

BISAKAH INDONESIA BEBAS DARI RESISTENSI

# ANTIBIOTIK

Dr. drh. Sartika Juwita, M.Kes.



# **BISAKAH INDONESIA BEBAS DARI RESISTENSI ANTIBIOTIK?**

**Dr. drh. Sartika Juwita, M.Kes.**

# **BISAKAH INDONESIA BEBAS DARI RESISTENSI ANTIBIOTIK?**

Penulis:

Dr. drh. Sartika Juwita, M.Kes.

ISBN:

978-623-5275-64-2

Editor:

Wulansari Apriani

Disain Sampul dan Tata Letak:

Tim BPPD APWI

Penerbit:

ASOSIASI PROFESI WIDYAIKWARA INDONESIA

IKAPI: Nomor Anggota 599/Anggota Luar Biasa/DKI/2021

Redaksi:

Gedung Atmodarminto, BPPK Kementerian Keuangan

Jl. Purnawarman No.99, Kebayoran Baru, Jakarta Selatan.

Email : [bppdapwi@gmail.com](mailto:bppdapwi@gmail.com)

Website : <https://www.bppdapwi.com>

Whatsapp : 083840572182

Cetakan pertama, Januari 2024

Hak cipta dilindungi Undang Undang

Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk dan cara apapun tanpa ijin tertulis dari penerbit sesuai Undang-undang No. 28 Tahun 2014 Tentang Hak Cipta Pasal 113.

# PRAKATA

Salam sejahtera,

Saat ini kita menghadapi ancaman resistensi antibiotik yang mengkhawatirkan di bidang medis. Fenomena ini telah menjadi masalah serius bagi komunitas medis dan tantangan besar yang patut diabaikan. Buku ini menyajikan berbagai penelitian, analisis, dan gagasan dari para ahli, ilmuwan, dan profesional medis yang berdedikasi untuk memahami dan mengatasi masalah ini. Resistensi antibiotik tidak mengenal batas. Indonesia, salah satu negara dengan pertumbuhan tercepat di sektor medis dan layanan kesehatan, jelas merasakan dampaknya. Dalam hal ini, buku ini tidak hanya merangkum pemahaman kita tentang resistensi antibiotik, namun juga menawarkan solusi yang layak dan menyoroti peran penting masyarakat, pemerintah, dan sektor kesehatan dalam memerangi masalah ini.

Penulisan buku ini bertujuan untuk berbagi pemikiran, pengetahuan, dan wawasan mendalam mereka dengan harapan kita semua dapat lebih memahami sifat resistensi antibiotik. Buku ini tidak hanya menjadi sumber ilmu pengetahuan, tetapi juga ajakan untuk bertindak. Kami berharap dengan memahami sifat resistensi antibiotik dan mengatasinya bersama-sama, kita dapat membangun masa depan yang lebih sehat dan berkelanjutan bagi Indonesia dan dunia.

Terima kasih kepada semua kontributor, pembaca, serta pihak-pihak yang telah mendukung terwujudnya buku ini. Semoga buku ini memberikan kontribusi yang berarti dalam upaya bersama kita melawan resistensi antibiotik.

Selamat membaca,

**Penulis**

# DAFTAR ISI

PRAKATA .....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
1. Fenomena Resistensi Antibiotik .....	3
2. Apa itu Antibiotik? .....	11
3. Bagaimana Antibiotik Bekerja? .....	19
4. Penggunaan Antibiotik di Manusia, Hewan, dan Tumbuhan.....	35
5. Apa itu Resistensi Antibiotik? .....	39
6. Bagaimana Resistensi Antibiotik Bisa Terjadi?.....	45
7. Bagaimana Gen Resisten Bisa Menyebar? .....	55
8. Faktor Apa Saja Yang Mempercepat Laju Resistensi Antibiotik? .....	67
9. Bagaimana Peran <i>One Health</i> ? .....	77
10. Strategi Pengendalian Resistensi Antibiotik.....	83
11. Faktor Kunci Efektivitas Antibiotik di Masa Depan .....	89
DAFTAR PUSTAKA .....	93
PROFIL PENULIS.....	102

---

**Kemunculan cepat bakteri resisten  
terjadi di seluruh dunia,  
membahayakan kemanjuran antibiotik.  
Resistensi antibiotik merupakan  
masalah kesehatan yang signifikan  
di seluruh dunia yang berdampak pada  
kesehatan manusia dan hewan  
(Akindolire *et al.* 2015; Ventola 2015).**

---



# 1

## Fenomena Resistensi Antibiotik

Indonesia, dengan kekayaan keanekaragaman hayatinya, menghadapi tantangan besar berupa resistensi antibiotik, yang tidak hanya berdampak pada kesehatan manusia tetapi juga ekosistem flora dan fauna. Fenomena ini merupakan masalah besar di sektor kesehatan negara ini dan merupakan masalah global yang mendesak, dimana resistensi antibiotik mempunyai implikasi serius terhadap produksi ternak, kesehatan manusia, dan pertanian.

Di sektor peternakan, penggunaan antibiotik untuk pencegahan dan pengobatan penyakit hewan merupakan praktik standar. Namun, praktik ini terkadang dilakukan tanpa pengawasan yang memadai dan dapat menyebabkan peningkatan resistensi antibiotik pada bakteri, yang juga dapat ditularkan ke manusia melalui rantai makanan. Hal ini merupakan masalah serius karena resistensi yang berkembang pada hewan dapat dengan mudah menular ke manusia, sehingga membahayakan efektivitas pengobatan.

Di bidang kesehatan manusia, penggunaan antibiotik yang berlebihan atau tidak tepat dalam pengobatan penyakit menular merupakan penyebab utama resistensi antibiotik. Dalam praktik medis,

penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan persepsian yang tidak tepat hanya memperburuk masalah ini. Hal ini berisiko menurunkan efektivitas antibiotik untuk penyakit yang sebelumnya mudah diobati.

Penggunaan antibiotik di bidang pertanian juga merupakan faktor penting yang berkontribusi terhadap resistensi antibiotik. Praktek ini tidak hanya berdampak pada kesehatan tanaman, tetapi juga mikroorganisme yang ada di dalam tanah. Oleh karena itu, resistensi antibiotik di lingkungan pertanian menjadi perhatian karena berdampak pada mikroorganisme yang mendukung produktivitas tanah, berdampak pada rantai makanan, dan berpotensi menimbulkan dampak negatif terhadap kesehatan manusia.

Kemunculan cepat bakteri resisten terjadi di seluruh dunia, membahayakan kemanjuran antibiotik. Resistansi antibiotik merupakan masalah kesehatan yang signifikan di seluruh dunia yang berdampak pada kesehatan manusia dan hewan (Akindolire *et al.* 2015; Ventola 2015). Dampak resistansi antibiotik bisa menyebabkan penyakit menjadi parah, rawat inap di rumah sakit menjadi lama, peningkatan biaya perawatan kesehatan, biaya obat lini kedua yang lebih tinggi, dan kegagalan pengobatan (Dadgostar *et al.* 2019). Perkembangan resistansi antibiotik dipicu oleh penggunaan terapi antibiotik yang ekstensif atau dengan penggunaannya sebagai pemacu pertumbuhan dalam produksi pakan ternak dan penyalahgunaan antibiotik di sektor manusia, hewan, dan lingkungan, serta penyebaran bakteri resisten antar sektor di seluruh dunia (Sapkota *et al.* 2007; Lai *et al.* 2013; McEwen dan Collignon 2018).

Akuisisi dan penyebaran bakteri resisten antibiotik merupakan masalah utama dalam pengobatan infeksi *Stapylococcus* pada manusia dan hewan. Bakteri resisten menyebar melalui transfer gen horizontal yang

dipengaruhi oleh berbagai elemen genetik bergerak (Malachowa dan Deleo 2010). Transfer gen horizontal memungkinkan bakteri untuk berbagi materi genetik, termasuk gen resistensi antibiotik, antara spesies yang berbeda dan mendorong perkembangan resistensi multiobat (MDR) (Sun *et al.* 2019). Elemen genetik seluler mengkodekan faktor virulensi dan gen mengkodekan resistensi antibiotik (Alibayov *et al.* 2014).

Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa bakteri dapat ditularkan dari manusia ke hewan dan sebaliknya melalui kontak dekat manusia dengan hewan. Penularan *S. aureus* dari manusia ke hewan diduga karena adanya proses adaptasi bakteri hewan tersebut setelah lama kontak dengan manusia (Haag *et al.* 2019). Akkou *et al.* (2018), hal ini menunjukkan bahwa *S. aureus* dapat berpindah inang dari manusia menjadi sapi perah. Infeksi silang manusia-hewan antara pekerja peternakan dan sapi perah telah sering dilaporkan karena kedekatan fisik mereka (Smith 2015). Tangan pembudidaya bisa menjadi vektor utama *S. aureus* pada sapi perah saat pemerahan (Schmidt *et al.* 2017). Kemampuan beberapa patogen untuk menyebar dari satu spesies inang ke spesies inang lainnya menimbulkan ancaman besar bagi kesehatan masyarakat dan keamanan pangan (Ricardson *et al.* 2018).

Penelitian terkait resistansi antibiotik di peternakan sapi perah telah dilaporkan oleh beberapa peneliti di Indonesia. Di Kota Surabaya, 14 sampel susu segar menunjukkan *S. aureus* bersifat resistan terhadap antibiotik cefoxitin (100%), penisilin (100%), ampisilin (85,7%), dan oxacillin (64,3%) (Tyasningsih *et al.* 2019). Di Provinsi Jawa Timur, menunjukkan *S. aureus* resistan terhadap antibiotik oxacillin (41,4%) (Effendi dan Harijani 2017). Di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta, menunjukkan *S. aureus* resistan terhadap antibiotik penisilin (54,5%) dan

tetrasiklin (54,5%) (Aziz *et al.* 2016). Di Bogor, penelitian yang dilakukan oleh Chairani (2017) menunjukkan *S. aureus* bersifat resistan terhadap antibiotik penisilin G (66,7%), ampisilin (66,7%), vankomisin (58,3%) dan basitrasin (58,3%). Di Provinsi Sulawesi Selatan sampel susu segar menunjukkan *S. aureus* resisten terhadap antibiotik Penisilin (50%), ampisilin (50%), Tetrasiklin (15%), dan Eritromisin (5%) (Juwita *et al.*, 2022).

