

## Resistensi Antibiotik terhadap *Pseudomonas aeruginosa*: Literature Review

Muhammad Reza Syarif<sup>1</sup>, Evi Kurniawaty<sup>2</sup>, Soraya Rahmanisa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

*Pseudomonas aeruginosa* adalah bakteri gram negatif yang bersifat aerobik. Bakteri ini sering menyebabkan infeksi pada host yang *immunocompetent* dan *immunocompromised*. Bakteri ini biasanya menyebabkan infeksi oportunistik dan mempunyai peran penting dalam infeksi nosokomial. Pengobatan dan eradikasi *Pseudomonas aeruginosa* sangat sulit dilakukan karena mutasi bakteri ini berlangsung dengan cepat dan bakteri ini mudah beradaptasi sehingga menyebabkan tingginya angka resistensi antibiotik pada bakteri ini. *Pseudomonas aeruginosa* merupakan salah satu bakteri yang termasuk ke kelompok patogen MDR ESKAPE oleh WHO. Artikel ini merupakan sebuah *literature review* yang menelaah beberapa literatur untuk dibuat dalam sebuah pembahasan dan kesimpulan. *Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap berbagai jenis antibiotik melalui 3 mekanisme yaitu secara intrinsik, didapat, maupun adaptif. Bakteri ini mempunyai kebutuhan nutrisi yang minimal dan dapat mentolerir berbagai suhu, hal ini menjadi salah satu faktor penguat terjadinya resistensi antibiotik terhadap bakteri ini. WHO memasukkan bakteri ini dalam daftar kritis karena resistensinya terhadap antibiotik golongan karbapenem. Penelitian menunjukkan resistensi tinggi *P. aeruginosa* terhadap karbapenem, kuinolon, dan aztreonam. Sedangkan piperacillin dan tazobactam merupakan antibiotik yang paling efektif pada bakteri ini. Banyak golongan antibiotik yang telah resisten terhadap bakteri ini, sehingga dibutuhkan keterbaharuan pada lini pengobatan infeksi oleh *P. aeruginosa*. Oleh karena itu penggunaan antibiotik yang bijaksana dan rasional dibutuhkan agar angka resistensi antibiotik terutama terhadap bakteri ini tidak semakin meningkat.

**Kata Kunci:** Antibiotik, *Pseudomonas aeruginosa*, resistensi

## Antibiotic Resistance on *Pseudomonas aeruginosa*: Literature Review

### Abstract

*Pseudomonas aeruginosa* is a gram-negative aerobic bacterium. This bacterium often causes infections in immunocompetent and immunocompromised hosts. This bacterium usually causes opportunistic infections and plays an important role in nosocomial infections. Treatment and eradication of *Pseudomonas aeruginosa* are very difficult because the mutation of this bacterium occurs rapidly and this bacterium is easily adaptable, causing high rates of antibiotic resistance in this bacterium. *Pseudomonas aeruginosa* is one of the bacteria included in the MDR ESKAPE pathogen group by WHO. This article is a literature review that examines several literatures to be made into a discussion and conclusion. *Pseudomonas aeruginosa* is resistant to various types of antibiotics through 3 mechanisms, namely intrinsic, acquired, and adaptive. This bacterium has minimal nutritional needs and can tolerate various temperatures, this is one of the strengthening factors for antibiotic resistance to this bacterium. WHO includes this bacterium in the critical list because of its resistance to carbapenem antibiotics. Research shows high resistance of *P. aeruginosa* to carbapenems, quinolones, and aztreonam. While piperacillin and tazobactam are the most effective antibiotics for this bacteria. Many classes of antibiotics have become resistant to this bacteria, so that renewal is needed in the line of treatment for infections by *P. aeruginosa*. Therefore, wise and rational use of antibiotics is needed so that the number of antibiotic resistance, especially to this bacteria, does not increase.

