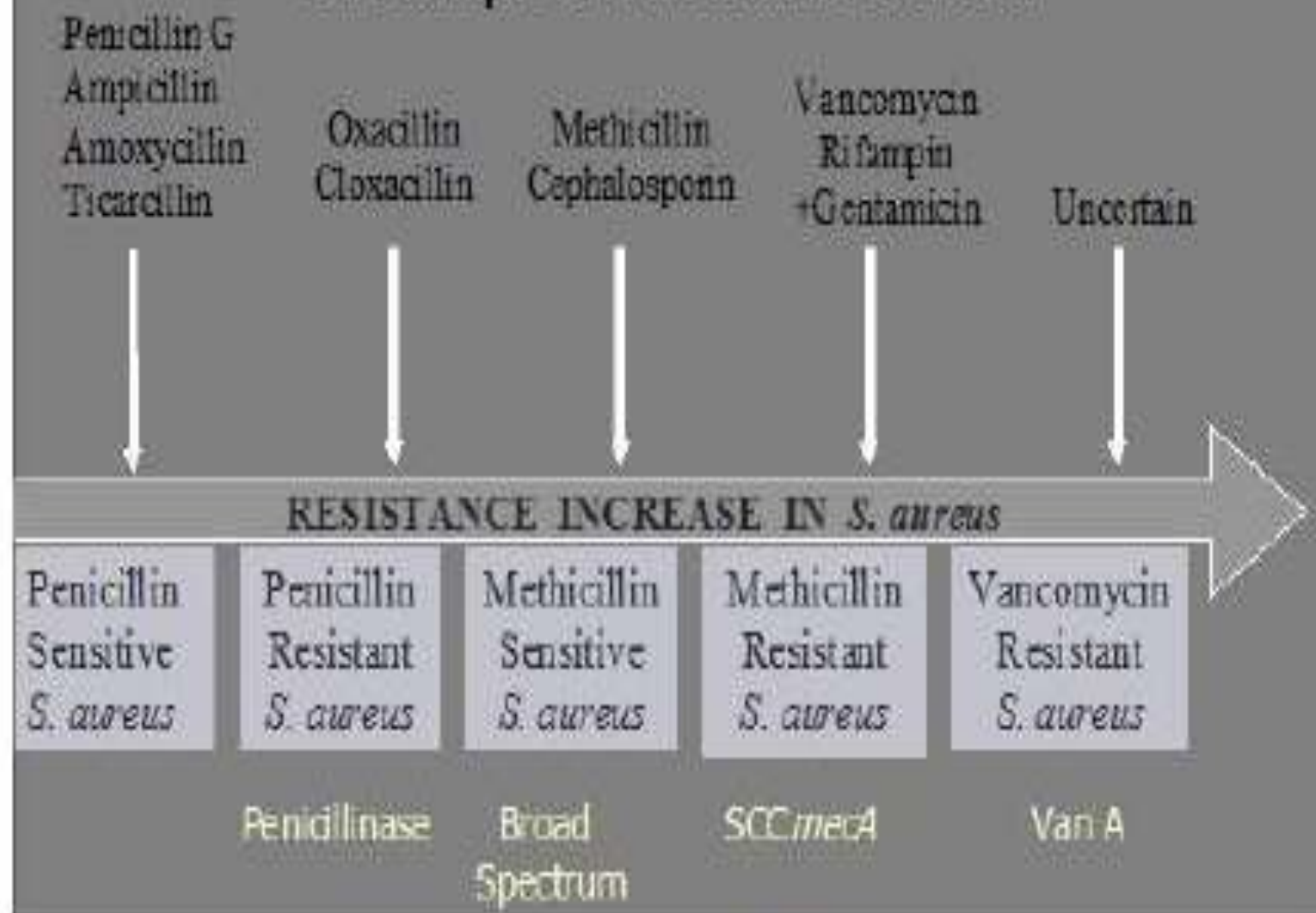


Figure 3: Evolutionary Incline in Antibiotic Resistance Pattern in *S. aureus* showing recommended antibiotics at the top and molecular basis of resistance at the bottom.

3. MRSA DAPAT DITRANSMISIKAN

- MRSA outbreak → satu strain ditransmisikan ke pasien lainnya atau melalui kontak langsung orang terinfeksi di komunitas.
- Terjadi saat pasien atau petugas kesehatan terkolonisasi MRSA strain secara asymptomatics → kontak dengan orang lain.
- Cuci tangan dan skrining MRSA pada pasien → menurunkan jumlah pasien terinfeksi MRSA

Staphylococcus aureus komensal pada individu dan habitat utamanya pada *epitel squamous* nares anterior

20% populasi terkolonisasi *S. aureus*, 60% intermittent carriers, and 20% tidak pernah ditemukan ***S. aureus***.

Pasien dengan kateterisasi atau pasca operasi → resiko infeksi meningkat.

Negara berkembang inos terutama disebabkan *S. aureus strains yang multiply resistant* terhadap antibiotik , **methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)**

BAGAIMANA MRSA DITRANSMISIKAN ?

- Kontak antar orang melalui tangan, atau kontak antar kulit
- Penggunaan bersama alat-alat seperti sabun, handuk, pakaian, pencukur rambut dan alat-alat pribadi lainnya.
- Permukaan yang terkontaminasi.
- Kulit yang lecet, abrasi menambah resiko penularan

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPERMUDAH TRANSMISI MRSA (5 C'S)

Crowding

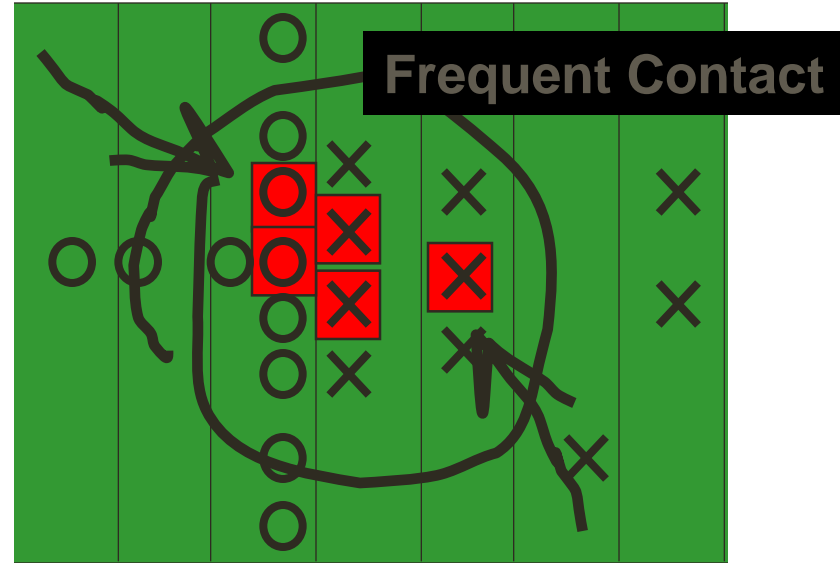
Frequent, skin-to-skin **C**ontact

Compromised skin (abrasions, cuts)