Kejadian resistensi antibiotik pada peternakan ayam juga sudah banyak dilaporkan oleh para peneliti di dalam negeri. Di Jawa Barat terlaporkan bakteri *Escherichia coli* (*E. coli*) resisten terhadap antibiotik ampisilin (100%), nalidixic acid (94%), tetrasiklin (88%), oksitetrasiklin (83%), gentamisin (27%), dan kloramfenikol (22%) (Indrawati *et al.*, 2021). Di Yogyakarta, *S. aureus* resisten terhadap antibiotik penisilin (78%), doksisisiklin (56%), gentamisin (26%), tetrasiklin (22%), eritromisin (13%), dan metisilin (9%) (Khusnan *et al.*, 2016). Wibawati *et al.* (2023) dari Jawa Timur melaporkan *E. coli* resisten terhadap antibiotik eritromisin (66,7%), trimethoprim (61,1%), ampisilin (59,3%), ciprofloksasin (35,2%), streptomisin (33,3%), cephalothin (27,8%), tetrasiklin (24,1%), dan kloramfenikol (24,1%). Di Kota Makassar, *E. coli* resisten terhadap ampisilin (79,4%), tetrasiklin (61,8%), sulfamethoxazole-trimethoprim (76,5%), dan enrofloksasin (52,9%) (Purwanto *et al.*, 2019).

Sebuah studi surveilans yang dilakukan pada tahun 2017 terhadap *E. coli* dan *Klebsiella pneumoniae* penyebab Infeksi Saluran Kemih (ISK) mengungkapkan bahwa resistensi terhadap pengobatan yang tersedia secara umum cukup tinggi di Indonesia. Riset dasar kesehatan nasional di Indonesia menunjukkan bahwa sekitar 10% masyarakat menyimpan

antibiotik di rumah, dan 86,1% memperoleh antibiotik tersebut tanpa resep dokter. Studi lain melaporkan bahwa ada peningkatan yang signifikan secara statistik dalam prevalensi infeksi yang disebabkan oleh bakteri penghasil *extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) di rumah sakit, misalnya di antara *E. coli* dan *K. pneumoniae* rata-rata tingkat prevalensi resistensi berkisar antara 26% sampai 56% (Siahaan *et al.*, 2022).



---

**Antibiotik adalah zat alami yang dapat membunuh bakteri secara langsung (bakteriosidal) atau mencegah pertumbuhan atau perkembangbiakan bakteri (bakteriostatis).**

---



# 2

## Apa itu Antibiotik?

**A**ntibiotik adalah zat alami yang dapat membunuh bakteri secara langsung (bakteriosidal) atau mencegah pertumbuhan atau perkembangbiakan bakteri (bakteriostatik). Antibiotik telah menjadi instrumen penting dalam pengobatan infeksi bakteri dan telah menyelamatkan jutaan nyawa sejak antibiotik ditemukan. Antibiotik pertama ditemukan oleh Alexander Fleming yang secara tidak sengaja menemukan zat bernama penisilin pada tahun 1928. Fleming adalah seorang ahli bakteriologi Skotlandia yang bekerja di laboratorium di Rumah Sakit St. Mary di London. Fleming melakukan penelitian lebih lanjut dan mengidentifikasi zat tersebut sebagai penisilin. Namun, penggunaan penisilin dalam pengobatan baru dimulai pada Howard Florey dan Ernst Boris Chain, bersama dengan tim peneliti lainnya, melakukan penelitian lebih lanjut pada awal tahun 1940-an dan berhasil mengisolasi dan mengembangkan penisilin dalam skala yang lebih besar. Selama Perang Dunia II, produksi massal penisilin menjadi kenyataan, merevolusi pengobatan infeksi bakteri yang sebelumnya sulit diobati.

Upaya ini telah menyelamatkan jutaan nyawa dan membuka jalan bagi penemuan antibiotik lainnya.

Antibiotik memiliki manfaat yang sangat besar dalam pengobatan infeksi bakteri dan telah menyelamatkan jutaan nyawa sejak antibiotik ditemukan. Beberapa manfaat utama antibiotik yaitu mengobati infeksi bakteri, mencegah penyebaran infeksi, mengatasi penyakit menular yang ditularkan melalui bakteri, dan meningkatkan Kesehatan hewan. Namun disisi lain antibiotik bisa jadi tidak bermanfaat jika digunakan secara berlebihan atau tidak tepat.

Mekanisme kerja antibiotik terhadap antibiotik dapat bervariasi tergantung pada jenisnya, mekanisme utama meliputi penghambatan sintesis dinding sel bakteri pada golongan  $\beta$ -laktam, penghambatan sintesis protein pada golongan aminoglikosida, kloramfenikol, tetrasiklin, perusakan membrane plasma pada golongan polimiksin, penghambatan sintesis asam nukleat pada golongan PABA, dan penghambatan aktivitas enzim pada golongan obat-obatan sulfa (Nurtami dan El-Auerkari 2001).

Setiap jenis antibiotik memiliki target spesifik dalam siklus hidup atau struktur bakteri yang membahayakan atau membunuh mikroorganisme. Perlu diketahui bahwa antibiotik tidak berpengaruh pada infeksi yang disebabkan oleh virus, seperti influenza dan pilek, karena antibiotik mempengaruhi mekanisme spesifik bakteri, dan virus memiliki mekanisme replikasi dan kelangsungan hidup yang berbeda.

Tabel 1. Golongan antibiotik

Golongan antibiotik	Jenis antibiotik <sup>a</sup>	Mekanisme kerja <sup>b</sup>	Nama gen penanda resistensi <sup>c</sup>	
β-laktam	Penicillins (Penicillin G, Penicillin V, Oxacillin (dicloxacillin), Methicillin, Nafcillin, Ampicillin, Amoxicillin, Carbenicillin, Piperacillin, Mezlocillin, Ticarcillin)	Penghambatan sintesis dinding sel bakteri, bakteriosidal	<i>blaCTX-M, blaSHV, blaTEM, blaCMY, blaOXA, blaVIM, blaKPC, blaNDM, blaDHA, blaIMP, blaPER, mecA, blaZ, blaLCR, blaNPS, cdiA, cfxA, CumA, hugA, penA, ampH, ampS</i>	
	Cephalosporins			
	Monobactams			
	Carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem)			
	Makrolid	Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin	Penghambatan sintesis protein, bakteriosidal	<i>ermA, erm B, erm C, msrA, mefA, carB, mdmA, tlrD, lrm, srmA, myrB, pikR1, tlrB linA, abc-23, mph, mel, orf5, msr, satA, vga, vgb</i>

Golongan antibiotik	Jenis antibiotik <sup>a</sup>	Mekanisme kerja <sup>b</sup>	Nama gen penanda resistensi <sup>c</sup>
Tetrasiklin	Tetracycline, Chlortetecycline, Oxytetracycline, Demeclocycline Doxycycline, Lymecycline, Meclocycline, Methacycline, Minocycline, Rolitetracycline	Penghambatan sintesis protein, bakteriosatis	<i>tetA, tetB, tetC, tetD, tetE, tetG, tetH, tetJ, tetK, tetL, tetM, tetO, tetP, tetQ, tetS, tetT, tetV, tetY, tetZ, tetW, otrB, otrC</i>
Quinolon	Nalidixic acid, cinoxacin, norfloxacin, ofloxacin, ciproxacin, temafloxacin, sparfloxacin, enoxacin, floxacin, ciprofloxacin, levofloxacin	Mengganggu replikasi dan transkripsi DNA bakteri, bakteriosidal	<i>qep, qnrA, qnrB, gyrA, grlA, parC, 14are, norA, norB, norC</i>
Aminoglikosida	Gentamicin, Neomycin, Tobramycin, Amikacin Tobramycin, Amikacin	Penghambatan sintesis protein, bakteriosidal	<i>aphA-1, strA, strB, aac(6')-Ic, aadA2, aac(3)-IId, aadB, aadA1, rmtB, armA, aadA5, and aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia, apmA,</i>

Golongan antibiotik	Jenis antibiotik <sup>a</sup>	Mekanisme kerja <sup>b</sup>	Nama gen penanda resistensi <sup>c</sup>
			<i>armA, npmA, rmtA,</i>
	Sulfonamid	Penghambatan	<i>spc, sph, str, sat2<sup>A</sup></i>
Golongan Sulfa	Trimethoprim	aktivitas enzim, bakteriostatik	<i>sul, dfr</i>
	Vancomycin	Penghambatan sintesis dinding sel bakteri, bakteriosidal	<i>vanA</i>
Glycopeptid	Linezolid, Tedizolid	Penghambatan sintesis protein, bakteriostatik	<i>optrA</i>
Oxazolidinones	Kloramfenikol	Penghambatan sintesis protein, bakteriostatik	<i>cmlA, floR, fexA, cfr, fexB, pexA, cat, cmr, cml, pexA</i>
Kloramfenikol	Rifamycin, geldanamycin, naphthomycin	Penghambatan sintesis RNA, bakteriosidal	<i>rpoB</i>
	Ansamycin		

<sup>a</sup>Sumber : Etebu and Ariekpar (2016), <sup>b</sup>[Sumber: CI (2014); Khan (2018)], <sup>c</sup>[Sumber: Roberts (2005); van Hoek *et al.* (2011); Li *et al.* (2013); Goldstein (2014); Wang *et al.* (2014); Xu *et al.* (2014); Chen *et al.* (2019); Da Silva *et al.* (2019); Zhu *et al.* (2020)].



---

**Mikroorganisme patogen dapat menginfeksi jaringan dengan merusak fungsi seluler.**

**Mikroorganisme itu sendiri atau racunnya dapat merusak sel inang. Infeksi oleh mikroba dapat diobati dengan antimikroba dengan menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroba. Lantas bagaimana antibiotic itu bekerja?**

---



# 3

## Bagaimana Antibiotik Bekerja?

Mikroorganisme patogen dapat menginfeksi jaringan dengan merusak fungsi seluler. Mikroorganisme itu sendiri atau racunnya dapat merusak sel inang. Infeksi oleh mikroba dapat diobati dengan antimikroba dengan menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroba. Antibiotik banyak digunakan tidak hanya dalam pengobatan infeksi akut dan kronis, namun juga dalam pengobatan profilaksis. Sasaran antimikroba adalah membran sel, dinding sel, sintesis protein, sintesis asam nukleat, dan sintesis senyawa metabolik biologis.