**Keywords:** Antibiotic, *Pseudomonas aeruginosa*, resistance

Korespondensi: Muhammad Reza Syarif ., alamat Jl. P. Antasari Gg. Manunggal No.106, Bandar Lampung, hp: 0887437114101, e-mail: masrivi04@gmail.com

### Pendahuluan

*Pseudomonas aeruginosa* adalah bakteri gram negatif yang bersifat aerobik. Bakteri ini sering menyebabkan infeksi pada host yang *immunocompetent* dan *immunocompromised*. Bakteri ini biasanya menyebabkan infeksi oportunistik dan mempunyai peran penting dalam infeksi nosokomial. Beberapa penyakit yang biasa

timbul akibat bakteri ini antara lain folikulitis, osteomyelitis, pneumonia, dan otitis eksterna.<sup>1</sup>

Infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dapat bersifat akut maupun kronis. Infeksi bakteri ini sering terjadi pada individu dengan penyakit paru obstruktif kronis, fibrosis kistik, kanker, trauma, luka bakar, sepsis, maupun pneumonia yang bergantung pada ventilator termasuk yang disebabkan oleh COVID-19. Hal ini dapat disebabkan karena bakteri ini dapat bertahan

hidup pada lingkungan dengan kadar oksigen rendah maupun lingkungan ekstrim lainnya.<sup>2</sup>

Pengobatan dan eradikasi *Pseudomonas aeruginosa* sangat sulit dilakukan karena mutasi bakteri ini berlangsung dengan cepat dan bakteri ini mudah beradaptasi sehingga menyebabkan tingginya angka resistensi antibiotik pada bakteri ini. *Pseudomonas aeruginosa* merupakan salah satu bakteri yang termasuk ke kelompok patogen MDR ESKAPE yang terdiri dari *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P.aeruginosa*, dan *Enterobacter*. Kelompok bakteri ini ditemukan resisten pada banyak jenis antibiotik. *P. aeruginosa* yang terutama mengalami resistensi terhadap antibiotik arbanem menyebabkan bakteri ini termasuk ke daftar kelompok kritis oleh WHO yang perlu keterbaharuan jenis antibiotik untuk menanggulangi resistensi tersebut.<sup>3</sup>

Secara epidemiologi didapatkan hampir 700.000 orang meninggal setiap tahunnya karena infeksi bakteri resisten antibiotik. *P. aeruginosa* yang mengalami resistensi diisolasi dari populasi di Eropa sebesar 12,9%. Infeksi nosokomial oleh *P. aeruginosa* sering menjadi jalur transmisi yang menyebabkan bakteri ini resisten. ECDC (*European center for Disease Prevention and Control*) juga melaporkan bahwa bakteri ini menyebabkan berbagai infeksi nosokomial di ICU (*Intensive Care Unit*) rumah sakit. CHINET (*China Antimicrobial Surveillance Network*) juga mengidentifikasi 301.917 strain patogen dan *P. aeruginosa* berada pada urutan keempat yang paling banyak menyebabkan infeksi. Infeksi tersebut antara lain pneumonia, infeksi saluran kemih, dan bakteremia pada sirkulasi. Oleh karena itu infeksi dan resistensi akibat *P. aeruginosa* bukan merupakan masalah lokal, namun masalah global pada kesehatan.<sup>4</sup>

Artikel ini merupakan sebuah *literature review* yang menelaah beberapa literatur untuk dibuat dalam sebuah pembahasan dan kesimpulan. Literatur didapatkan dari beberapa *database* seperti PubMed dan Google Scholar dengan rentang penerbitan antara tahun 2010 – 2024. Literatur yang terpilih kemudian ditelaah dan dibuat menjadi sebuah pembahasan.