Contaminated surfaces

Lack of **C**leanliness

CA-MRSA Common Factors

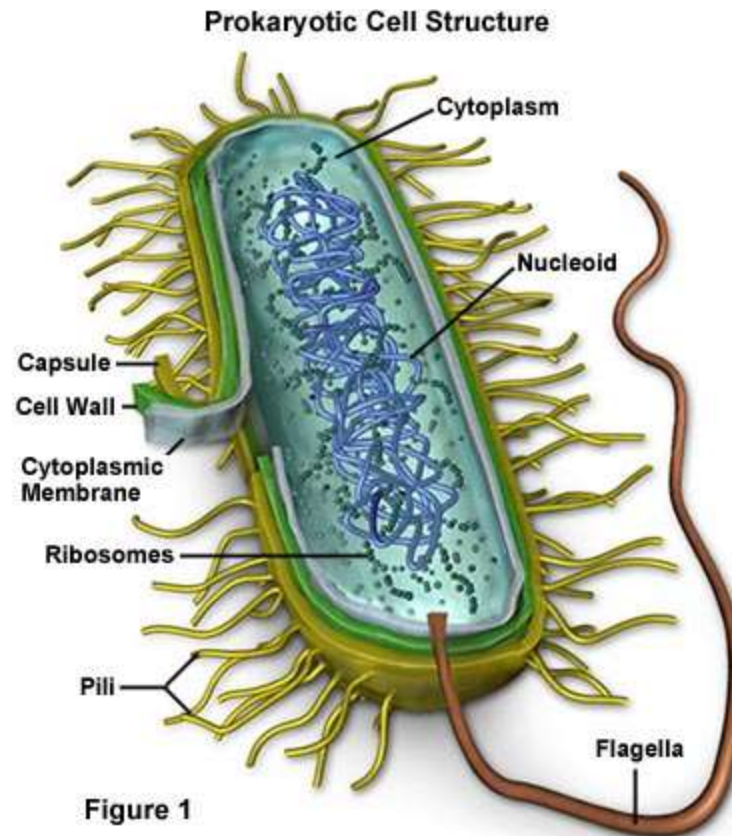


APAKAH YANG HARUS DIDETEKSI ?