### Mekanisme kerja antibiotik

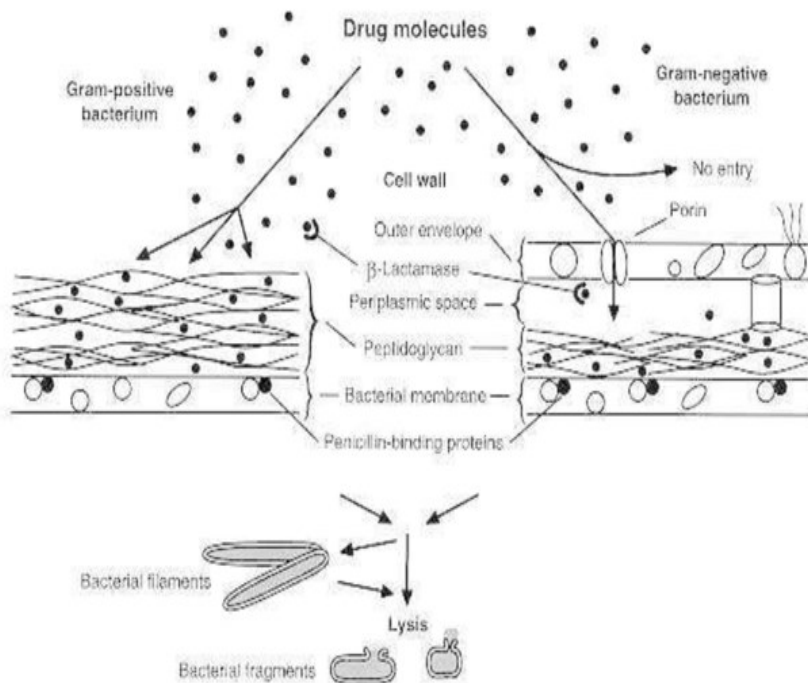
#### 1. Menghambat sintesis dinding sel bakteri

Bakteri mempunyai dinding sel yang merupakan lapisan luar dan kaku untuk mempertahankan bentuk sel dan mengatur tekanan osmotik di dalam sel. Dinding sel bakteri Gram positif mempunyai struktur dinding sel yang berbeda dengan bakteri Gram negatif. Dinding sel bakteri Gram positif mengandung peptidoglikan dan teikhoat atau asam teikuronat dengan atau tanpa envelop yang terdiri dari protein dan polisakarida,

sedangkan dinding sel bakteri Gram negatif mengandung peptidoglikan, lipopolisakarida, lipoprotein, fosfolipid dan protein.

Dinding sel mengandung polimer mukopeptida kompleks (murein dan peptidoglikan) yang berbeda secara kimiawi yaitu terdiri dari polisakarida dan polipeptida. Polisakarida mengandung gula asam amino N-asetilglukosamin dan asam asetil muramat. Asam asetil muramat ini hanya dimiliki oleh sel bakteri. Pada gula asam amino menempel rantai peptida pendek dan ikatan silang dari rantai peptida ini mempertahankan kekakuan dinding sel.

Tempat kerja antibiotik pada dinding sel bakteri adalah lapisan peptidoglikan. Lapisan ini sangat penting dalam mempertahankan kehidupan bakteri dari lingkungan yang hipotonik, sehingga kerusakan atau hilangnya lapisan ini akan menyebabkan hilangnya kekakuan dinding sel dan akan mengakibatkan kematian. Antibiotik tertentu seperti antibiotik  $\beta$ -laktam bereaksi dengan PBP yang mempunyai afinitas tinggi terhadap  $\beta$ -laktam dengan mengikat PBP sebagai substrat. Obat ini merupakan analog struktural asil-D-alanil-D-alanin yang berikatan dengan daerah aktif PBP sebagai substrat PBP selama reaksi transpeptidasi. Reaksi transpeptidase dihambat oleh antibiotik ini yang menonaktifkan domain transpeptidase PBP. Mikroorganisme dibunuh oleh penghambat dinding sel yang menghambat biosintesis peptidoglikan.



Gambar 1. Dinding sel bakteri Gram positif dan Gram negatif dan masuknya antibiotik melalui porin pada dinding bakteri Gram negatif (Neu dan Gootz, 1996).

Semua antibiotik golongan  $\beta$ -laktam bersifat inhibitor selektif terhadap sintesis dinding sel bakteri dengan demikian aktif pada bakteri yang dalam fase pertumbuhan. Tahap awal pada kerja antibiotik ini dimulai dari pengikatan obat pada reseptor sel bakteri yaitu pada protein pengikat penisilin (PBPs=*Penicillin-binding proteins*). Setelah obat melekat pada satu atau lebih reseptor maka reaksi transpeptidasi akan dihambat dan selanjutnya sintesis peptidoglikan akan dihambat. Tahap

berikutnya adalah inaktivasi serta hilangnya inhibitor enzim-enzim autolitik pada dinding sel. Akibatnya adalah aktivasi enzim-enzim litik yang akan menyebabkan lisis bakteri.

Antibiotik lain seperti basitrasin, teikoplanin, vankomisin, ristosetin dan novobiosin menghambat tahap awal pada sintesis peptidoglikan. Karena tahap awal dari sintesis berlangsung pada membran sitoplasma maka agar menjadi efektif antibiotik ini harus mengadakan penetrasi melalui membran. Resistensi terhadap penisilin disebabkan pembentukan enzim yang merusak penisilin yaitu enzim  $\beta$ -laktamase. Enzim ini akan menyebabkan terbukanya cincin  $\beta$ -laktam pada penisilin dan sefalosporin sehingga merusak aktivitas antimikroba.

## **2. Menghambat fungsi membran plasma**

Membran plasma mikroorganisme yang mempunyai permeabilitas selektif menyumbangkan transpor aktif untuk memperoleh energi dalam bentuk ATP. Kandungan dan gradien sitoplasma seperti mikro dan makromolekul serta ion dikendalikan oleh transportasi aktif melalui protein transporter integral. Ketika permeabilitas membran selektif terganggu oleh antimikroba, ion-ion hilang dan gradien ion seluler terdistorsi, sehingga organisme mengalami kerusakan sel dan kematian.

Membran plasma bakteri dibangun oleh asam lemak yang dapat disintesis di dalam sel atau diambil dari lingkungan sebagai bahan penyusun. Membran sitoplasma bakteri dan fungi mempunyai struktur yang berbeda dengan sel-sel hewan dan dapat lebih mudah dirusak oleh beberapa bahan kimia atau obat. Target antimikroba adalah langkah metabolisme sintesis asam

lemak dan fosfolipid membran. Sebagai contoh adalah polimiksin B yang bekerja pada bakteri gram negatif yang mengandung lipid bermuatan positif pada permukaannya. Polymyxin B merupakan antibiotik bakterisidal, telah digunakan sebagai salah satu dari sedikit obat dalam pengobatan bakteri Gram-negatif seperti *Pseudomonas*. Polimiksin B yang memiliki peptida seperti deterjen yang memiliki gugus lipofilik dan hidrofilik mengganggu fosfatidiletanolamin membran. Polimiksin mempunyai aktivitas antagonis  $Mg^{2+}$  dan  $Ca^{2+}$  yang secara kompetisi menggantikan  $Mg^{2+}$  atau  $Ca^{2+}$  dari gugus fosfat yang bermuatan negatif pada lipid membrane. Polimiksin ini menyebabkan disorganisasi permeabilitas membran sehingga asam nukleat dan kation-kation akan pecah dan sel akan mengalami kematian. Biasanya polimiksin tidak digunakan untuk pemakaian sistemik karena dapat berikatan dengan berbagai ligand pada jaringan tubuh dan juga bersifat toksik terhadap ginjal dan sistem saraf.

Gramisidin juga merupakan antibiotik yang aktif pada membran sel yang bekerja melalui pembentukan pori pada membran sel dan biasanya hanya digunakan secara topikal. Polien bekerja pada membran sel jamur dengan mengadakan ikatan pada sterol yang ada pada membran sel jamur yang tidak ada pada sel bakteri, sebaliknya polimiksin inaktif terhadap fungi.

Valinomisin, yaitu ionofor, mengganggu potensi membran sel yang berkontribusi terhadap fosforilasi oksidatif dengan membentuk pori-pori pada membran sel. Daptomycin yang banyak digunakan pada infeksi aliran darah, luka, dan kulit lunak yang disebabkan oleh  $\beta$ -laktam terutama *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap vankomisin mengganggu potensi

membran melalui depolarisasi, yang berarti ion kalium dilepaskan dari sitoplasma ke matriks ekstraseluler. Daptomisin, amfoterisin B, colistin, imidazol, dan triazol juga bertindak sebagai penghambat membran sel.

### 3. Penghambatan pada sintesis protein

Protein diterjemahkan dari mRNA oleh tRNA di ribosom. Translasi dimulai dengan pengikatan formilmetionin tRNA-aminoasil-tRNA (fMet-tRNA<sup>fMet</sup>), wilayah inisiasi translasi (TIR) mRNA dan faktor inisiasi 2 (IF-2) ke wilayah P subunit 30S ribosom dan pembentukan kompleks 70S sebagai hasil dari pelepasan IF-2. Translasi dilanjutkan dengan pengikatan tRNA aminoasil baru ke daerah A, mentransfer polipeptida dari ikatan tRNA ke daerah P ke ikatan tRNA ke daerah A oleh peptidil transferase, dan mentranslokasi polipeptidil tRNA dari situs A ke P dengan faktor pemanjangan-G (EF-G), hingga translasi diakhiri dengan terminasi protein P (Rho).

Mekanisme kerja antibiotik golongan ini belum diketahui secara jelas. Bakteri memiliki ribosom 70S sedangkan mamalia memiliki ribosom 80S. Subunit dari masing-masing tipe ribosom, komposisi kimiawi dan spesifisitas fungsionalnya jelas berbeda sehingga dapat dijelaskan mengapa obat-obat antimikroba dapat menghambat sintesis protein pada ribosom bakteri tanpa menimbulkan efek pada ribosom mamalia.

Pada sintesis protein mikroba secara normal, pesan mRNA secara simultan dibaca oleh beberapa ribosom yang ada di sepanjang untai RNA yang disebut sebagai **polisom**.