## Isi

*Pseudomonas aeruginosa* dapat ditemukan pada banyak lingkungan, terutama di rumah sakit dan dapat menyebabkan infeksi serius pada beberapa organ. Bakteri ini dapat beradaptasi pada lingkungan host nya dengan mensekresikan beberapa faktor virulensi. Faktor inilah yang menimbulkan manifestasi klinis tertentu pada hostnya. Faktor virulensi pertama yaitu lipopolisakarida pada permukaan bakteri yang melindungi bagian luar bakteri. Endotoksin pada lapisan ini juga menyebabkan kerusakan pada jaringan, dan berfungsi pada perlekatan serta pengenalan oleh reseptor host. Faktor virulensi kedua yaitu protein pada membran luar yang berkontribusi pada pertukaran nutrisi, adhesi, dan resistensi antibiotik. Resistensi juga bisa disebabkan oleh pembentukan *biofilm* yang berhubungan dengan flagela, vili, dan molekul adhesi lainnya.<sup>4</sup>

*Pseudomonas aeruginosa* merupakan patogen yang dapat ditemukan pada berbagai lingkungan. Bakteri ini mempunyai kebutuhan nutrisi yang minimal dan dapat mentolerir berbagai suhu, hal ini menjadi salah satu faktor penguat terjadinya resistensi antibiotik terhadap bakteri ini. WHO (*World Health Organization*) memasukkan bakteri ini dalam daftar kritis karena resistensinya terhadap antibiotik golongan karbapenem. *P. aeruginosa* yang bersifat *Multi drug resistance* (MDR) atau resisten terhadap lebih dari 3 antibiotik dapat ditemukan pada isolasi dari penyakit infeksi saluran kemih akibat kateter, infeksi bakteri pada sirkulasi darah, dan pada pneumonia akibat penggunaan ventilator. Data dari National Healthcare Safety Network pada tahun 2015 hingga 2017 menunjukkan resistensi bakteri ini terhadap beberapa golongan antibiotik, diantaranya 26,3% resisten terhadap antibiotik golongan karbapenem, 26,5% resisten terhadap sefalosporin spektrum luas, dan 27,1% resisten terhadap fluorokuinolon.<sup>5</sup>

*Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap berbagai jenis antibiotik melalui 3 mekanisme yaitu secara intrinsik, didapat, maupun adaptif. Resistensi intrinsik merupakan resistensi secara alami suatu organisme terhadap antibiotik tertentu. Bakteri ini secara intrinsik resisten terhadap ampicilin, amoksisilin-asam klavulanat, sefazolin,

sefrotaksim, seftraikson, ertapenem, kloramfenikol, tigesiklin, kanamisin, dan neomisin. Penggunaan antibiotik tersebut pada infeksi *P. aeruginosa* beresiko tinggi terhadap kegagalan terapi. Resistensi intrinsik ini dapat disebabkan oleh penurunan permeabilitas membran luar, sistem pmpa, dan adanya enzim yang merusak sifat anti-mikroba pada bakteri ini. Bakteri ini juga resisten dengan cara didapat, antibiotik yang resisten melalui mekanisme ini yaitu antibiotik golongan beta-laktam, aminoglikosida, dan kuinolon. Resistensi adaptif terjadi ketika bakteri terpajan oleh antibiotik terus menerus sehingga menyebabkan peningkatan ekspresi gen yang menyebabkan kepekaan terhadap antibiotik tersebut menjadi berkurang. Dengan cara ini *P. aeruginosa* resisten terhadap polimiksin.<sup>6</sup>

Sebuah penelitian yang dilakukan di RSUD Arifin Achmad Riau pada tahun 2015 mendapatkan isolat *P. aeruginosa* sebanyak 121 dari 1.121 bakteri yang diisolasi. Hasil ini membuat *P. aeruginosa* menempati urutan ketiga bakteri yang paling banyak diisolasi. Prevalensi MDR terhadap bakteri ini didapatkan sebanyak 45% dari jumlah bakteri yang telah diisolasi. Bakteri ini memiliki sensitivitas terbaik dengan amikasin dan terendah dengan ampisilin dan seftriakson. Bakteri yang MDR memiliki sensitivitas yang lebih rendah terhadap jenis antibiotik tersebut. Amikasin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida. Sensitivitas yang tinggi ini disebabkan karena jarangya pemakaian amikasin, efek samping antibiotik ini seperti ototoksik dan nefrotoksik serta harga yang mahal menyebabkan antibiotik ini jarang digunakan.<sup>7</sup>