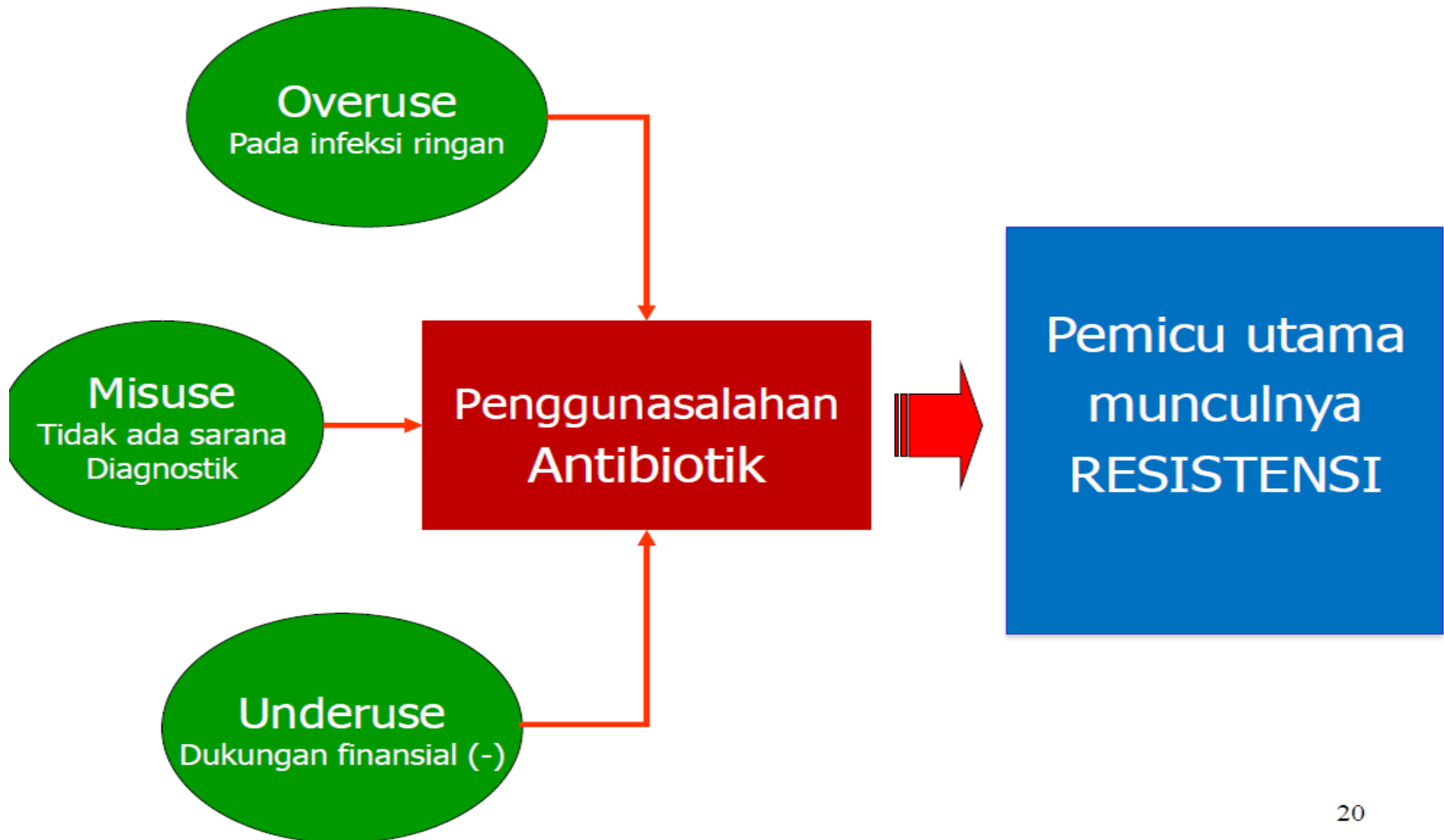




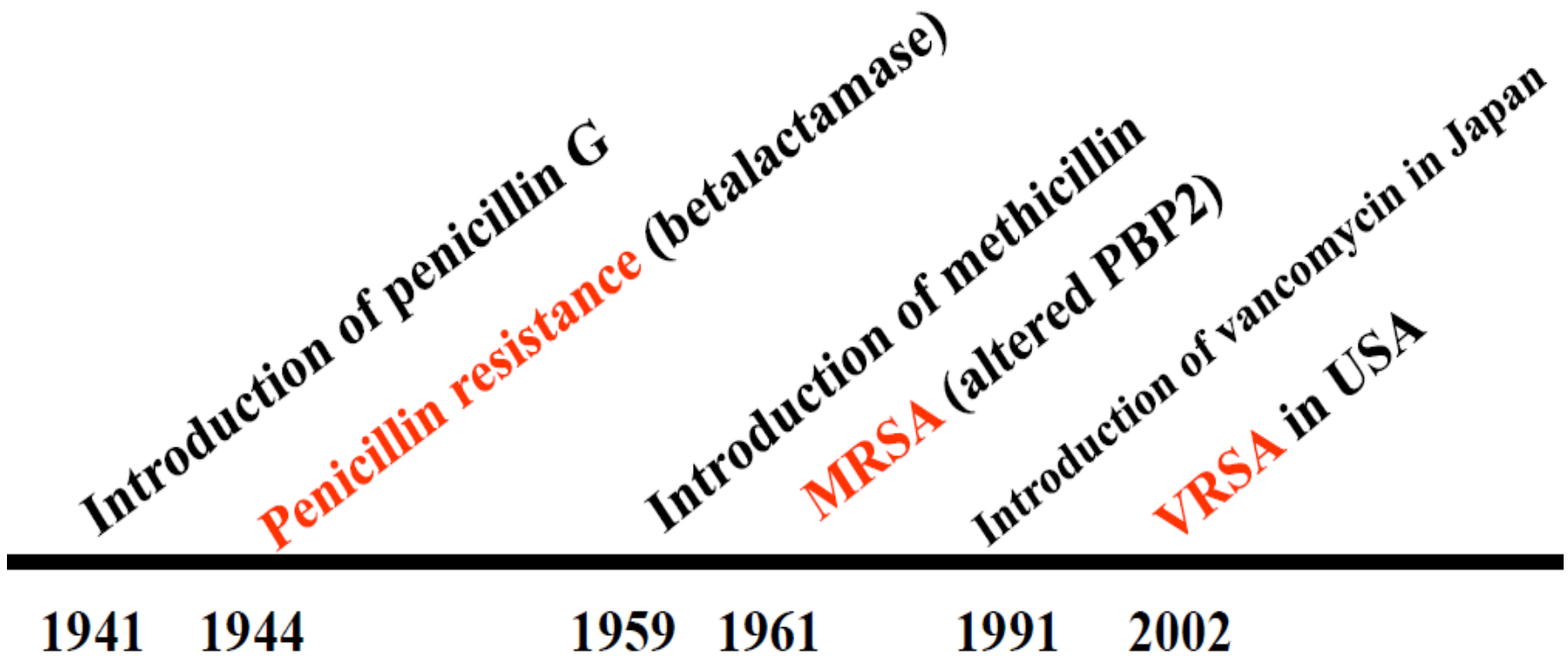
Bagaimana Bakteri menjadi Resisten?



RESISTENSI ANTIBIOTIKA

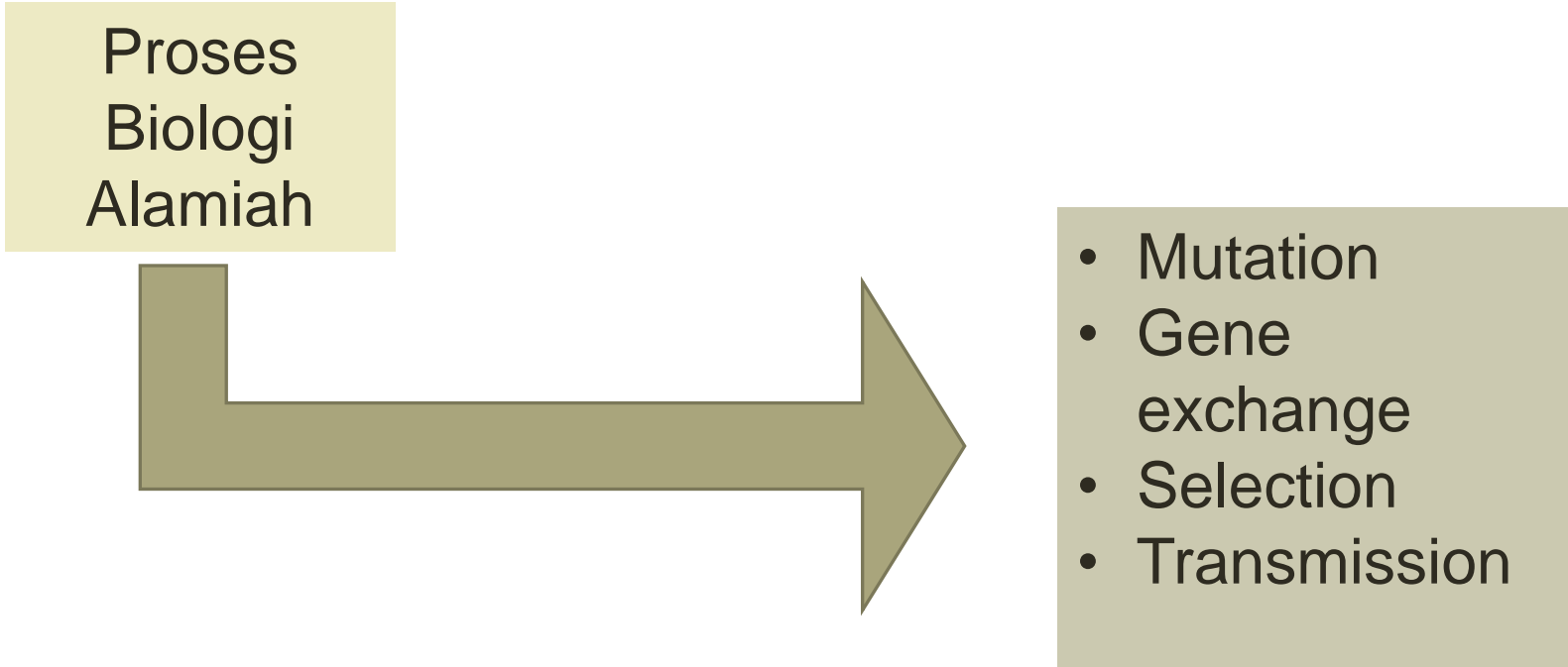


Staphylococcus aureus



BAGAIMANA BAKTERI MENJADI RESISTEN ?

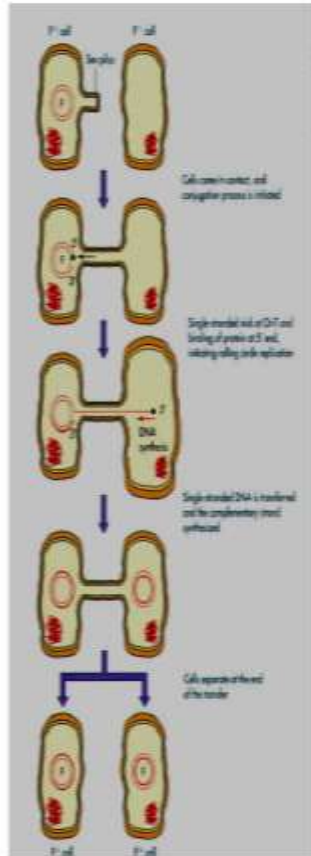
Proses
Biologi
Alamiah



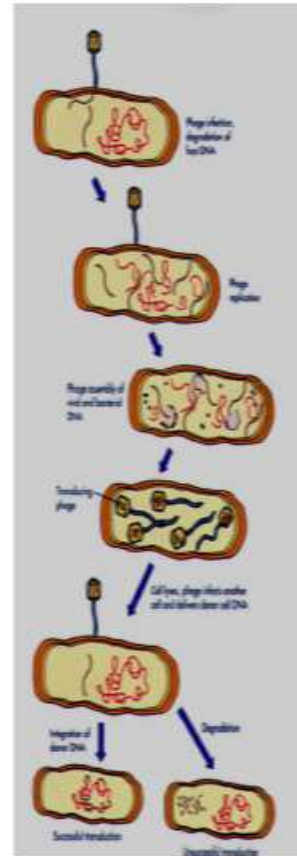
- Mutation
- Gene exchange
- Selection
- Transmission

