

Tinjauan Pustaka

POTENSI SENYAWA DERIVAT 2-AMINOIMIDAZOLE SEBAGAI AGEN AJUVAN TERHADAP INFEKSI MULTIDRUG-RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII MELALUI SIFAT ANTIBIOFILM DAN RESENSITISASI ANTIBIOTIK

Grady Krisandi¹, Aditya Parawangsa¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta

ABSTRAK

Pendahuluan: Resistensi antibiotik pada infeksi yang terjadi di rumah sakit atau *hospital-acquired infection* (HAI) merupakan masalah besar yang dialami pelayanan kesehatan. Hal tersebut diperparah dengan tren resistensi antibiotik yang lebih banyak pada bakteri gram negatif. *Acinetobacter baumannii* adalah salah satu bakteri gram negatif yang menyebabkan HAI dan memiliki resistensi berbagai antibiotik atau *multidrug-resistant* (MDR). Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini akan meninjau senyawa yang dapat meresensitisasi antibiotik pada *A. baumannii* yang sangat dibutuhkan. Salah satu zat yang berpotensi adalah 2-aminoimidazole (2-AI) yang terdapat pada spons laut *Leucetta* dan *Clathrina* di perairan Indonesia.

Metode: Artikel ini disusun menggunakan metode *literature review*, menggunakan 23 sumber yang berasal dari jurnal hasil *literature searching* dari *search engine* (Google dan Google Scholar) dan pusat data daring (PubMed dan SCOPUS).

Pembahasan: 2-AI memiliki berbagai senyawa turunan yang diikuti oleh farmakofor. 2-Aminoimidazole triazole (2-AIT) adalah salah satu turunan potensial dengan sifat antibiofilm untuk meresensitisasi *Acinetobacter baumannii*. Optimasi gugus ekor 2-AIT dilakukan dengan beberapa metode seperti reaksi kimia organik sederhana dan *cross-coupling* Suzuki-Miyaura. Senyawa tersebut bekerja sebagai antibiofilm dengan mengikat protein bfmR, yang berperan langsung dalam pembentukan biofilm. Toksisitas senyawa ini pada uji hemolisis dan *C. elegans* relatif rendah.

Simpulan: 2-AI memiliki sifat antibiofilm sehingga dapat membuat difusi obat ke dalam *A. baumannii* menjadi lebih efektif dan sensitive. Keamanan 2-AI juga telah dibuktikan secara *in vitro* dan *in vivo*. Kedua hal tersebut menyimpulkan bahwa 2-AI yang berasal dari berbagai spons laut perairan Indonesia berpotensi untuk meresensitisasi antibiotik pada *multidrug-resistant Acinetobacter baumannii*.

Kata Kunci: 2-aminoimidazole, *Acinetobacter baumannii*, antibiofilm



2-AMINOIMIDAZOLE DERIVATIVES AS A POTENTIAL ADJUVANT AGENT FOR MULTIDRUG-RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* THROUGH ANTIBIOFILM AND ANTIBIOTIC RESENSITIZATION

ABSTRACT

Background: Antibiotic resistance in hospital-acquired infection (HAI) is a big problem for healthcare. It becomes worse by the trend of antibiotic resistance that is more common in gram-negative bacteria. *Acinetobacter baumannii* is a gram-negative bacteria that causes HAI and is considered multidrug-resistant. Therefore, this literature review will review an agent that has the potential to resensitize *A. baumannii*, 2-aminoimidazole found in sea sponges *Leucetta* and *Clathrina* and rich in Indonesian seas is a potential agent to resensitize antibiotics in *A. baumannii*.

Methods: Literature searching worked using specific keywords in the search engine (Google and Google Scholar) and online databases (PubMed and SCOPUS). Twenty-three studies from various journals were retrieved.

Discussion: 2-AI has various derivative compounds followed by pharmacophores. 2-Aminoimidazole triazole (2-AIT) is one of the potential derivatives with antibiofilm character to resensitize *Acinetobacter baumannii*. Optimization of the tail group 2-AIT carries out by several methods such as simple organic chemical reactions and Suzuki-Miyaura cross-coupling. The optimized group works as an antibiofilm by binding to the *bfmR* protein, which plays a role in forming biofilms. The toxicity of this compound in the hemolysis test and *C. elegans* is relatively low.

Conclusion: 2-AI has an antibiofilm activity that allows antibiotic diffusion in *A. baumannii* blocked by biofilm. This activity enables the resensitization of *A. baumannii* towards antibiotics. The safety of 2-AI has also been proven *in vitro* and *in vivo*. These findings conclude that 2-AI that extracted in sea sponges from Indonesian seas can be an agent to resensitize antibiotics in multidrug-resistant *A. baumannii*.

Keywords: 2-aminoimidazole, *Acinetobacter baumannii*, antibiofilm

1. PENDAHULUAN

Resistensi antimikroba merupakan masalah yang dihadapi sistem pelayanan kesehatan dan bidang kedokteran terapeutik sejak penggunaan dan pengembangan antibiotik pertama kali di seluruh dunia. Resistensi antimikroba terjadi saat penyakit yang disebabkan mikroorganisme tidak dapat disembuhkan dengan obat-obatan yang umumnya dapat menyembuhkan penyakit tersebut. Keadaan resistensi antimikroba dunia saat ini sudah cukup mengkhawatirkan dengan mortalitas 700.000 kematian per tahun di seluruh dunia dan akan meningkat hingga 10.000.000 kematian per tahun pada tahun 2050. Masalah tersebut juga memengaruhi berbagai sektor, antara lain adalah ekonomi, politik, sosial, biologi, dan ekologi. Hal ini tentunya berbahaya karena akan meningkatkan kemungkinan penyakit menular

berbahaya dan merugikan yang terutama terjadi di rumah sakit atau *hospital-acquired infection*.^{1,2}