Antibiotik yang bekerja melalui mekanisme ini adalah:

a. Aminoglikosida:

Mekanisme kerja dari streptomisin telah dipelajari jauh sebelum ditemukannya aminoglikosida yang lain seperti kanamisin, neomisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, dan sebagainya, namun diduga bahwa semua antibiotik ini mempunyai mekanisme kerja yang sama. Tahap awal adalah perlekatan aminoglikosida pada reseptor protein spesifik yaitu subunit 30S pada ribosom bakteri dan selanjutnya aminoglikosida akan menghambat aktivitas kompleks inisiasi dari pembentukan peptida (mRNA + "formyl methionine" + tRNA). Kemudian pesan mRNA akan dibaca salah oleh "regio pengenalan" pada ribosom, sehingga terjadi insersi asam amino yang salah pada peptida yang menghasilkan protein nonfungsional. Sebagai akibat terakhir perlekatan aminoglikosida akan menghasilkan pecahnya polisom menjadi **monosom** yang tidak mampu mensintesis protein. Resistensi kromosomal mikroba terhadap aminoglikosida tergantung pada tidak adanya reseptor protein spesifik pada subunit 30S dari ribosom. Resistensi melalui plasmid tergantung dari pembentukan enzim-enzim adenilat, fosforilat dan asetilat yang dapat merusak obat. Resistensi lain terjadi karena defek permeabilitas yaitu perubahan membran luar yang dapat menurunkan transport aktif aminoglikosida ke dalam sel sehingga obat tidak dapat mencapai ribosom. Mekanisme ini juga melalui plasmid.

b. Tetrasiklin

Tetrasiklin berikatan dengan subunit 30S dari ribosom mikroba. Selanjutnya akan menghambat sintesis melalui penghambatan pada perlekatan aminoasil-tRNA. Akibatnya akan terjadi penghambatan di dalam pengenalan asam amino yang baru terbentuk pada rantai peptida. Resistensi terhadap tetrasiklin terjadi karena perubahan permeabilitas envelop sel mikroba. Pada sel yang peka, obat akan berada pada lingkungan dan tidak akan meninggalkan sel, sedangkan pada sels-sel yang resisten obat tidak dapat di transportasikan secara aktif ke dalam sel atau akan hilang dengan cepat sehingga konsentrasi hambat minimal tidak dapat dipertahankan. Mekanisme dikontrol oleh plasmid.

c. Kloramfenikol:

Antibiotik ini berikatan dengan subunit 50S dari ribosom dan akan mempengaruhi pengikatan asam amino yang baru pada rantai peptida karena kloramfenikol menghambat peptidil transferase. Kloramfenikol bersifat bakteriostatik dan pertumbuhan mikroorganisme akan berlangsung lagi apabila antibiotik ini menurun. Resistensi bakteri terhadap kloramfenikol disebabkan bakteri menghasilkan enzim kloramfenikol asetiltransferase yang dapat merusak aktivitas obat. Pembentukan enzim ini berada di bawah kontrol plasmid.

d. Makrolid: eritromisin, azitromisin, klaritromisin.

Obat-obat ini berikatan dengan subunit 50S ribosom dengan tempat ikatan pada 23S tRNA. Selanjutnya akan berpengaruh dalam pembentukan inisiasi kompleks pada sintesis rantai peptida atau berpengaruh pada reaksi translokasi aminoasil. Beberapa bakteri resisten terhadap makrolid tidak memiliki reseptor yang tepat pada ribosom melalui metilasi tRNA. Mekanisme ini dapat melalui kontrol plasmid atau kromosom.

e. Linkomisin, klindamisin

Antibiotik golongan ini bekerja dengan berikatan pada subunit 50S ribosom mikroba dengan tempat ikatan, aktivitas antibakteri dan cara kerja seperti makrolid. Mutasi pada kromosom menimbulkan resistensi karena tidak terjadi ikatan pada subunit 50S ribosom.

#### 4. Menghambat sintesis asam nukleat

Penghambatan sintesis asam nukleat (DNA) mikroorganisme oleh antibiotik melalui penghambatan replikasi, transkripsi, dan sintesis folat mikroorganisme.

a. Penghambatan replikasi DNA

Kinolon, seperti asam nalidixat dan ciprofloxacin yang digunakan dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh *Pseudomonas spp.*, mencegah pembentukan garpu replikasi dengan menghambat DNA girase, akibat pengikatan pada subunit gyrA. Novobiocin dan coumermycin mencegah pembentukan garpu replikasi dengan menghambat DNA

girase, sebagai akibat pengikatan subunit gyrB. Norfloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, dan moxifloxacin adalah kelompok fluoroquinolon lain yang memiliki spektrum aktivitas lebih luas.

#### b. Penghambatan transkripsi DNA

Rifampisin, yang merupakan turunan dari keluarga antibiotik rifamycine, menghambat inisiasi transkripsi dengan mengikat subunit  $\beta$  RNA polimerase. Rifampisin digunakan dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, dan bakteri yang pengobatannya sulit tidak beracun bagi manusia, karena tidak menghambat RNA polimerase eukariotik. Gen yang bermutasi yang mengkode RNA polimerase yang mengandung struktur subunit  $\beta$  yang berbeda menyebabkan mikroorganisme resisten terhadap rifampin. Streptolydigin juga memblokir inisiasi transkripsi dengan mengikat subunit  $\beta$  RNA polimerase. Bicyclomycin, yang targetnya adalah penghentian protein P, mencegah penghentian transkripsi. Bleomycin menghasilkan torehan pada DNA. Bleomycin tidak cocok digunakan pada manusia, karena tidak spesifik terhadap bakteri dan mempunyai efek toksik yang tinggi terhadap manusia dan hewan; padahal, ini digunakan untuk percobaan transkripsi. Azaserin memblokir transkripsi dengan menghambat sintesis ribonukleosida trifosfat.

Rifampin menghambat pertumbuhan bakteri melalui pengikatan pada *DNA-dependent RNA polymerase*. Rantai polipeptida dari enzim polimerase melekat pada faktor yang menunjukkan spesifisitas di dalam pengenalan letak promoter

dalam proses transkripsi DNA. Rifampin berikatan secara nonkovalen dan kuat pada subunit RNA polimerase dan mempengaruhi proses inisiasi secara spesifik sehingga mengakibatkan hambatan pada sintesis RNA bakteri. Resistensi terhadap rifampin terjadi karena perubahan pada RNA polimerase akibat mutasi kromosomal. Semua kuinolon dan fluorokuinolon menghambat sintesis DNA bakteri melalui penghambatan DNA girase.

#### c. Penghambatan metabolisme folat

Trimetoprim dan sulfonamid mempengaruhi metabolisme folat melalui penghambatan kompetitif biosintesis tetrahidrofolat yang bekerja sebagai pembawa 1 fragmen karbon yang diperlukan untuk sintesis DNA, RNA dan protein dinding sel. Jalur folat sangat penting dalam sintesis donor satu karbon yang diperlukan untuk produksi deoxythymidine monophosphate (dTMP), nukleotida purin, dan asam amino metionin dan histidin. Pada bakteri, dihidrofolat pertama kali disintesis dari molekul prekursor awal. Terutama, enzim bakteri, dihydropteroate synthase (DHPS) mengkatalisis pembentukan 7,8-dihydropteroate dari asam para-aminobenzoic dan 6-hydroxymethyl-7,8,-dihydropterin pyrophosphate. Satu transformasi biosintetik tambahan pada bakteri menghasilkan pembentukan dihidrofolat, yang direduksi oleh enzim esensial dihidrofolat reduktase (DHFR), menjadi tetrahidrofolat. DHFR menggunakan kofaktor, nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH), sebagai zat pereduksi stoikiometri yang terikat pada tempat yang

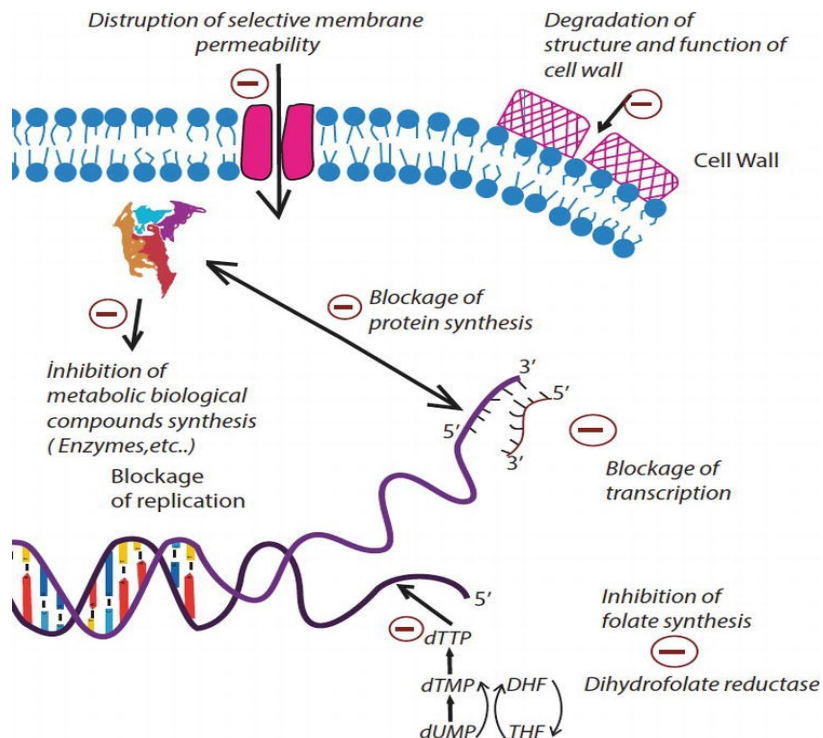
berbatasan langsung dengan tempat pengikatan folat. Langkah awal pembentukan dihidrofolat ini bersifat selektif bagi bakteri karena sel mamalia memperoleh asam folat dari sumber makanan dan kemudian secara berurutan mereduksinya menjadi tetrahidrofolat menggunakan DHFR. Oleh karena itu, agen antibakteri yang menargetkan tahap sebelum DHFR memiliki selektivitas yang melekat, sedangkan target berikutnya memerlukan desain agen yang selektif terhadap spesies. Kofaktor folat kemudian menjadi bagian dari siklus kritis yang menghasilkan metabolit esensial dTMP, nukleotida purin, histidin, dan metionin yang diperlukan untuk pertumbuhan dan pembelahan bakteri.