Gene exchange

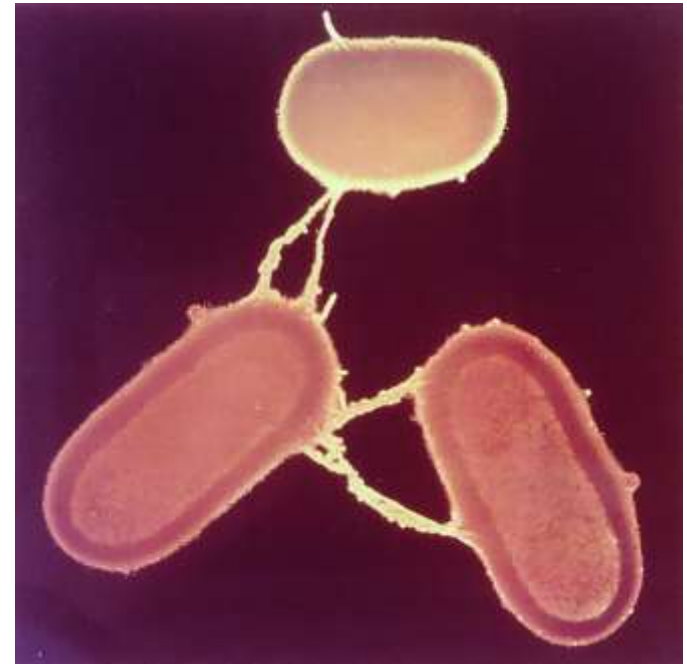
Konjugasi

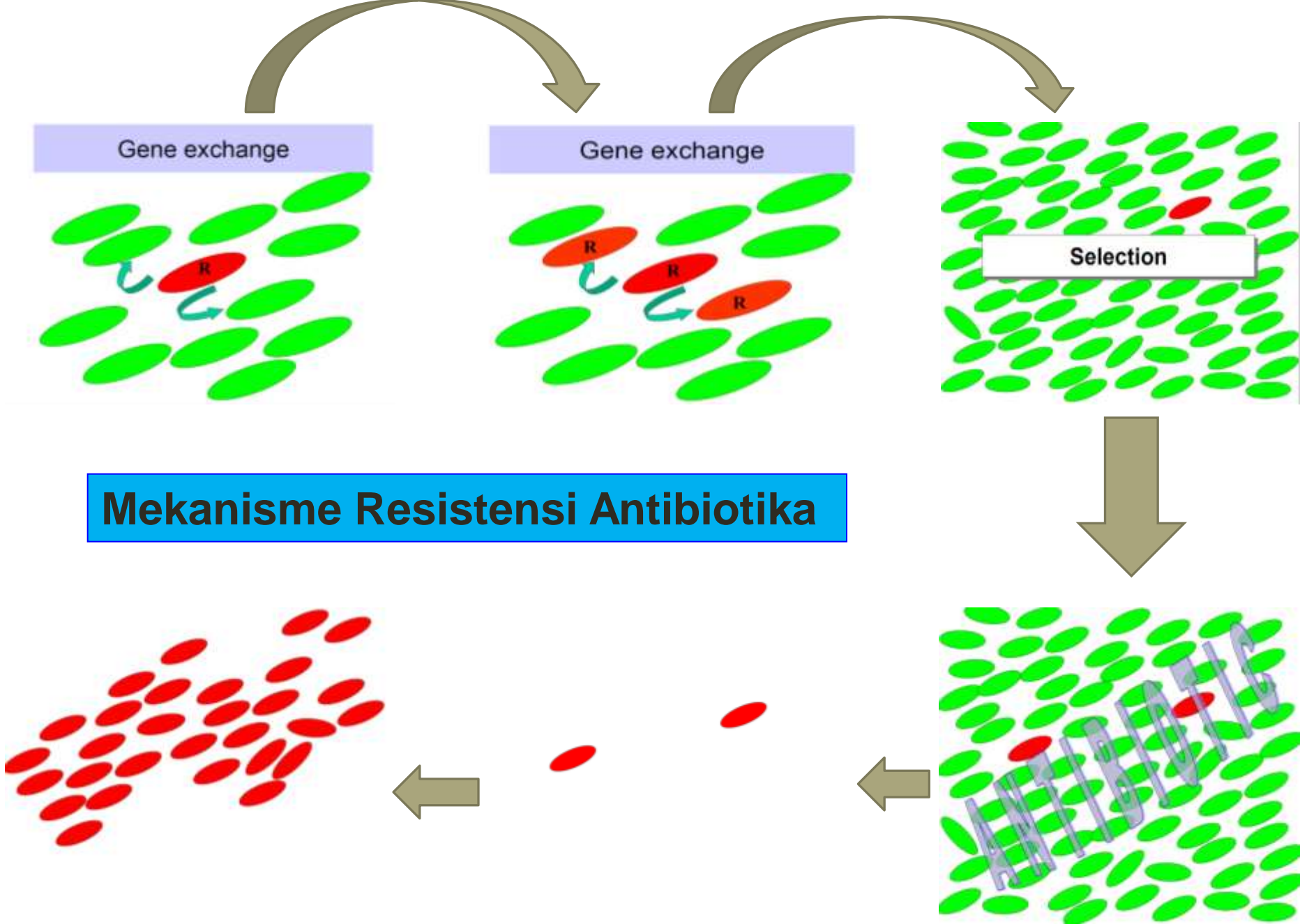


Konjugasi



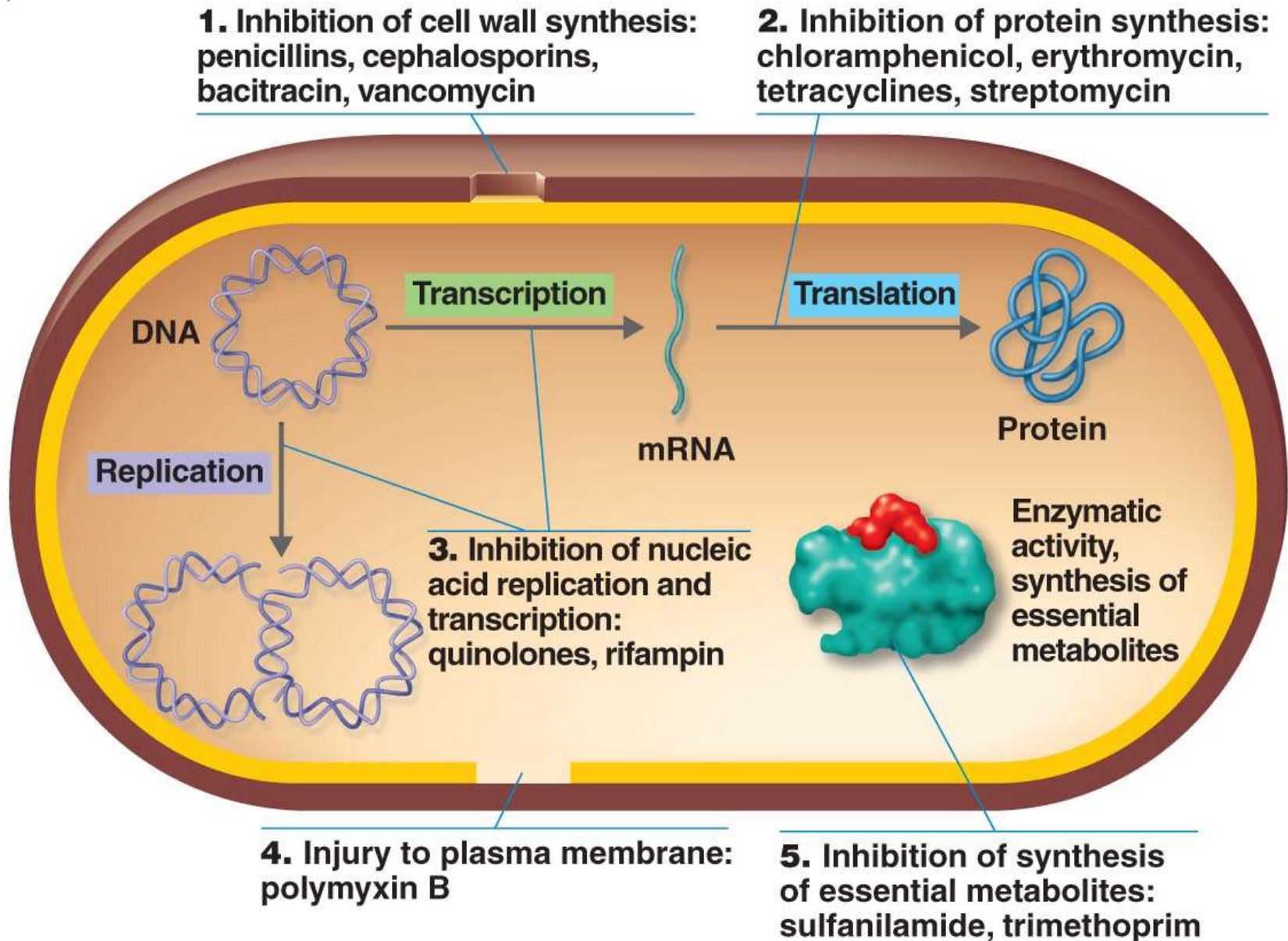
Transduksi ¹⁰





Mekanisme Resistensi Antibiotika

THE ACTION OF ANTIMICROBIAL DRUGS



RESISTANCE TO ANTIBIOTICS

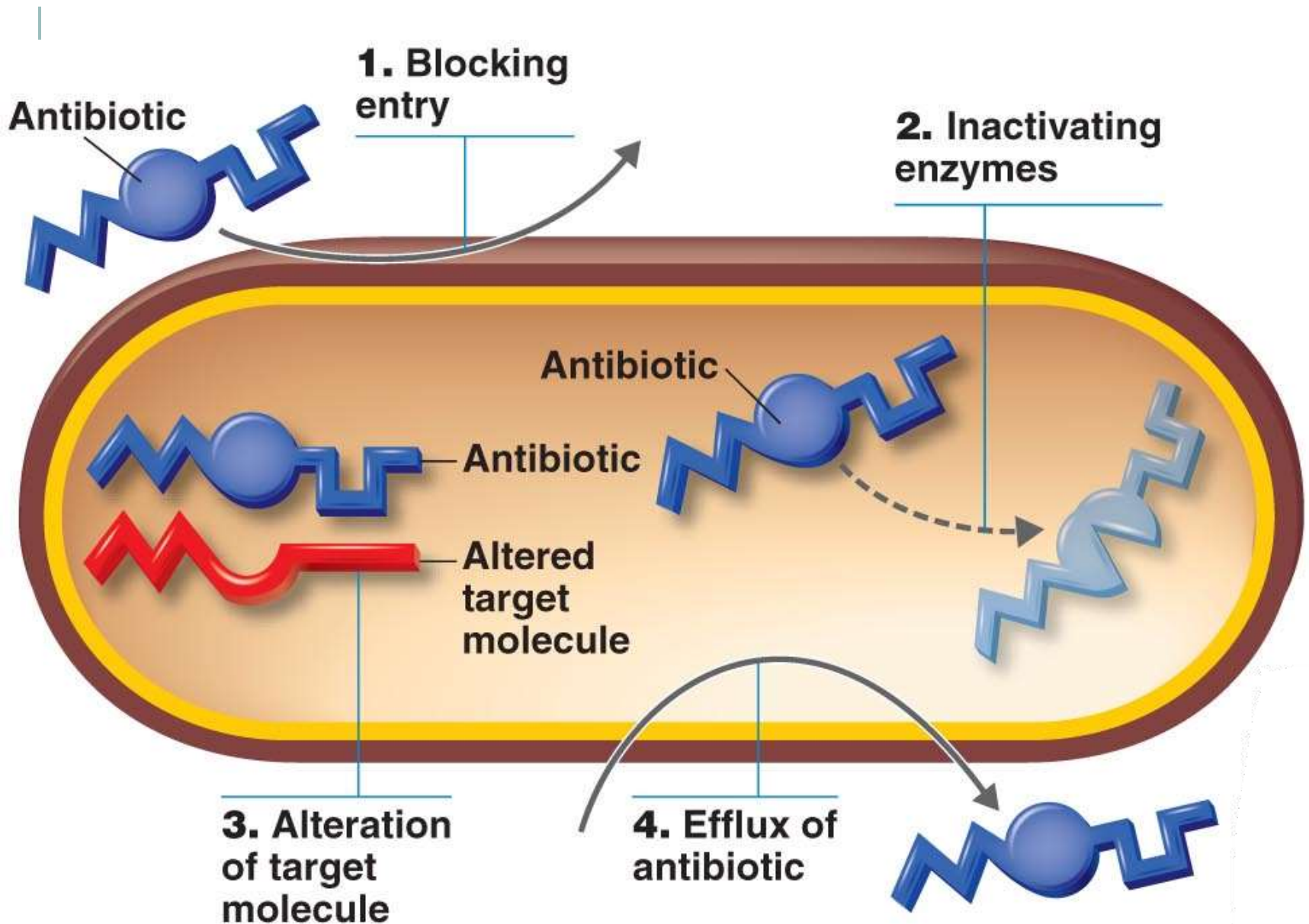


Figure 20.20

Diagnosis MRSA ?

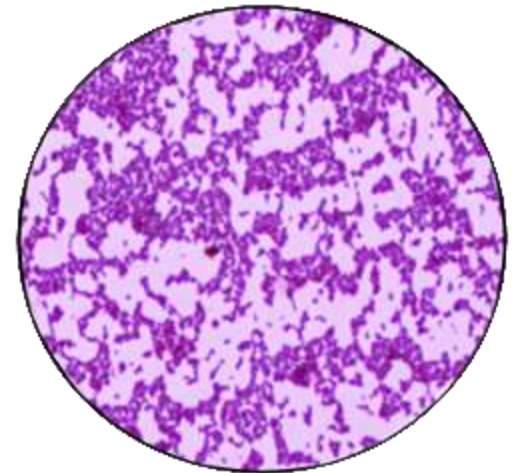
PEMERIKSAAN LABORATORIUM MRSA

Spesimen

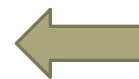
Swab pus, darah, aspirat trachea atau LCS tergantung lokasi infeksi

Sediaan Apus : sputum atau pus

Kokus gram positif bergerombol Tidak dapat membedakan *Staphylococcus saprofit* (*S epidermidis*) atau patogen (*S aureus*)



POLA MEDAN
KUMAN



Identifikasi → awal
terapi empiris

KULTUR MRSA

Specimens diinokulasi pada agar darah, inkubasi 37°C, 18 jam.