Hospital-acquired infection (HAI) adalah penyakit menular yang diterima pasien saat menerima pelayanan kesehatan atau masyarakat yang sedang berada di rumah sakit. Di seluruh rumah sakit dunia, prevalensi HAI diperkirakan mencapai 9% atau sekitar 1,4 juta pasien rawat inap. Asia Tenggara termasuk sebagai wilayah dengan prevalensi HAI paling banyak setelah Mediterania Timur. HAI yang paling sering terjadi adalah infeksi oleh bakteri sehingga antibiotik merupakan solusi penanganan yang sering diberikan. Karena hal tersebut, penggunaan antibiotik menjadi sering tidak tepat guna. Ketidaktepatan penggunaan antibiotik memicu munculnya bakteri resisten antibiotik.^{3,4}

Bakteri resisten antibiotik terdapat pada golongan bakteri gram positif



maupun bakteri gram negatif. Dalam kurun waktu sekitar 10 tahun terakhir, tren bakteri resisten antibiotik terdapat lebih banyak pada bakteri gram negatif. Tren tersebut terjadi karena penemuan antibiotik baru yang efektif terhadap bakteri gram negatif sangat sedikit.⁴ Bakteri gram negatif yang saat ini cukup berbahaya dan cukup sering menginfeksi pasien saat dirawat inap adalah bakteri *Acinetobacter* spp.⁵

Acinetobacter adalah keluarga bakteri gram negatif, yang secara spesifik merupakan bakteri pemicu *Hospital Acquired Infection* (HAI). Spesies utama yang menyebabkan kehebohan akhir-akhir ini adalah *Acinetobacter baumannii*. Spesies ini diketahui menyebabkan penyakit pneumonia, infeksi pada kulit, aliran darah, meningitis, dan saluran kemih di rumah sakit.⁵

Hal ini diperparah dengan laju mutasinya yang sangat cepat sehingga sekarang terdapat strain *A. baumannii* yang resistensi antibiotik spektrum luas seperti cephalosporin, beta-laktam, aminoglikosida, kuinolon, dan karbapenem.⁶ Di Indonesia, *multidrug resistant A. baumannii* telah ditemukan di berbagai rumah sakit. Penelitian di RSUP Adam Malik pada tahun 2012 memprediksi prevalensi *A. baumannii* pada berbagai spesimen klinis masih belum terlalu tinggi dengan hasil isolat yang ditemukan sebanyak 644 dari 3693 spesimen klinis. 147 diantaranya yang resisten terhadap antibiotik golongan karbapenem. Penemuan tersebut menimbulkan ancaman yang cukup mengkhawatirkan karena isolat yang resisten terhadap karbapenem pada umumnya juga resisten terhadap semua golongan antimikroba. Hal ini juga disebabkan pengekspresian enzim *metallo-beta-lactamase* kelas B yang ada pada materi genetik yang mudah ditransfer antara *A. baumannii*. Ini mengimplikasikan bahwa adanya strain yang resisten terhadap karbapenem dapat menimbulkan *A. baumannii* lain yang menjadi resisten terhadap karbapenem.⁷ *Multidrug resistant A. baumannii* juga ditemukan pada RS Cipto Mangunkusumo yang dibuktikan melalui penelitian di ICU RSCM pada tahun 2011, yang menunjukkan dari isolat *Gram-negative bacilli* yang resisten

terhadap karbapenem (*multidrug resistant*), terdapat *A. baumannii* dengan prevalensi tertinggi, yaitu 50,5%.⁸ Penelitian di RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2015-2016 juga didapatkan sifat *multidrug resistant*. Penelitian tersebut menemukan strain *multidrug resistant* lebih banyak daripada yang tidak.⁶ Berbagai penelitian tersebut memastikan keberadaan *multidrug resistant A. baumannii* di berbagai wilayah Indonesia sudah cukup mengkhawatirkan.

Keberadaan *multidrug resistant A. baumannii* di wilayah Indonesia ditambah kekhawatirannya dengan kemampuan *A. baumannii* membentuk biofilm. *A. baumannii* yang telah membentuk biofilm akan menjadi semakin resisten terhadap antimikroba karena adanya matriks ekstraseluler yang melindungi dari berbagai paparan kimiawi maupun fisik dan difusi obat yang gagal. Karena hal tersebut, untuk meningkatkan efektivitas antimikroba, maka diperlukan agen antibiofilm.^{9,10}

Terdapat beberapa senyawa kimia dengan berat molekul relatif rendah yang dapat menjadi antibiotik dengan cara kerja yang menarget lingkungan sekitar bakteri patogen, salah satunya adalah 2-aminoimidazole (2-AI). 2-AI adalah senyawa alkaloid sederhana berkarbon tiga yang menjadi inti bagi senyawa-senyawa yang dihasilkan oleh spons laut. Riset 30 tahun terakhir baru menguak bahwa banyak senyawa-senyawa alkaloid ini yang mempunyai struktur dan aktivitas biologik yang unik.¹¹

Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini bertujuan untuk menjelaskan cara kerja 2-AI yang berpotensi membuat pengobatan bakteri resisten antimikroba menjadi lebih efektif ke depannya.

2. METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah dengan pencarian dan tinjauan literatur dari berbagai pusat data daring dan *search engine*. Pusat data daring yang digunakan untuk mencari literatur adalah PubMed dan SCOPUS, sedangkan *search engine* yang digunakan adalah Google dan Google Scholar. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci *2-aminoimidazole*, *antibiofilm*, *antibiotic resistance*, dan *Acinetobacter*



baumannii. Literatur yang masuk dalam tinjauan pustaka ini adalah pustaka dengan tahun terbit dari 2009-2019 dan relevan dengan yang ingin ditinjau. Dari hasil pencarian literatur, 23 literatur relevan dan digunakan untuk tinjauan pustaka ini.

3. PEMBAHASAN

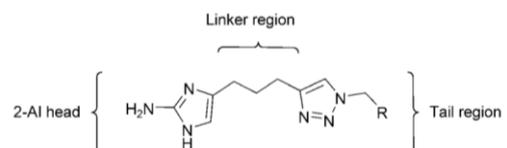
Acinetobacter baumannii memiliki berbagai faktor virulensi yang mendukung patogenesis. Beberapa faktor virulensi juga membentuk biofilm yang menyebabkan resistensi antimikroba pada *Acinetobacter baumannii*. Faktor virulensi yang pertama adalah porin ompA yang dapat menginduksi apoptosis pada sel epitel manusia dengan melepaskan molekul proapoptotik atau melalui *monopartite nuclear localization signal*, menempel pada sel epitel manusia dengan interaksi bersama fibronektin, menyebabkan resistensi antimikroba dengan meningkatkan *minimal inhibitory concentration*, dan membantu dalam pembentukan biofilm. Faktor virulensi lain adalah polisakarida kapsul yang melindungi *Acinetobacter baumannii* dari serum inang dan berbagai antimikroba. Kedua faktor virulensi tersebut secara langsung maupun tidak langsung diregulasi oleh *bfmR* yang berfungsi sebagai protein regulator respons dari sistem dua komponen bakteri *Acinetobacter baumannii*.^{5,9-13}

Selain meregulasi faktor virulensi, *bfmR* juga meregulasi fungsi lain. Fungsi lain tersebut berkaitan dengan *upregulation* dari ekspresi gen *bfmR* saat adanya molekul *quorum sensing* yang meningkatkan kemampuan pembentukan biofilm dengan pembentukan *Csu* pili. *Csu* pili merupakan basis struktural dari pembentukan biofilm pada permukaan abiotik. Dengan pengetahuan tersebut, biofilm pada permukaan abiotik dapat dihancurkan dengan menargetkan senyawa yang dapat mengganggu ekspresi gen *bfmR*.^{9,14}

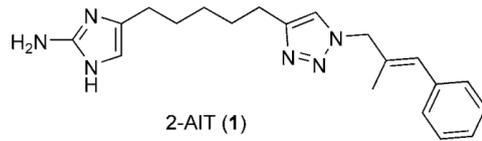
Senyawa yang berpotensi dengan aktivitas tersebut adalah senyawa turunan 2-AI dan berasal dari genus spons laut yang banyak ditemukan di perairan Indonesia. Genus spons laut ini adalah *Leucetta* dan *Clathrina*. Ada beberapa cara untuk menghasilkan

senyawa alkaloid ini, bisa dengan ekstraksi langsung dari spons laut, atau dengan melakukan sintesis kimia di lab baik dengan prekursor 2-AI, atau dengan hasil ekstraksi lalu dimodifikasi. Namun, untuk menciptakan senyawa turunan yang paling efektif dan spesifik, belakangan ini lebih banyak dilakukan sintesis langsung di lab. Hal ini tidak berarti senyawa alkaloid turunan 2-AI yang diekstraksi langsung lebih buruk, melainkan mempunyai fungsi farmakofor dengan reseptor yang berbeda sehingga sedikit perubahan dari struktur senyawa tersebut dapat mempengaruhi kerja farmakodinamikanya dalam tubuh sesuai yang kita inginkan. Sebagai contoh, Naamidine tipe A diketahui mempunyai potensi antitumor dengan berperan sebagai antagonis dari reseptor *Epidermal Growth Factor* (EGF), dibandingkan dengan Naamidine tipe H yang bersifat sitotoksik spesifik pada sel HeLa.^{11,15,16}

Khusus biofilm sendiri, ada beberapa senyawa potensial untuk mendispersikan biofilm dari bakteri-bakteri patogen seperti *Multi-drug resistant Acinetobacter baumannii* (MDRAB) (ATCC 16909). Salah satu senyawa derivat 2-AI yang prominen bersifat antibiofilm baik pada jamur ataupun bakteri adalah derivat dari 2-aminoimidazol triazol (2-AIT). Percobaan menginkubasi biofilm jamur *Candida albicans* yang telah dikembangkan pada pelat mikrotiter 96 lubang selama 24 jam dengan perlakuan dan tanpa perlakuan 2-AIT, lalu pelat dibersihkan dengan air untuk menghilangkan jamur sisa, lalu tiap lubang diberikan *crystal violet* untuk menandai kadar biofilm, dan diukur dengan spektrofotometri dengan panjang gelombang 540 nm. Hasil tersebut menunjukkan tingkat dispersi biofilm dibandingkan kontrol sebesar 12%.¹⁷



Gambar 1. Struktur dasar 2-Aminoimidazole Triazol (2-AIT).¹⁷



Gambar 2. Struktur 2-AIT yang digunakan dalam percobaan pertama pada *Candida albicans*.¹⁷