## **5. Penghambatan sintesis senyawa biologis metabolik**

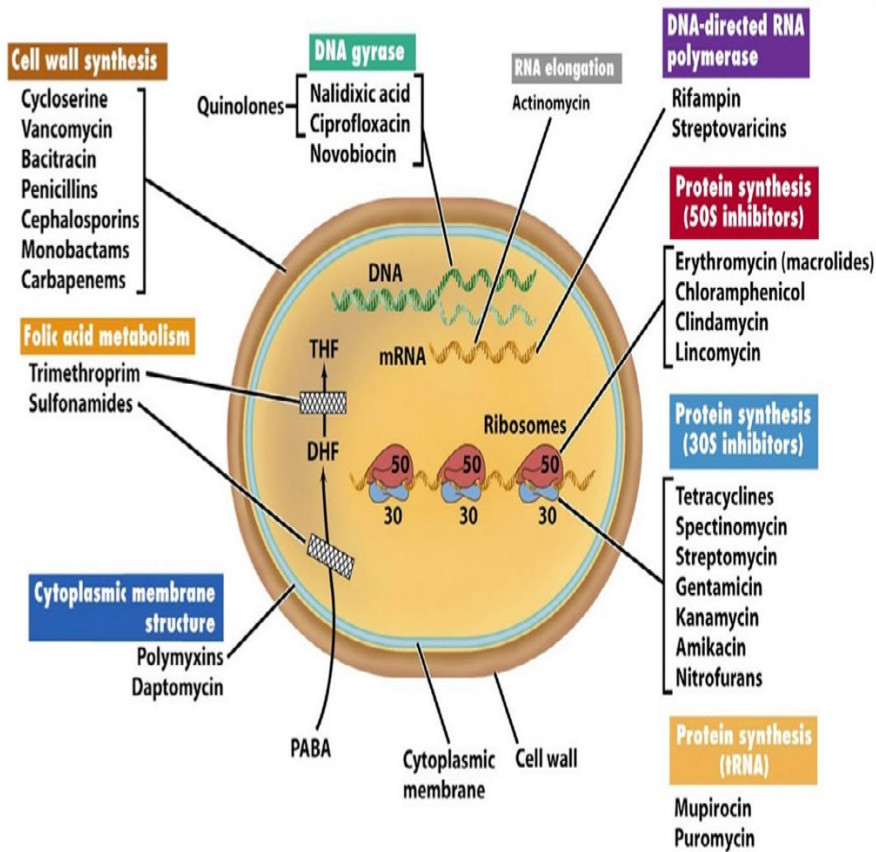
Reaksi metabolisme biologis dikatalisis oleh enzim yang diaktifkan oleh substrat. Sintesis senyawa biologis metabolik dapat dihambat oleh obat-obatan sebagai cara penghambatan kompetitif. Obat yang merupakan analog struktural substrat bertindak sebagai substrat untuk enzim yang digunakan dalam reaksi metabolisme. Asam para-aminobenzoat (PABA) merupakan substrat sintesis asam folat yang merupakan koenzim dalam reaksi sintesis purin, pirimidin, dan asam amino. Sulfanilamide dan 3,4,5-trimethoxybenzylpyrimidin adalah contoh obat yang menghambat sintesis senyawa biologis metabolik.

Sulfonamida (obat Sulfa) telah digunakan pada banyak infeksi seperti infeksi saluran kemih. Sulfonamida banyak digunakan dalam kombinasi dengan senyawa lain. Perak

sulfadiazin, salah satu obat kombinasi, digunakan pada infeksi luka bakar. Trimethoprim sulfamethoxazole (TMP-SMZ) adalah obat kombinasi lain yang digunakan secara luas karena aktivitas sinergisnya. Trimethoprim dan sulfamethoxazole memblokir langkah-langkah berbeda dalam sintesis prekursor DNA dan RNA, serta protein. Sulfamethoxazole yaitu sulfonamid yang menunjukkan analogi struktural dengan PABA menghambat reaksi sintesis asam dihidrofolik (DHF) dari PABA, sedangkan trimetoprim yaitu sulfonamid yang menunjukkan analogi struktural dengan DBD menghambat reaksi sintesis asam tetrahidrofolik (THF) dari DHF.



Gambar 2. Target antibiotik (Kirmusaoglu *et al.*, 2019)



Gambar 3. Representasi skematis kelas antibiotik dan mekanisme kerja antibiotik pada bakteri (Bitrus et al. 2018)

Penggunaan antibiotik yang berlebihan atau tidak tepat dapat menyebabkan terjadinya resistensi antibiotik. Resistensi antibiotik terjadi ketika bakteri menjadi kebal terhadap efek antibiotik tertentu dan antibiotik tersebut tidak lagi mampu membunuh bakteri secara efektif atau menghambat pertumbuhannya. Oleh karena itu, penting untuk menggunakan antibiotik sesuai anjuran dokter, menyelesaikan semua pengobatan yang diresepkan, dan tidak menggunakan antibiotik tanpa resep dokter. Upaya pencegahan infeksi, penggunaan antibiotik secara bijaksana, dan pengembangan antibiotik baru dan efektif merupakan kunci untuk mempertahankan manfaat antibiotik dan mengatasi masalah resistensi antibiotik.

---

**Antibiotik adalah obat penting yang telah membantu mengurangi kematian akibat penyakit menular, tetapi dalam beberapa tahun terakhir penggunaannya yang berlebihan dalam pengobatan manusia dan produksi hewan telah menyebabkan peningkatan resistensi antibiotik (Goossens 2009; Klein *et al.*, 2018; Tiseo *et al.*, 2020).**

---



# 4

## Penggunaan Antibiotik di Manusia, Hewan, dan Tumbuhan

Beberapa antibiotik digunakan selama beberapa dekade sebelum timbulnya resistensi, sedangkan antibiotik lainnya mengembangkan resistensi dalam waktu yang jauh lebih singkat. Antibiotik dengan perkembangan resistensi yang lambat, terutama vankomisin, sangat diakui karena kemampuannya yang berkelanjutan dalam mengobati infeksi yang tidak dapat diobati dengan antibiotik lain yang umum digunakan. Saat ini, meningkatnya resistensi terhadap vankomisin merupakan kekhawatiran karena strain bakteri tertentu yang sebelumnya hanya menimbulkan risiko kesehatan yang relatif kecil, seperti enterococci yang resisten terhadap vankomisin, berkontribusi besar terhadap kematian dan kesakitan, khususnya di rumah sakit (Velazquez-Meza *et al.*, 2022).

Antibiotik memiliki berbagai kegunaan pada hewan, termasuk hewan peliharaan, ikan budidaya dalam sistem akuakultur, lebah, dan

hewan ternak. Antibiotik digunakan untuk berbagai tujuan (terapi, profilaksis, dan pemacu pertumbuhan) dan memainkan peran penting dalam produksi hewan. Volume antibiotik yang digunakan pada hewan di seluruh dunia diperkirakan lebih besar dibandingkan pada manusia. Sebagian besar golongan antibiotik yang digunakan pada manusia diresepkan untuk hewan, termasuk golongan antibiotik yang penting bagi pengobatan manusia, seperti beta-laktam spektrum luas dan kuinolon (Velazquez-Meza *et al.*, 2022).

Penggunaan antibiotik pada tumbuhan atau dalam pertanian sering dikaitkan dengan perlindungan tanaman dari infeksi bakteri yang dapat merusak hasil panen. Meskipun antibiotik tidak ditargetkan secara spesifik pada tanaman, beberapa senyawa antibiotik digunakan dalam bentuk insektisida atau agen pengendalian penyakit untuk melindungi tanaman dari infeksi bakteri berbahaya. Manfaat penggunaan antibiotik di bidang pertanian antara lain melindungi terhadap penyakit akibat bakteri pada buah-buahan, sayuran, dan tanaman hortikultura lainnya yang dapat menyebar dengan cepat antar tanaman dan menyebabkan kerugian besar dalam produksi pertanian.

---

**Antibiotik adalah obat penting yang telah membantu mengurangi kematian akibat penyakit menular, tetapi dalam beberapa tahun terakhir penggunaannya yang berlebihan dalam pengobatan manusia dan produksi hewan telah menyebabkan peningkatan resistensi antibiotik (Goossens 2009; Klein *et al.*, 2018; Tiseo *et al.*, 2020).**

---



# 5

## Apa itu Resistensi Antibiotik?

**A**ntibiotik adalah obat penting yang telah membantu mengurangi kematian akibat penyakit menular, tetapi dalam beberapa tahun terakhir penggunaannya yang berlebihan dalam pengobatan manusia dan produksi hewan telah menyebabkan peningkatan resistensi antibiotik (Goossens 2009; Klein *et al.*, 2018; Tiseo *et al.*, 2020).

Resistensi antibiotik adalah kemampuan bakteri untuk melawan efek obat. Dalam hal ini, setelah pemberian antibiotik, bakteri tidak mati, dan efek obat ini tidak berkembang sama sekali di dalam tubuh. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat merupakan penyebab utama resistensi antibiotik dan menimbulkan tekanan seleksi spesifik terhadap antibiotik dan spesies bakteri (Munita dan Arias 2016). Resistensi antibiotik dapat berkembang secara alami akibat paparan antibiotik selama pengobatan kasus klinis pada manusia dan hewan (Kumar *et al.*, 2021).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah menyoroti resistensi antibiotik sebagai salah satu ancaman terbesar bagi kesehatan manusia di seluruh dunia, dan semakin banyak infeksi kritis menjadi semakin sulit

diobati dengan antibiotik saat ini. Diperkirakan, jika dibiarkan, resistensi antibiotik akan mengakibatkan 10 juta kematian per tahun pada tahun 2050 (WHO 2015).