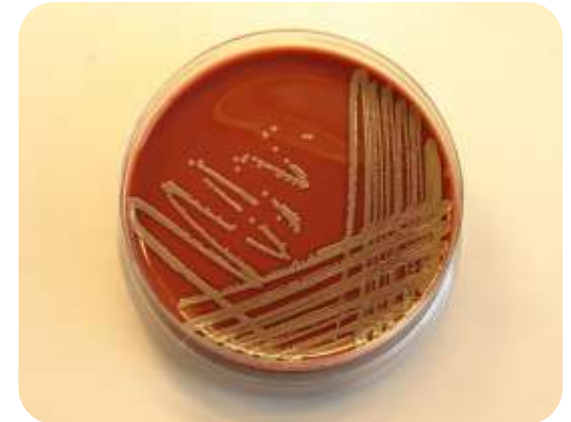
Hemolisis dan produksi pigmen *S. Aureus* memfermentasi manitol, tidak untuk *Staphylococcus* lainnya

Kultur pada **media mengandung 7,5% NaCl**; garam akan menghambat hampir semua flora normal tetapi tidak terhadap *S aureus*.

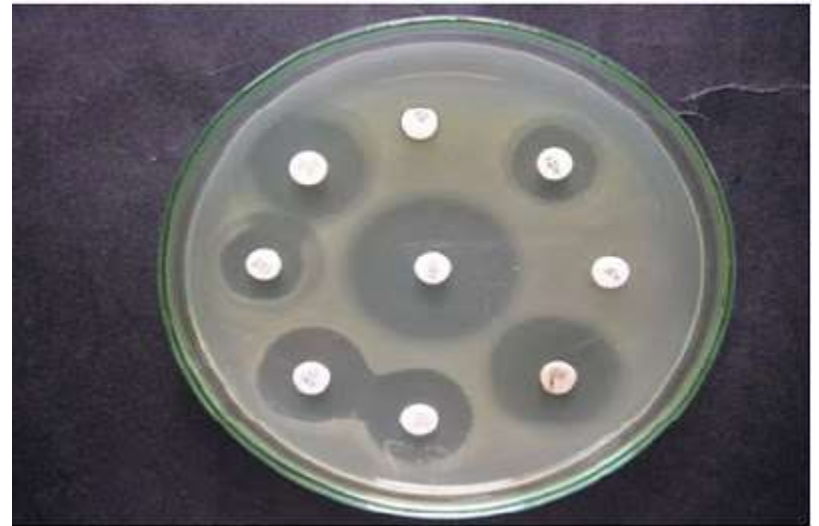
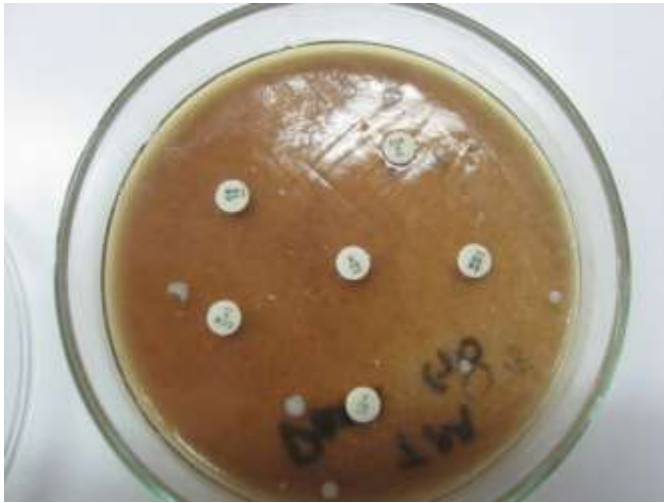
Mannitol salt agar atau media kromogenik komersial → skrining karier *S aureus* pada hidung dan pada pasien cystic fibrosis.

Koloni : bulat, sedang- besar, putih kekuningan, tepi rata, menonjol.

Identifikasi → lebih sensitif → terapi EBM



PEMERIKSAAN KULTUR DAN SENSITIVITAS AB



Memilih terapi → AB secara definite

LABORATORY TESTING

- Laboratory Detection of Oxacillin/Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
- Use an infrared PFGE Algorithm, Emerging Infections Program/Active Bacterial Core
(ABCs) Surveillance Invasive MRSA Project
- Molecular Typing of Oxacillin-resistant Staphylococcus aureus (PDF-24 pages)
- MASTER (Multi-level Antimicrobial Susceptibility Testing Resources)

UJI SENSITIVITAS ANTIBIOTIKA



A Positive Penicillin Disk Zone-Edge Test for β -Lactamase Detection.

The zone edge is sharp or like a “cliff.” indicating β -lactamase production

A Negative Penicillin Disk Zone-Edge Test for β -Lactamase Detection.

The zone edge is fuzzy or like a “beach.” indicating no β -lactamase production



KONTROL INFEKSI MRSA DI RUMAH SAKIT

Prinsip umum :

- ✓ Pencegahan infeksi dan **penyebarannya** melalui pasien maupun petugas kesehatan
- ✓ Prioritas kontrol dilakukan pada **unit dengan resiko tinggi** misalnya intensive care units dan pasien yang rentan terhadap infeksi
- ✓ **Handwashing**. Petugas kesehatan seharusnya mencuci tangan sebelum dan sesudah kontak dengan pasien meskipun sudah mengenakan sarung tangan. Protokol tehnik mencuci tangan secara tertulis sebaiknya tersedia sebagai petunjuk
- ✓ **Sarung tangan** sebaiknya dikenakan saat kontak dengan cairan tubuh, sarung tangan harus diganti dan cuci tangan segera setelah kontak dengan masing-masing pasien.