Penelitian di RSUD Abdul Moeloek Lampung mendapatkan hasil berupa 14 antibiotik yang resisten pada lebih dari 50% spesimen dengan *P. aeruginosa*. Antibiotik yang paling resisten diantaranya yaitu ampisilin, eritromisin, amoksisilin, sefurosim, seftriason, gentamisin, tetrasiklin, sefadroksil, piperasilin, trimetoprim, tobramisin, kotrimoksazol, nalidixid, dan sulfonamid. Sedangkan beberapa antibiotik lainnya masih sensitif yaitu meropenem, klindamisin, amikasin, norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, fosfomisin, seftazidim, netilmisin, dan kanamisin. Antibiotik lini pertama untuk bakteri

ini yaitu ampisilin dan gentamisin memiliki angka resistensi yang tinggi yaitu >70%. Antibiotik lini kedua seperti amikasin memiliki angka resistensi sebesar 23,1% dan 32,7% untuk seftadizim, sedangkan antibiotik lini ketiga yaitu meropenem memiliki angka resistensi sebesar 19,2%. 14 dari 25 jenis antibiotik pada penelitian ini mengalami resistensi terhadap *P. aeruginosa*, lebih dari 50% antibiotik sudah resisten.<sup>8</sup>

Sebuah meta analisis menyebutkan bahwa *P. aeruginosa* memiliki angka resistensi tinggi terhadap piperacillin, gatifloxacin, seftriakson, dan karbenisilin. Angka resistensi terendah didapatkan pada colistin, polymyxin B, dan tigesiklin. Penelitian ini juga mengungkapkan bahwa terdapat korelasi antara pembentukan biofilm dengan resistensi antibiotik pada *P. aeruginosa*. Pembentukan biofilm juga memfasilitasi kronisitas dari infeksi bakteri ini. Strain *P. aeruginosa* yang MDR mengalami pembentukan biofilm yang lebih banyak dibandingkan dengan non-MDR. Hal ini menyebabkan peningkatan kesulitan terapi terhadap infeksi bakteri ini sehingga menyebabkan meningkatnya lama waktu perawatan dan beban biaya terhadap penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri ini.<sup>9</sup>

Peningkatan angka resistensi terhadap antibiotik golongan beta-laktam menyebabkan masalah kesehatan serius di dunia. Peningkatan resistensi pada golongan ini juga disertai oleh peningkatan resistensi pada golongan sefalosporin. Tingginya angka resistensi ini dapat menyebabkan luaran klinis buruk pada pasien. Hal ini dapat menyebabkan tingginya angka mortalitas pada pasien yang terinfeksi *P. aeruginosa*.<sup>10</sup>

Sebuah penelitian di China menunjukkan resistensi tinggi *P. aeruginosa* terhadap karbapenem, kuinolon, dan aztreonam. Sedangkan piperacillin dan tazobactam merupakan antibiotik yang paling efektif pada bakteri ini. Penelitian ini juga menyebutkan faktor risiko penting yang sangat berpengaruh terhadap resistensi bakteri ini adalah penggunaan antibiotik sebelum memasuki rumah sakit.<sup>11</sup> Penelitian lainnya juga membuktikan bahwa amikasin dan piperacillin merupakan antibiotik yang memiliki potensi paling tinggi dalam infeksi *P. aeruginosa*.<sup>10</sup>

## Ringkasan

*Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri gram negatif aerob yang berperan sebagai patogen oportunistik, terutama di lingkungan rumah sakit. Bakteri ini dapat menyebabkan berbagai jenis infeksi, khususnya pada individu dengan sistem imun yang lemah. Infeksi yang ditimbulkan dapat bersifat akut maupun kronis. Bakteri ini memiliki tingkat resistensi antibiotik yang tinggi akibat kemampuannya beradaptasi dan mengalami mutasi dengan cepat. *P. aeruginosa* termasuk dalam kelompok patogen MDR ESKAPE, yang menunjukkan resistensi signifikan terhadap berbagai kelas antibiotik, khususnya karbapenem. WHO telah mengklasifikasikan bakteri ini sebagai patogen prioritas kritis yang membutuhkan pengembangan antibiotik baru. Secara global, infeksi yang disebabkan oleh bakteri ini telah menjadi masalah kesehatan yang serius, dengan tingkat resistensi yang berbeda-beda di berbagai negara. Mekanisme resistensi *P. aeruginosa* meliputi resistensi intrinsik, yang bersifat alami terhadap beberapa antibiotik; resistensi yang diperoleh akibat paparan antibiotik tertentu; serta resistensi adaptif, yang berkembang akibat paparan antibiotik secara terus-menerus. Secara keseluruhan, meningkatnya resistensi antibiotik terhadap *P. aeruginosa* menjadi tantangan signifikan dalam penanganan infeksi, berkontribusi terhadap meningkatnya angka kematian serta beban biaya perawatan kesehatan secara global.