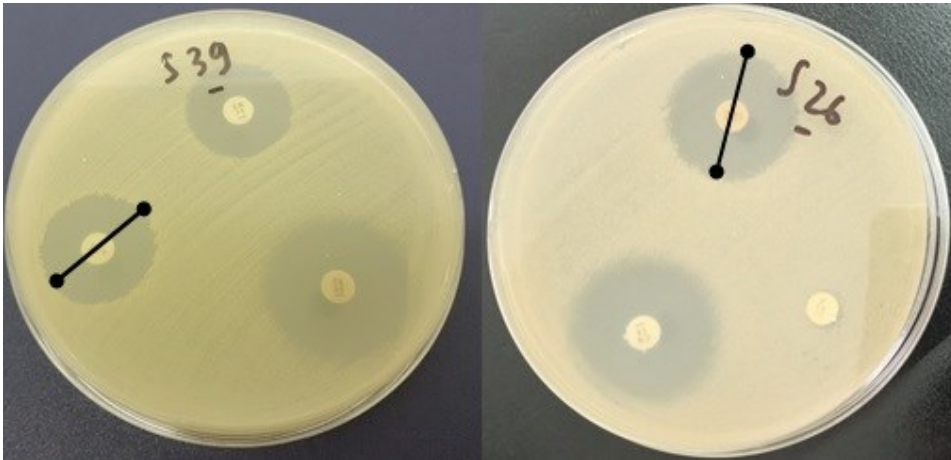
Resistensi antibiotik merupakan masalah kesehatan global yang berkaitan dengan faktor manusia, hewan, dan lingkungan. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat pada hewan dan manusia, lingkungan yang tercemar, dan tindakan pengendalian infeksi yang tidak efektif menjadi salah satu penyebab penyebaran resistensi antibiotik pada skala lokal dan global (Aslam *et al.*, 2021). Dalam beberapa tahun terakhir semakin banyak bukti bahwa bakteri resistan terhadap antibiotik dapat ditularkan antara hewan dan manusia (Wegener *et al.* 1999; Marshall dan Levy 2011; Iramiot *et al.*, 2020). Penyebaran bakteri resistan di lingkungan merupakan *reservoir* penting yang tidak hanya memfasilitasi penyebaran bakteri resistan, tetapi juga bertindak sebagai fokus infeksi manusia dan hewan. Beberapa *reservoir* lingkungan yang dapat menyebarkan bakteri resistan antara lain tanah, air, rumah sakit, industri, limbah pertanian, dan berbagai ekologi yang tercemar (Chique *et al.*, 2019; Aslam *et al.*, 2021).

Salah satu masalah kesehatan utama adalah peningkatan munculnya dan menyebarnya resistensi antibiotik pada berbagai mikroorganisme (bakteri, jamur, virus dan parasit). Pada bakteri, resistensi antibiotik semakin meningkat pada manusia, hewan, dan lingkungan. Resistensi antibiotik merupakan fenomena yang terjadi secara alami dari waktu ke waktu dan biasanya disebabkan oleh perubahan genetik yang diperoleh melalui mutasi dan seleksi (transfer gen vertikal) dan/atau akuisisi gen antar strain dan spesies (transfer gen horizontal). Telah ditunjukkan bahwa penggunaan antibiotik dalam konsentrasi subinhibitor dapat menginduksi transfer gen horizontal terkait resistensi (Jutkina *et al.*,

2016). Selain itu, faktor genetik untuk resistensi antibiotik, seringkali terletak pada elemen genetik bergerak, dapat dengan mudah ditransfer antar inang yang berbeda, termasuk manusia, hewan, dan lingkungan (Biswas *et al.*, 2008; Ter Kuile *et al.*, 2016).

Dampak penyebaran resistensi antibiotik dapat berdampak pada kesehatan dan ekonomi (Eliopoulos *et al.*, 2003). Dampak resistensi antibiotik pada manusia mengakibatkan penyakit parah, lama tinggal di rumah sakit, meningkatnya biaya perawatan kesehatan, biaya obat lini kedua yang lebih tinggi, dan kegagalan pengobatan (Dadgostar *et al.*, 2019).

Pada hewan, dampak resistensi antibiotik bervariasi tergantung pada mengapa dan bagaimana spesies tersebut dibiakkan. Hewan peliharaan sering menerima perawatan lanjutan, sehingga resistensi antibiotik dapat menimbulkan konsekuensi sosial dan ekonomi yang negatif bagi pemiliknya. Penyebaran infeksi nosokomial dapat berimplikasi ekonomi pada daerah yang terinfeksi. Pada hewan yang dipelihara untuk tujuan produksi, resistensi antibiotik dapat berdampak negatif terhadap produktivitas dan keuangan perusahaan (Bengtsson dan Greko 2014).



Gambar 4. Pengukuran diameter zona hambat pada metode difusi cakram. Tanda garis dengan ujung bulat menunjukkan diameter zona hambat yang tampak (Juwita *et al.*, 2022).

---

**Perkembangan resistensi antibiotik terjadi melalui empat mekanisme utama: pompa efflux, perubahan target obat, inaktivasi dan modifikasi enzimatis antibiotik, dan produksi produk target alternatif.**

---



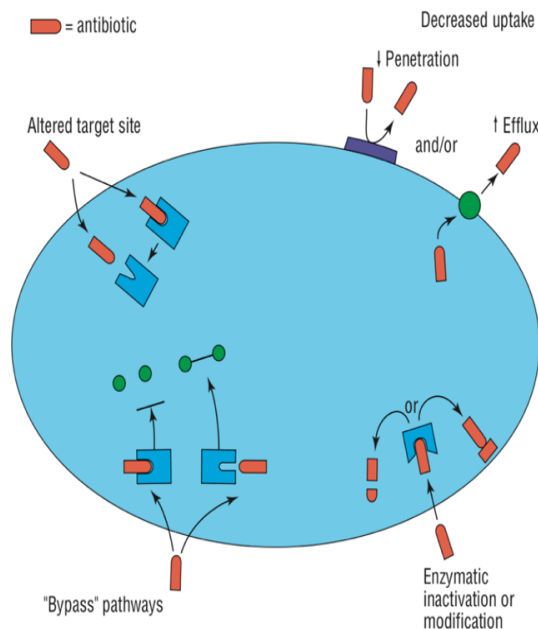
# 6

## Bagaimana Resistensi Antibiotik Bisa Terjadi?

Perkembangan resistensi antibiotik terjadi melalui empat mekanisme utama: pompa efflux, perubahan target obat, inaktivasi dan modifikasi enzimatis antibiotik, dan produksi produk target alternatif. Beberapa bakteri resisten antibiotik melindungi target antibiotik dengan mencegah antibiotik masuk ke dalam sel atau dengan memompanya keluar lebih cepat daripada alirannya ke dalam sel. Perubahan situs target obat berarti bahwa antibiotik memasuki sel dan mencapai target obat, tetapi tidak dapat mencegah aksi target karena perubahan struktur molekul (Hawkey 1998). Perubahan kimia dapat dilakukan pada molekul antibiotik dengan bantuan produksi enzim, sebagian besar antibiotik dengan modifikasi enzimatis menggunakan mekanisme kerjanya dengan menghambat sintesis protein pada tingkat ribosom (Munita dan Arias 2016). Mekanisme terakhir dimana bakteri dapat melindungi diri terhadap antibiotik adalah produksi target alternatif (biasanya enzim) yang resisten terhadap penghambatan antibiotik (Hawkey 1998).

Mekanisme resistensi antibiotika menurut Neu dan Gootz (1996) adalah sebagai berikut:

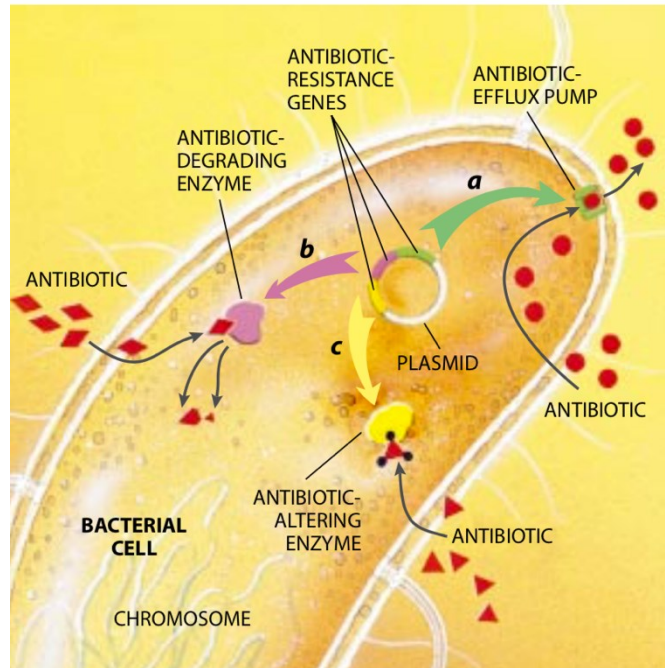
1. Perubahan target
  - Modifikasi menjadi insensitive
  - Penurunan fungsi fisiologik dari target
  - Sintesis enzim
2. Pencegahan mencapai target
  - Efflux obat
  - Kegagalan obat memasuki sel
3. Inaktivasi antibiotik
  - Destruksi obat
  - Modifikasi obat sehingga gagal berikatan dengan target
4. Kegagalan dalam mengubah bentuk precursor inaktif menjadi aktif



Gambar 5. Mekanisme resistensi antibiotik (Hawkey 1998)

Resistensi bakteri dapat terjadi secara intrinsik maupun didapat. Resistensi intrinsik terjadi secara khromosomal dan berlangsung melalui multiplikasi sel yang akan diturunkan pada turunan berikutnya. Resistensi yang didapat dapat terjadi akibat mutasi khromosomal atau akibat transfer DNA. Sifat resistensi terhadap antibiotik melibatkan perubahan genetik yang bersifat stabil dan diturunkan dari satu generasi ke generasi lainnya, dan setiap proses yang menghasilkan komposisi genetik bakteri seperti mutasi, transduksi (transfer DNA melalui bakteriofaga), transformasi (DNA berasal dari lingkungan) dan konjugasi (DNA berasal dari kontak langsung bakteri yang satu ke bakteri lain melalui pili) dapat menyebabkan timbulnya sifat resisten tersebut. Proses mutasi, transduksi dan transformasi merupakan mekanisme yang terutama berperan di dalam timbulnya resistensi antibiotik pada bakteri kokus Gram positif, sedangkan pada bakteri batang Gram negatif semua proses termasuk konjugasi bertanggung jawab dalam timbulnya resistensi.

Telah diketahui lebih dari dua dekade bahwa penyebaran sifat resisten secara cepat dan luas dapat terjadi di antara spesies bakteri yang sama maupun yang berbeda, bahkan juga di antara genus yang berbeda melalui perantaraan plasmid (faktor R). Pada resistensi dengan perantaraan plasmid, mikroorganisme mendapatkan kemampuan tambahan dalam bentuk produksi enzim dan pada mutasi terjadi perubahan struktur di dalam sel bakteri.