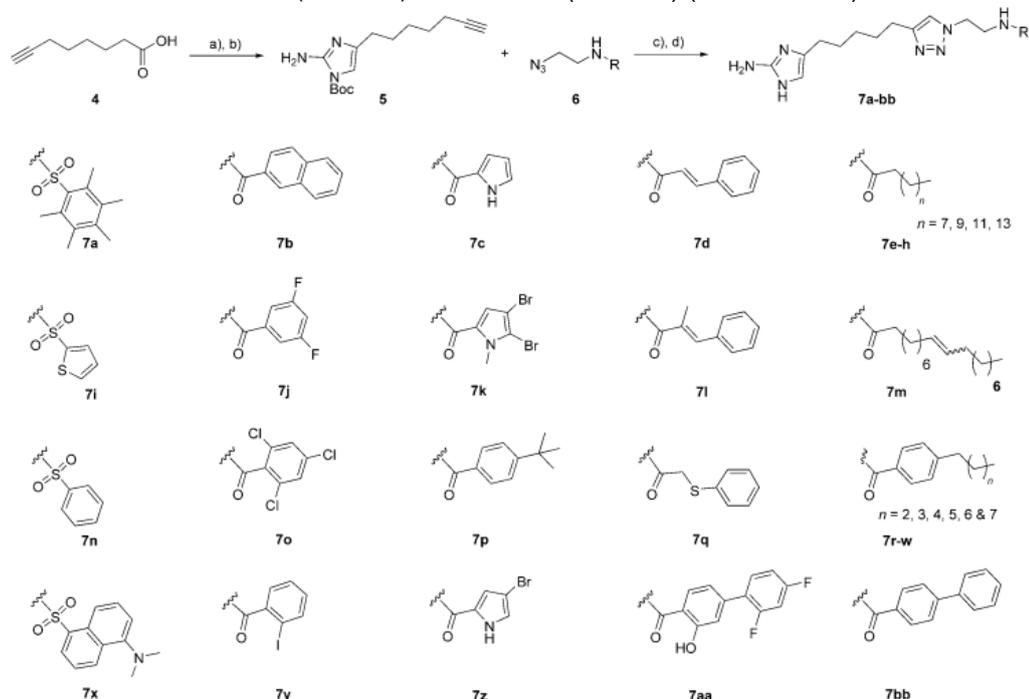
Percobaan lainnya menggunakan 2-AIT menguji *microdilution susceptibility assay* untuk menentukan keberadaan efek resensitisasi senyawa ini. Hasil menunjukkan pada bakteri MDRAB yang diberikan 2-AIT pada konsentrasi 75 μM terbukti memiliki efek resensitisasi bakteri terhadap antibiotik, dimana hasil MIC menurun lebih dari dua kali lipat pada pemberian antibiotik Imipenem (penurunan 8 kali lipat dari 16 $\mu\text{M}/\text{mL}$ menjadi 2 $\mu\text{M}/\text{mL}$) dan antibiotik Ciprofloxacin (penurunan 4 kali lipat dari 64 $\mu\text{M}/\text{mL}$ menjadi 16 $\mu\text{M}/\text{mL}$).¹⁸

Tabel 1. Hasil uji *microdilution susceptibility assay* 2-AIT dengan perlakuan antibiotik berbeda pada berbagai bakteri tipe *Multi-drug resistant Acinetobacter baumannii* (MDRAB) dan

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA).¹⁸

Organism and antibiotic	MIC $\mu\text{g}/\text{mL}$ of:		
	Drug alone	Drug with 45 μM^a of compound 1	Drug with 75 μM^a of compound 1
MRSA			
Penicilin G	32	4	
Tetracycline	16	16	
Methicilin	256	64	
Ciprofloxacin	4	2	
Compound I	64		
MDRAB			
Imipenem	16		2
Ciprofloxacin	64		16
MDRAB 3340, imipenem	64		8
MDRAB AB0043, imipenem	16		4
MDRAB UH8407, imipenem	1		0.125

Dengan mengetahui struktur dasar 2-AIT dan berdasarkan uji hubungan struktur dan aktivitas, selektivitas dan aktivitas 2-AIT dapat dimodifikasi pada struktur ekor dari 2-aminoimidazole, penelitian ini berlanjut dengan membentuk banyak kemungkinan struktur ekor di bawah ini dan menguji efektivitasnya pada beberapa jenis bakteri, seperti *Multi-drug resistant Acinetobacter baumannii* (MDRAB) (ATCC 19606).¹⁷



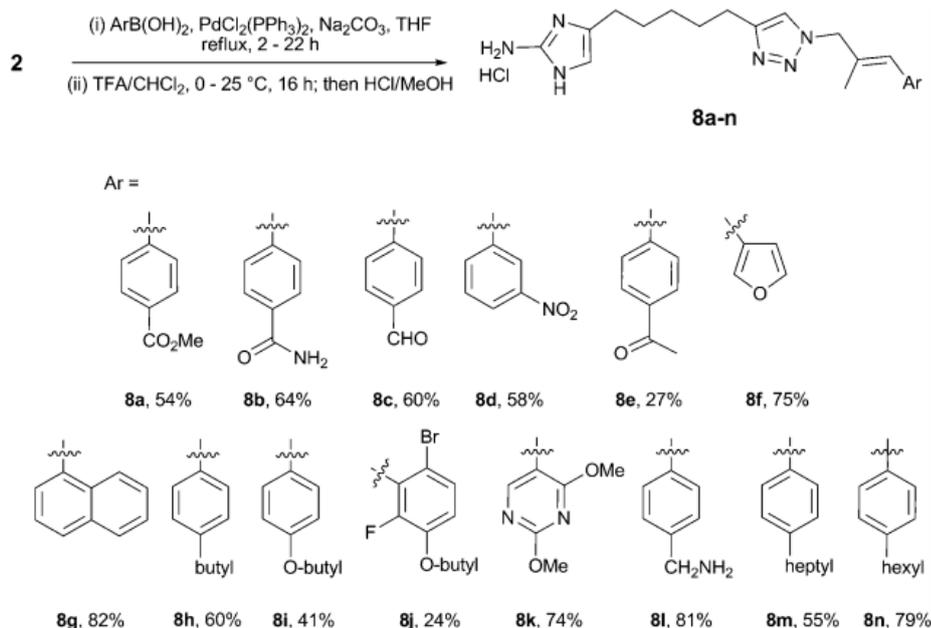
Gambar 3. Hasil sintesis gugus ekor senyawa 2-AIT dengan berbagai reagen a) i: $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , DMF (cat.), ii: CH_2N_2 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, iii: HBr (82 %); b) Boc-guanidin, DMF, RT (59%); c) azida, CuSO_4 , Na-askorbat, EtOH, CH_2Cl_2 , H_2O ; d) asam trifluoroasetat, CH_2Cl_2 (58–94 % dengan dua langkah).¹⁷