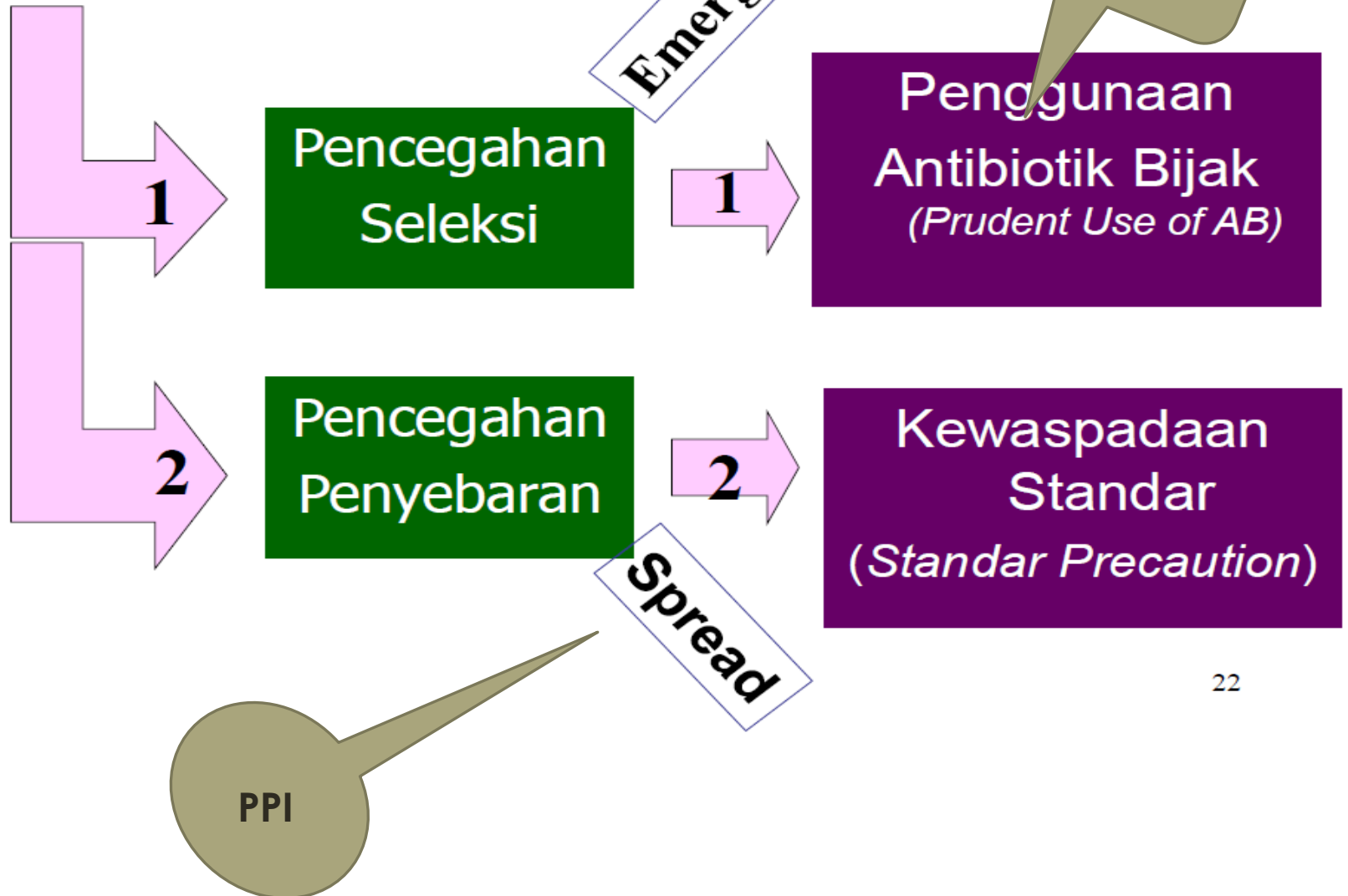
KONTROL INFEKSI MRSA DI RUMAH SAKIT

- ❑ **Isolasi** diperlukan untuk pasien terinfeksi dan kemungkinan karier pada satu ruang tersendiri atau pada ruang isolasi. Isolasi dapat mengurangi *Staphylococcal cross-infection*.
- ❑ **Penutupan Bangsal** seharusnya dipertimbangkan apabila pasien baru menjadi terinfeksi MRSA. Adanya strains MRSA sebagai indikasi penyebab infeksi invasive.
- ❑ **Skrining** pasien MRSA pada hidung, tenggorok dan perineum
- ❑ Petugas kesehatan yang **karier** . Selama *outbreak* petugas kesehatan harus diingatkan untuk mencuci tangannya
- ❑ Petugas kesehatan yang **terinfeksi atau terkolonisasi tidak bekerja** terutama di area kritis misalnya intensive care units, bangsal cardiothoracic dll

KONTROL INFEKSI MRSA DI RUMAH SAKIT

- ❑ Penggunaan **antibiotika yang rasional** . Monitoring dan audit penggunaan obat.
- ❑ Pengobatan terhadap karier . Karier nasal diterapi dengan Mupirocin topikal
- ❑ Terapi sistemik terhadap infeksi. Antibiotika glycopeptide sebagai pilihan antibiotika terapi
- ❑ Karakterisasi Mikrobiologis MRSA.

Strategi Pengendalian Resistensi



1. PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA BIJAK

Surveillance:

1. Melakukan monitoring penggunaan antibiotik

- Kuantitatif
- Kualitatif

2. Monitoring **pola kuman** terutama pola kuman resistensi (Setiap 6 bulan)

Menggunakan antibiotik secara benar

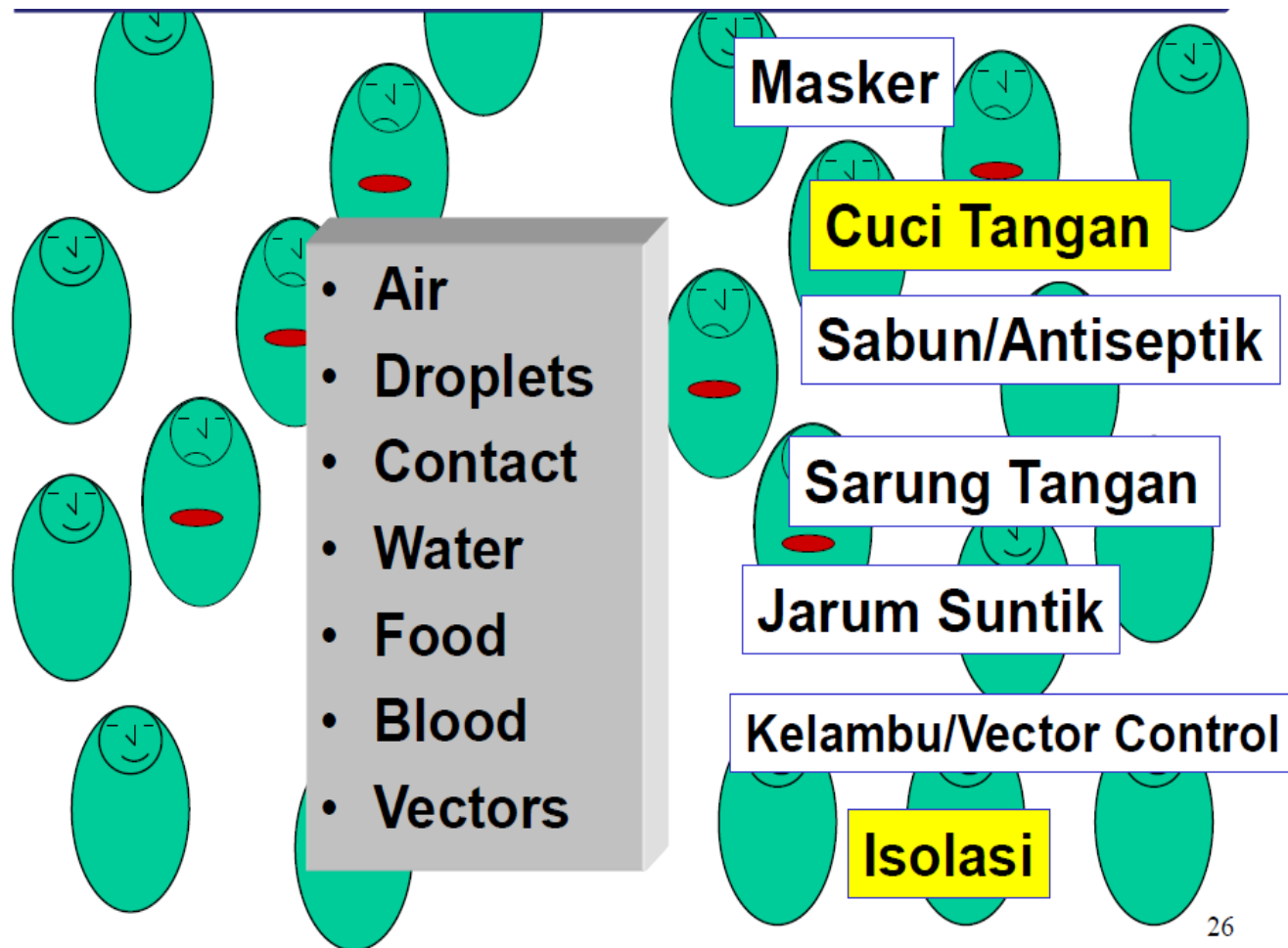
1. Memperbaiki dan mempercepat diagnostik infeksi