Gambar 6. Bakteri resistensi antibiotik (Levy 1998)

### **Resistensi akibat mutasi.**

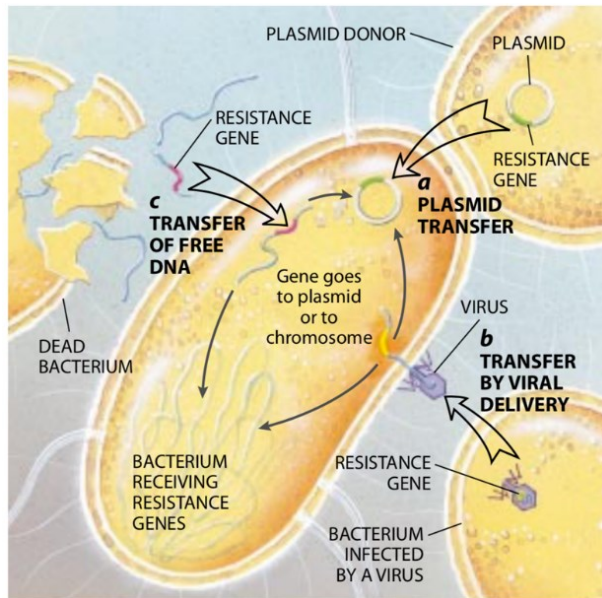
Seperti proses mutasi khromosom yang lain, mutasi yang menimbulkan keadaan resisten terhadap antibiotik juga merupakan peristiwa spontan, terjadi secara acak, tidak dipengaruhi frekuensinya oleh kondisi seleksi atau antibiotik, kecuali antibiotik tersebut sendiri adalah mutagen yang mampu meningkatkan angka mutasi. Perubahan yang terjadi pada mutasi biasanya mengenai satu pasangan basa pada urutan nukleotida gen.

Mutasi khromosom mengakibatkan perubahan struktur sel bakteri antara lain perubahan struktur ribosom yang berfungsi sebagai “target site”, perubahan struktur dinding sel atau membran

plasma menjadi impermeabel terhadap obat, perubahan reseptor permukaan dan hilangnya dinding sel bakteri menjadi bentuk L (“L-form”) atau sferoplast. Penggunaan antibiotik secara luas dan dalam jangka waktu yang lama merupakan proses seleksi, sehingga galur mutan akan berkembang biak menjadi dominan di dalam populasi.

### **Resistensi dengan perantaraan plasmid.**

Plasmid R ditemukan sekitar tahun 1960-an dan telah menyebar luas pada populasi bakteri komensal maupun patogen. Plasmid adalah elemen genetik ekstrakromosom yang mampu mengadakan replikasi secara otonom. Pada umumnya plasmid membawa gen pengkode resisten antibiotik. Resistensi yang diperantarai oleh plasmid adalah resistensi yang umum ditemukan pada isolat klinik. Gen yang berlokasi pada plasmid lebih mobil bila dibandingkan dengan yang berlokasi pada kromosom. Oleh karena itu gen resistensi yang berlokasi pada plasmid dapat ditransfer dari satu sel ke sel lain. Sifat resistensi dengan perantaraan plasmid biasanya berhubungan dengan sintesis protein yang bekerja secara enzimatik merusak obat atau memodifikasi obat menjadi bentuk yang tidak bersifat bakteriostatik-bakterisid.



Gambar 7. Bakteri memperoleh gen resisten antibiotik (Levy 1998)

### Resistensi dengan perantara transposon.

Transposon dapat berupa *insertion sequence* dan transposon kompleks. Transposon adalah struktur DNA yang dapat bermigrasi melalui genom suatu organisme. Struktur ini bisa merupakan bagian dari plasmid dan bakteriofaga tapi dapat juga berasal dari khromosom bakteri.

*Insertion sequence* = IS (*simple transposon*) adalah elemen DNA yang bersifat *mobile* pada bakteri, biasanya hanya mengandung gen transposase. Struktur ini dapat mengubah urutan DNANYa sendiri dengan memotong dari lokasi DNA dan pindah ke tempat lain. Akibatnya IS menyebabkan susunan genom berubah, terjadi delesi, inversi, duplikasi dan fusi replikasi.

Transposon kompleks dapat berupa bagian dari plasmid tetapi juga dapat terjadi pada genom bakteri. Transposon terdiri dari gen yang mengkode enzim yang dapat memotong DNAnyanya sendiri sehingga dapat berpindah ketempat lain. Transposon kompleks mengandung satu gen atau lebih dengan fungsi yang berbeda-beda. Bila transposon yang mengandung gen resisten mengadakan insersi pada plasmid maka akan dipindahkan ke sel lain. Dengan demikian bila plamid mampu bereplikasi sendiri pada inang yang baru atau bila transposon pindah ke plasmid yang mampu mengadakan replikasi atau mengadakan insersi pada khromosom maka sel ini menjadi resisten terhadap antibiotik.



---

**Akuisisi gen resistensi dianggap sebagai faktor penting dalam penyebaran resistensi antibiotik secara luas, baik melalui transfer vertikal maupun horizontal. Salah satu mekanisme terpenting penyebaran resistensi antibiotik adalah transfer gen horizontal (*horizontal gene transfer/HGT*).**

---



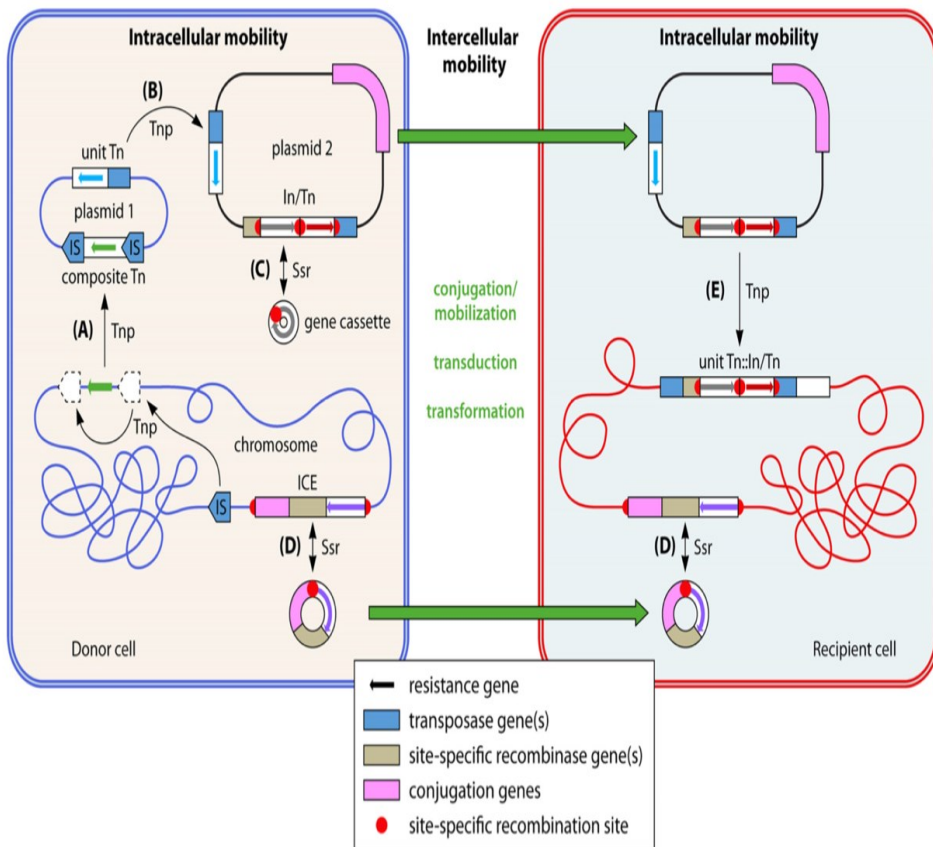
# 7

## Bagaimana Gen Resisten Bisa Menyebar?

Akuisisi gen resistensi dianggap sebagai faktor penting dalam penyebaran resistensi antibiotik secara luas, baik melalui transfer vertikal maupun horizontal. Salah satu mekanisme terpenting penyebaran resistensi antibiotik adalah transfer gen horizontal (*horizontal gene transfer/HGT*). HGT mendorong evolusi bakteri. Transfer gen resistensi antibiotik (ARGs) memainkan peran penting dalam pengembangan resistensi multi obat (MDR) pada bakteri.

HGT adalah transfer materi genetik diantara bakteri dari generasi yang sama. Keberhasilan HGT tidak hanya bergantung pada pengenalan DNA ke dalam sitoplasma sel penerima, tetapi juga pada heritabilitas urutan yang ditransfer dalam mikroorganisme penerima. HGT berkontribusi pada keragaman genetik dan lintasan evolusi populasi bakteri. Sebagai contoh, HGT pada elemen genetik seluler (*mobile genetic elements/MGE*) merupakan kontributor utama munculnya rekombinasi dan penyebaran resistensi multi obat di antara bakteri patogen. Karena kapasitasnya untuk bergerak secara fisik di antara genom inang, MGE merupakan elemen umum dalam komunitas bakteri. Berbagai MGEs telah

dideskripsikan hingga saat ini seperti plasmid, bakteriofag, *genomic islands* (GI), elemen integratif dan konjugatif (*integrative and conjugative elements/ICE*), urutan penyisipan (*insertion sequences/ISs*), *transposons* (Tns), *miniature inverted repeat transposable elements* (MITEs) dan integron.

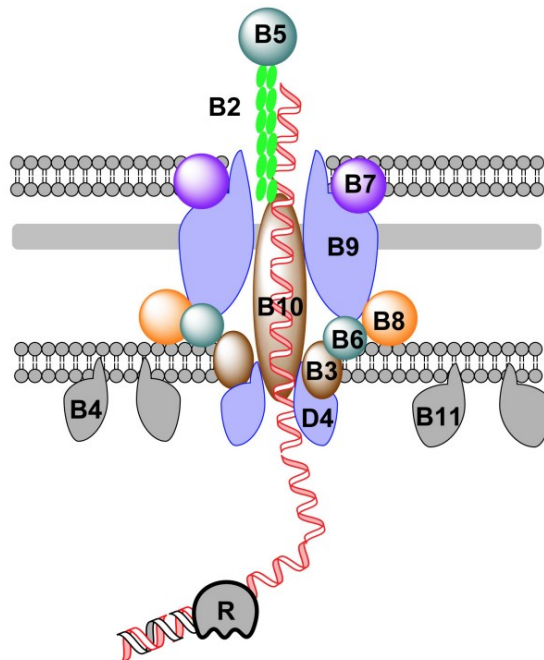


Gambar 8. Contoh elemen genetik bergerak (MGE) dan proses yang terlibat dalam mobilitas intraseluler atau transfer antar sel dari gen resistensi antibiotik (Partridge *et al.* 2018).