Hasil percobaan menunjukkan gugus varian 7u yang mempunyai 7 unit metilen terletak *para* dari gugus amida bersifat potensial antibiofilm dengan memberikan nilai IC₅₀ dan EC₅₀ paling baik bila dibandingkan dengan gugus varian lain yaitu 1.9 µM dan 7.9 µM.¹⁷

Selain dengan cara di atas, gugus ekor pada senyawa 2-AIT dapat dibentuk variasinya dengan sintesis *Suzuki Miyaura cross-coupling* untuk memperbanyak jenis gugus ekor sehingga kita dapat memperoleh senyawa potensial terbaik. Percobaan kali ini menguji toksisitas, efektivitas zat mendispersi biofilm, dan konsentrasi minimum zat yang diperlukan untuk menghambat aktivitas bakteri (MIC). Hasil menunjukkan bahwa terdapat 5 varian (8g-j dan 8n) bersifat potensial

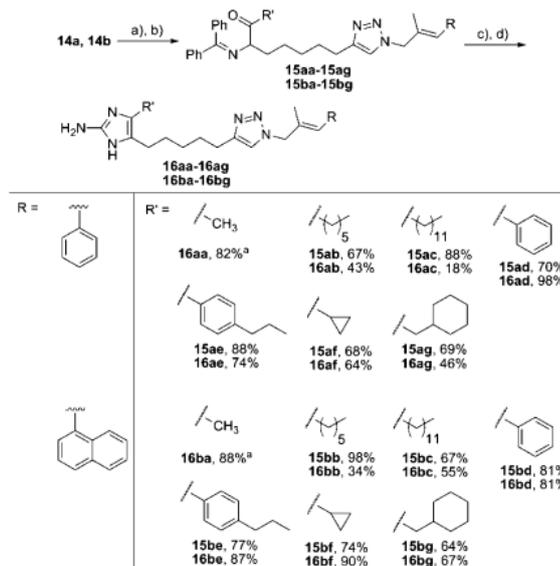
dengan mendispersikan biofilm sekitar lebih dari 94% pada konsentrasi awal 100 µM. Uji toksisitas dengan IC₅₀ menunjukkan penurunan aktivitas bakteri drastis sehingga kemungkinan varian ini bersifat bakterisidal. Uji *microdilution susceptibility assay* dengan rentang 400 – 0.395 µM dilakukan untuk menentukan nilai MIC, dan didapatkan varian 8h, 8i, dan 8j mempunyai sifat antibakterial yang cukup kuat (konsentrasi diatas 6.25 – 12.5 µM akan mematikan seluruh bakteri pada kultur). Sedangkan uji efektivitas mendispersikan biofilm dilakukan seperti percobaan sebelumnya pada pelat mikrotiter 96 lubang, dan didapatkan senyawa 8i paling potensial dalam mendispersikan biofilm *Acinetobacter baumannii* pada angka EC₅₀ pada 44.70 µM.^{18,19}



Gambar 4. Hasil sintesis gugus ekor senyawa 2-AIT dengan sintesis *Suzuki Miyaura cross-coupling*.¹⁹

Terdapat struktur dasar lain yang diubah dari senyawa 2-AIT untuk meningkatkan efektivitas senyawa untuk mendispersi biofilm, seperti dengan melakukan substitusi ganda pada karbon nomor 4 dan 5 dengan memperhatikan uji hubungan struktur dan aktivitas. Senyawa 16ae menunjukkan potensial

antibiofilm terbaik dengan angka IC₅₀ 11.28 µM dan EC₅₀ 44.61 µM. Ada pula struktur turunan 2-AIT lainnya, yang melibatkan penggunaan gugus aril, namun hanya satu varian aril yang bernilai signifikan pada dispersi biofilm *A. baumannii*.^{20,21}