- a. Pengambilan sampel sebelum antibiotik diberikan
- b. Pemeriksaan mikrobiologi
- c. Sistem pelaporan → *Turn Around Time*
- d. Konsultasi dokter mikrobiologi

2. Penggunaan antibiotik

- a. Terapi Empirik → difinitif → *streamline (guideline)*
- b. Profilaksis sesuai (*guideline*)
- c. Kajian dari farmasi klinik (Formularium, DOEN, *Guideline*)

2. KEWASPADAAN STANDARD (*STANDARD PRECAUTION*)



STANDAR PRECAUTION

1. Pelatihan SP berkala: untuk siapa ?
2. Pemenuhan sarana-prasarana untuk SP

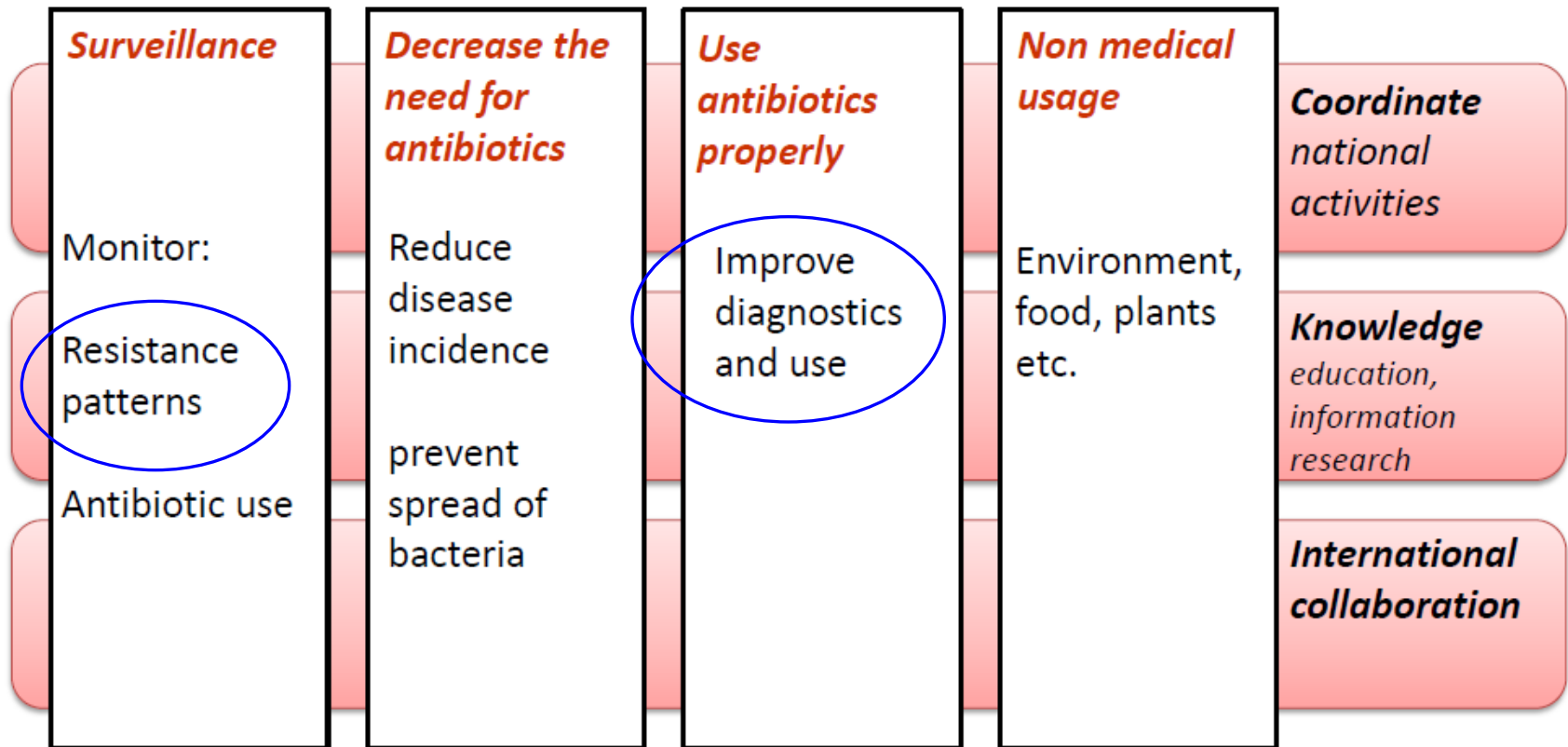
→ **Surveillance**

1. PPI (Pencegahan Pengendalian Infeksi)
2. Penyebaran kuman resisten: ESBL, MRSA
3. SOP: PPI ?

Standar Precaution



Strategies for the management of Antibiotic Resistance



RESUME

MRSA salah satu bakteri resisten yang penting mendapat perhatian dalam penanganan, diiringi dengan upaya pencegahan dan pengendalian

Kemampuan **bakteri resisten** terhadap antibiotik dipengaruhi faktor internal dan eksternal terutama terkait dengan **pemakaian AB yang tidak rasional dan perilaku yang memungkinkan penyebarannya**

Infeksi oleh bakteri resisten **sangat sulit diterapi** berakibat pada lama perawatan dan biaya pengobatan yang bertambah

Penegakan diagnosa infeksi dengan pemeriksaan penunjang laboratorium bermanfaat untuk penentuan terapi pasti dan berorientasi pada keselamatan pasien, selain penghematan biaya pengobatan

Wassalamu'alaikum WrWb.

SOAL PRETEST

1. Manakah ciri karakteristik mikroskopis di bawah ini benar untuk *Staphylococcus sp.* ?

- A. Bakteri Batang Gram Positif
- B. Bakteri Batang Gram Negatif
- C. Bakteri Kokus Gram Positif**
- D. Bakteri Kokus Gram Negatif
- E. Bakteri spiral Gram Negatif

SOAL PRETES

2. Manakah hal di bawah ini benar sebagai alasan MRSA penting untuk diperhatikan dan diwaspadai ?

- A. MRSA menyebar melalui kontak seksual
- B. MRSA bakteri flora normal kulit non patogenik
- C. MRSA sulit dideteksi dengan pemeriksaan laboratorium
- D. MRSA mudah dieliminasi dengan pemberian antibiotika
- E. **MRSA bersifat patogenik pada pasien imunokompromised**

SOAL PRETES

3. Upaya manakah di bawah ini paling utama dan mudah dilakukan untuk mengontrol infeksi MRSA dalam hal mencegah penularan antara petugas kesehatan dengan pasien ?

- A. Isolasi
- B. **Hand Washing**
- C. Penutupan Bangsal
- D. Isolasi dan Penutupan Bangsal
- E. Skrining Petugas Kesehatan dan Isolasi