## Simpulan

*Pseudomonas aeruginosa* adalah bakteri patogen yang sering ditemukan di lingkungan rumah sakit dan mampu menyebabkan infeksi serius, terutama pada pasien dengan imunitas rendah. *P. aeruginosa* dikenal karena resistensi antibiotiknya yang tinggi sehingga menyebabkan tingginya angka kegagalan terapi dan mortalitas. Resistensi ini terjadi melalui mekanisme intrinsik, didapat, atau adaptif. Banyak golongan antibiotik yang telah resisten terhadap bakteri ini, sehingga dibutuhkan keterbaruan pada lini pengobatan infeksi oleh *P. aeruginosa*. Oleh karena itu, penggunaan antibiotik yang bijaksana dan rasional dibutuhkan agar angka

resistensi antibiotik terutama terhadap bakteri ini tidak meningkat.

## Daftar Pustaka

1. Wilson MG, Pandey S. *Pseudomonas Aeruginosa*. StatPearls Publisher; 2023.
2. Sinha M, Ghosh N, Wijesinghe DS, et al. *Pseudomonas Aeruginosa* Theft Biofilm Require Host Lipids of Cutaneous Wound. *Ann Surg*. 2023;277(3):e634-e647. doi:10.1097/SLA.0000000000005252
3. Daikos GL, da Cunha CA, Rossolini GM, et al. Review of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics*. 2021;10(9):1126. doi:10.3390/antibiotics10091126
4. Qin S, Xiao W, Zhou C, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):199. doi:10.1038/s41392-022-01056-1
5. *Aeruginosa P, Permasalahan ;, Antibiotik R, et al. Pseudomonas Aeruginosa: Permasalahan, Resistensi Antibiotik Dan Pemeriksaan Mikrobiologi*. Vol 8.; 2023.
6. Robertus T. MEKANISME RESISTENSI PSEUDOMONAS AERUGINOSA TERHADAP ANTIBIOTIK. *JURNAL PENELITIAN DAN KARYA ILMIAH LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS TRISAKTI*. Published online January 15, 2024:214-221. doi:10.25105/pdk.v9i1.18185
7. Anggraini D, Yulindra UG, Savira M. Prevalensi dan Pola Sensitivitas Antimikroba Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* di RSUD Arifin Achmad. *Majalah Kedokteran Bandung*. 2018;50(1):6-12. doi:10.15395/mkb.v50n1.1150
8. Rukmono P, Zuraida R. Uji Kepekaan Antibiotik Terhadap *Pseudomonas aeruginosa* Penyebab Sepsis Neonatorum. *Sari Pediatri*. 2013;14(5):332-337.

9. Karballaei Mirzahosseini H, Hadadi-Fishani M, Morshedi K, Khaledi A. Meta-Analysis of Biofilm Formation, Antibiotic Resistance Pattern, and Biofilm-Related Genes in *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Clinical Samples. *Microbial Drug Resistance*. 2020;26(7):815-824. doi:10.1089/mdr.2019.0274
10. Asadpour L. Antimicrobial resistance, biofilm-forming ability and virulence potential of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn patients in northern Iran. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;13:214-220. doi:10.1016/j.jgar.2018.01.018
11. Feng W, Sun F, Wang Q, et al. Epidemiology and resistance characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the respiratory department of a hospital in China. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;8:142-147. doi:10.1016/j.jgar.2016.11.012