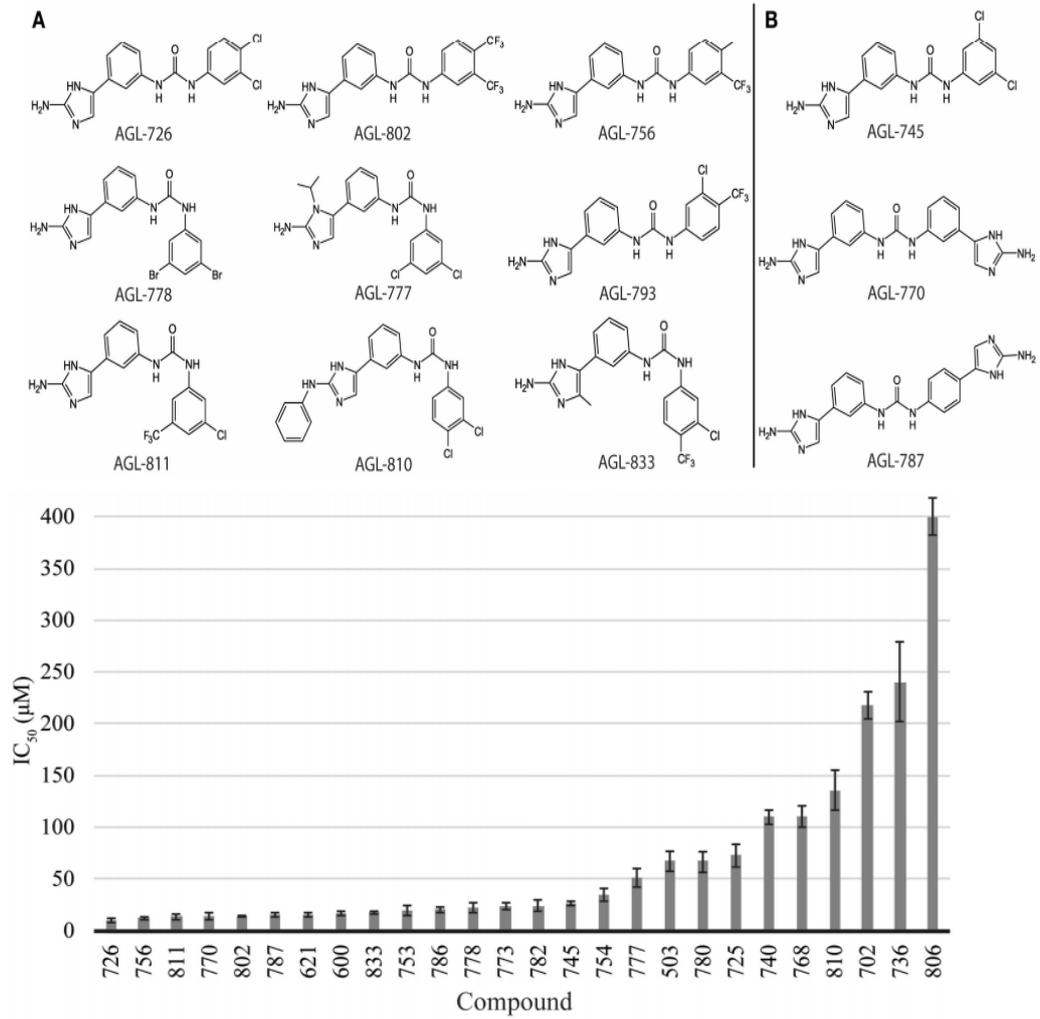


Gambar 5. Hasil sintesis gugus ekor senyawa 2-AIT dengan varian gugus ekor senyawa 4,5 disubstituted 2-AIT.²⁰

Penjelasan bagaimana senyawa turunan 2-AI dapat berpengaruh pada dispersi biofilm secara biomolekular dapat dijelaskan dengan aktivitasnya pada protein spesifik pada bakteri *Acinetobacter baumannii*, yaitu bfmR. Uji *binding* antara senyawa turunan 2-AI dengan sisi aktif bfmR dapat dideteksi dengan peningkatan titik leleh BfmR. Beberapa varian berikut memiliki kemampuan untuk berikatan dengan protein bfmR, dibuktikan dengan

semakin kecil nilai IC₅₀ variannya, semakin baik fungsinya.²²

Selanjutnya dilakukan pengujian *microdilution susceptibility assay* untuk menentukan nilai MIC bakteri dengan perlakuan senyawa AGL-600, AGL-726, dan AGL-833 beserta dengan antibiotik, dan semua kombinasi antara senyawa turunan 2-AI tersebut dengan antibiotik konvensional rata-rata memberikan nilai MIC yang baik pada konsentrasi tertentu (penurunan lebih dari 2 kali lipat sebelumnya).²²



Gambar 6. Beberapa varian senyawa turunan 2-AI yang potensial mendispersi biofilm pada *A. baumannii* dengan berikatan spesifik pada protein bfmR, dibuktikan dengan nilai IC₅₀ masing-masing.²²

Tabel 2. Hasil uji *microdilution susceptibility assay* senyawa turunan 2-AI potensial dengan kombinasi antibiotik konvensional.²²

		AGL-600					
		A. baumannii 1605			A. baumannii 5075		
Antibiotics		0 μ M	30 μ M	60 μ M	0 μ M	30 μ M	60 μ M
Imipenem	MIC (μ g/mL)	32	–	4	32	2	–
	Fold reduction			8		16	
Meropenem	MIC (μ g/mL)	32	–	4	32	2	–
	Fold reduction			8		16	
Doripenem	MIC (μ g/mL)	32	–	8	32	2	–
	Fold reduction			4		16	

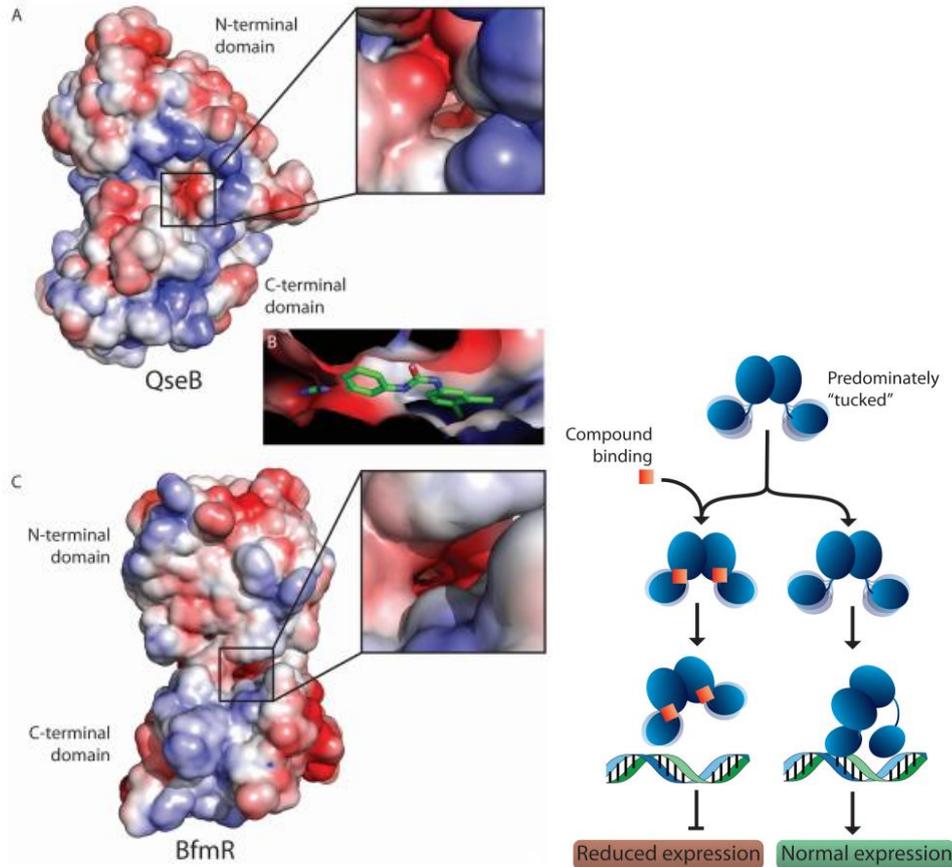
		AGL-726							
		A. baumannii 1605				A. baumannii 5075			
Antibiotics		0 μ M	10 μ M	15 μ M	30 μ M	0 μ M	10 μ M	15 μ M	30 μ M
Imipenem	MIC (μ g/mL)	32	16	8	–	32	–	8	4
	Fold reduction		2	4				4	8
Meropenem	MIC (μ g/mL)	32	8	6	–	32	–	4	2
	Fold reduction		4	5.3				8	16
Doripenem	MIC (μ g/mL)	32	8	6.0	–	32	–	6	1
	Fold reduction		4	5.3				5.3	32

		AGL-833					
		A. baumannii 1605			A. baumannii 5075		
Antibiotics		0 μ M	2 μ M	4 μ M	0 μ M	2 μ M	4 μ M
Imipenem	MIC (μ g/mL)	32	32	4	32	16	8
	Fold reduction		0	8		2	4
Meropenem	MIC (μ g/mL)	32	32	4	32	32	4
	Fold reduction		0	8		0	8
Doripenem	MIC (μ g/mL)	32	32	4	32	16	4
	Fold reduction		0	8		2	8

Hal ini sesuai dengan dasar *modelling* interaksi antara senyawa turunan 2-AI dengan protein bfmR, dan dari temuan tersebut dapat diajukan model inhibisi protein yang berkaitan dengan ekspresi gen terkait biofilm. Penelitian ini menunjukkan bahwa 2-AI secara spesifik menyasar protein bfmR.²²

Beberapa eksperimen dengan 2-AIT yang dikerjakan menyertakan uji toksisitas dengan menghitung angka hemolisis darah menggunakan darah

domba sebagai pembanding, dan nilai HD_{50} berkisar antara 200 – 800 μ M (4,5). Jurnal lain juga memberikan data toksisitas senyawa turunan 2-AIT pada *C. elegans* dimana nilai IC_{50} berada pada kisaran 470 μ M hingga lebih dari 1000 μ M (9). Uji ini mengimplikasikan bahwa senyawa 2-AIT selain potensial sebagai pengobatan mempunyai nilai toksisitas yang relatif kecil pada hewan uji dan layak dilanjutkan hingga tingkat manusia.²³



Gambar 10. Modelling protein QseB pada *Francisella spp.* dan BfmR pada *Acinetobacter baumannii* dan Model hipotetik inhibisi senyawa turunan 2-AI yang berkaitan dengan ekspresi gen pembentuk biofilm.²²

4. KESIMPULAN

Resistensi Antimikroba adalah kondisi di mana mikroba telah membangun kekebalan terhadap satu atau lebih obat yang seharusnya dapat membunuhnya. Spektrum resistensi antimikroba tentunya akan berbeda di luar rumah sakit dibandingkan di dalam rumah sakit karena perbedaan pola konsumsi antibiotik. Hal ini diperparah dengan terdapat struktur biofilm yang membuat antibiotik semakin sulit bekerja, apalagi pada bakteri terkait infeksi rumah sakit seperti *Acinetobacter baumannii*. Alih-alih berpikir untuk membuat antibiotik baru, kita dapat menggunakan pendekatan berbeda untuk membuat pengobatan antibiotik yang telah ada menjadi lebih efektif dengan senyawa turunan 2-aminoimidazole yang mempunyai sifat antibiofilm melalui interaksi dengan gen *bfmR* untuk menghancurkan biofilm yang membuat

bakteri lebih peka terhadap antibiotik. Uji keamanan pun telah dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo* pada *C. elegans*, yang menyimpulkan bahwa senyawa-senyawa turunan 2-aminoimidazole jelas mempunyai potensi untuk membantu mengatasi resistensi antimikroba di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Balsalobre LC, Droga M, Matté MH. *An overview of antimicrobial resistance and its public health significance*. Brazilian Journal of Microbiology. 2014 Apr 18;45(1):1-5.
2. O'Neill J. *Review on antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations*. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2014. <<https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for>

- [%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf>](#)
3. Hapsari AP, Wahyuni CU, Mudjianto D. *Pengetahuan petugas surveilans tentang identifikasi healthcare-associated infections di Surabaya*. Jurnal Berkala Epidemiologi. 2018 Aug 30;6(2):130-8.
 4. Kurniawati AFS, Satyabakti P, Arbianti N. *Perbedaan risiko multidrug resistance organisms (MDROs) menurut faktor risiko dan kepatuhan hand hygiene*. Jurnal Berkala Epidemiologi. 2015 Sep 3;3(3):277-89.
 5. Lee C, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. *Biology of Acinetobacter baumannii: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2017 Mar 13;7:55.
 6. Sutandhio S, Widodo ADW, Alimsardjono L, Wasito EB. *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*. Jurnal Widya Medika Surabaya. 2018 Apr;4(1):18-23.
 7. Mayasari E, Siregar C. *Prevalence of Acinetobacter baumannii isolated from clinical specimens in Adam Malik Hospital*. Majalah Kedokteran Andalas. 2014 Apr;37(1):1-7.
 8. Karuniawati A, Saharman YR, Lestari DC. *Detection of carbapenemase encoding genes in Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, and Acinetobacter baumannii isolated from patients at Intensive Care Unit Cipto Mangunkusumo Hospital in 2011*. Acta Medica Indonesiana. 2013 Jan 1;45(2):101-6.
 9. Eze EC, Chenia HY, Zowalaty MEE. *Acinetobacter baumannii biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments*. Infection and Drug Resistance. 2018 Nov 15;11:2277-99.
 10. Yang C, Su P, Moi S, Chuang L. *Biofilm formation in Acinetobacter baumannii: genotype-phenotype correlation*. Molecules. 2019 May 14;24(10):1849.
 11. Hassan WH, Al-Taweel AM, Proksch P. *Two new imidazole alkaloids from Leucetta chagosensis sponge*. Saudi Pharmaceutical Journal. 2009;17(4):295–8.
 12. Russo TA, Manohar A, Beanan JM, Olson R, MacDonald U, Graham J, et al. *The response regulator bfmR is a potential drug target for Acinetobacter baumannii*. mSphere. 2016 May 11;1(3):1-19.
 13. Kim SY, Kim MH, Kim SI, Son JH, Kim S, Lee YC, et al. *The sensor kinase BfmS controls production of outer membrane vesicles in Acinetobacter baumannii*. BMC Microbiology. 2019 Dec 21;19(1):301.
 14. Pakharukova N, Tuittila M, Paavilainen S, Malmi H, Parilova O, Teneberg S, et al. *Structural basis for Acinetobacter baumannii biofilm formation*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2018 May 22;115(21):5558-63.
 15. Singh RP, Lovely CJ. *The Leucetta alkaloids: synthetic aspects*. Bioactive Natural Products Studies in Natural Products Chemistry. 2019;:43–79.
 16. Koswatta PB, Lovely CJ. *Structure and synthesis of 2-aminoimidazole alkaloids from Leucetta and Clathrina sponges*. Natural Product Reports. 2011;28(3):511–28.
 17. Rogers SA, Bero JD, Melander C. *Chemical synthesis and biological screening of 2-aminoimidazole-based bacterial and fungal antibiofilm agents*. ChemBioChem. 2010;11(3):396–410.
 18. Rogers SA, Huigens RW, Cavanagh J, Melander C. *Synergistic effects between conventional antibiotics and 2-aminoimidazole-derived antibiofilm agents*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010Aug;54(5):2112–8.
 19. Reyes S, Iii RWH, Su Z, Simon ML, Melander C. *Synthesis and biological activity of 2-aminoimidazole triazoles accessed by Suzuki–Miyaura cross-coupling*. Organic & Biomolecular Chemistry. 2011;9(8):3041.



20. Su Z, Peng L, Worthington RJ, Melander C. *Evaluation of 4,5-disubstituted-2-aminoimidazole-triazole conjugates for antibiofilm/antibiotic resensitization activity against MRSA and Acinetobacter baumannii*. ChemMedChem. 2011;6(12):2243–51.
21. Bunders CA, Richards JJ, Melander C. *Identification of aryl 2-aminoimidazoles as biofilm inhibitors in Gram-negative bacteria*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2010;20(12):3797–800.
22. Milton ME, Minrovic BM, Harris DL, Kang B, Jung D, Lewis CP, et al. *Resensitizing multidrug resistant bacteria to antibiotics by targeting bacterial response regulators: characterization and comparison of interactions between 2-aminoimidazoles and the response regulators bfmR from Acinetobacter baumannii and QseB from Francisella spp.* Frontiers in Molecular Biosciences. 2018;5.
23. Stowe SD, Tucker AT, Thompson R, Piper A, Richards JJ, Rogers SA, et al. *Evaluation of the toxicity of 2-aminoimidazole antibiofilm agents using both cellular and model organism systems*. Drug and Chemical Toxicology. 2012;35(3):310–5.