Transfer gen horizontal adalah proses transfer asam deoksiribonukleat (DNA) beruntai tunggal atau beruntai ganda dari satu sel ke sel lainnya. Pertukaran materi genetik terjadi melalui proses konjugasi, transduksi dan transformasi. Konjugasi adalah proses transfer DNA yang membutuhkan kontak sel-ke-sel. Konjugasi dianggap sebagai proses terpenting untuk penyebaran gen resistensi antibiotik yang terkait dengan kelas antibiotik yang berbeda. Transduksi adalah transfer DNA yang dimediasi fag dari sel donor ke sel penerima. Transformasi terjadi melalui segmen DNA bakteri resisten yang ada saat bakteri resisten dilisiskan. Proses transformasi tidak memerlukan kontak antar sel (Sun 2018; Liu *et al.*, 2022).

### **1. Konjugasi**

Konjugasi adalah proses pemindahan DNA dari satu sel (donor) ke sel lain (penerima). Kedua sel harus bersentuhan langsung untuk memungkinkan pertukaran DNA, yang dilindungi oleh struktur khusus seperti tabung atau pori. Transfer DNA menggunakan metode ini membutuhkan mesin konjugasi. Pada *S. aureus*, plasmid konjugasi prototipikalnya adalah PGO1, yang berisi operon konjugasi TraA (Caryl dan O'Neill, 2009).

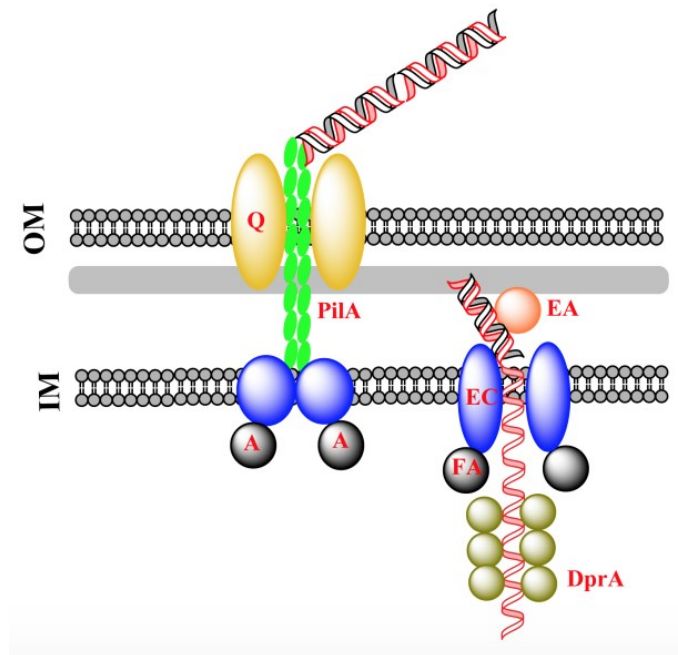


Gambar 9. Transfer DNA selama konjugasi bakteri (Sun, 2018)

## 2. Transformasi

Transformasi adalah penghilangan DNA bebas. Untuk mengambil DNA asing, sel bakteri harus mengembangkan fase fisiologis khusus, yaitu fase kompeten. Langkah kompeten ini bisa alami atau buatan. Ketika tahap ini tercapai, sel yang kompeten dapat mengangkut DNA ke dalam sitoplasma dan memperoleh determinan genetik baru. Dalam kasus *S. aureus*, proses transformasi alami ditunjukkan oleh pentingnya ekspresi faktor SigH (*cryptic secondary transcription sigma factor*) dalam fase pengembangan sel bakteri kompeten dan bagaimana ekspresi konstitutifnya memungkinkan *S. aureus* mencapai tahap kompeten yang memungkinkan akuisisi. dari satu fenotipe yang resisten melalui transformasi alami (Morikawa *et al.*, 2012).

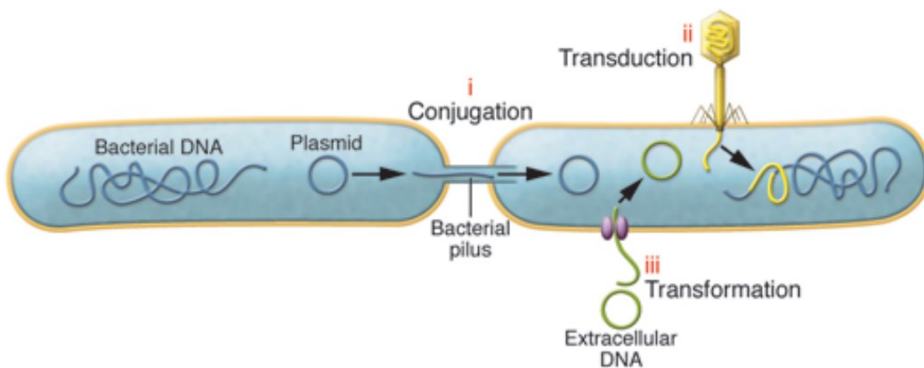
Bakteri Gram negatif memiliki membran luar (OM), sedangkan bakteri Gram positif tidak memiliki OM. Selama transformasi alami, bakteri Gram negatif perlu menarik DNA melintasi OM dan membran bagian dalam (IM), sedangkan bakteri Gram positif perlu mengatasi hambatan lapisan peptidoglikan, yang jauh lebih tebal dan padat, dan menjadi lemah sebelum translokasi DNA melintasi IM. Dalam proses ini, dsDNA ditarik melintasi OM pada bakteri Gram negatif dan ssDNA ditarik melintasi IM pada bakteri Gram positif dan Gram negatif.



Gambar 10. Penyerapan DNA klasik selama proses transformasi alami (Sun, 2018)

### 3. Transduksi

Transduksi adalah transfer DNA dari sel ke sel melalui infeksi bakteriofag. Ini adalah pengemasan DNA bakteri, bukan DNA virus, menjadi kapsid fag. Sebagian besar isolat *S. aureus* dilisogenisasi oleh bakteriofag (Lindsay 2010). Dalam kondisi stres, profag dapat dihilangkan dari genom bakteri dan dipindahkan ke siklus lisis. Transduksi tampaknya merupakan mekanisme HGT yang paling umum pada *S. aureus*, karena sebagian besar isolat *S. aureus* dilisogenisasi oleh bakteriofag. Kemampuan fag untuk mentransduksi infeksi bergantung pada sensitivitas inang dan harus diverifikasi dengan uji plak. Keterbatasan lain dari transduksi fag adalah ukuran DNA. DNA kecil dapat ditransfer secara efisien, tetapi fragmen DNA yang lebih besar dari 45 kb tidak dapat dikemas ke dalam kepala fag *Staphylococcus*. Namun baru-baru ini, fag *Staphylococcus* raksasa baru diisolasi dari lingkungan, yang mungkin dapat mengirimkan fragmen DNA yang lebih besar (Cafini *et al.*, 2017).



Gambar 11. Mekanisme perolehan gen resistensi (Modi *et al.*, 2014)

Gen resistensi dapat menyebar antara hewan, ternak, lingkungan, pertanian, dan komunitas manusia serta rumah tangga (Graham *et al.*, 2019). Gen resistensi dalam susu mentah dapat ditransfer dari bakteri non-patogen ke bakteri patogen melalui transfer gen horizontal, yang dapat menyebabkan perkembangan cepat resistensi multi-obat (MDR) pada bakteri, yang menimbulkan bahaya makanan bagi kesehatan manusia. Adanya gen resistensi pada produk hewani yang tidak diberi perlakuan dapat berkontribusi terhadap adanya resistensi antibiotik pada patogen infeksius manusia (McMillan *et al.*, 2019; Tóth *et al.*, 2020).

Ada banyak sumber antropogenik yang dapat berkontribusi pada akumulasi berbagai bentuk resistensi antibiotik di lingkungan. Beberapa antibiotik yang digunakan pada manusia dan hewan (tetrasiklin, triazol, dan streptomisin) digunakan sebagai terapi pada tanaman. Resistensi antibiotik dapat dengan mudah ditransfer antar dan di dalam ekosistem dan populasi yang berbeda; bakteri zoonosis yang resisten dapat ditemukan di dalam tanah; dan dari sana, mereka dapat menginfeksi tanaman, sayuran, dan buah-buahan. Telah didokumentasikan bahwa penggunaan antibiotik di bidang pertanian menginduksi jamur yang resisten terhadap antibiotik yang ditularkan dari lingkungan ke manusia. Ada beberapa kelas antibiotik yang hanya digunakan pada manusia (karbapenem) dan kelas lain yang hanya digunakan pada hewan (flavofosfolipol dan ionofor). Antibiotik lain untuk klinis penggunaan, seperti tetrasiklin dan streptomisin, digunakan untuk profilaksis dan pengobatan terhadap bakteri yang menyebabkan infeksi buah. Dosis antibiotik yang digunakan dalam budidaya perikanan mungkin lebih tinggi dari yang ditentukan ternak. Residu antibiotik yang tetap tertinggal pada produk ikan dan dapat tetap berada di lingkungan perairan untuk waktu

lama melalui kotoran. Residu ini dapat menyebar dengan cepat di air. Antibiotik banyak digunakan sebagai pemacu pertumbuhan, merupakan alasan utama banyaknya penggunaan antibiotik dalam industri pakan hewan (Velazquez-Meza *et al.*, 2022).

Penggunaan antibiotik dalam kedokteran hewan secara signifikan meningkatkan resistensi di lingkungan. Limbah ternak menimbulkan risiko penyebaran dan persistensi resistensi antibiotik di tanah dan lingkungan perairan. Limbah ternak dianggap sebagai reservoir penting bakteri resisten dan gen resistensi antibiotik, baik untuk resistensi yang didapat maupun intrinsik (Zhu *et al.*, 2013). Di Indonesia, penyebaran limbah organik ternak, termasuk kotoran ternak dan limbah cair, merupakan praktik pertanian yang umum untuk menerapkan pertanian berkelanjutan (Prasetyo 2014; Suryono *et al.*, 2014). Ada kekhawatiran bahwa praktik pertanian berkelanjutan dapat berkontribusi pada keberadaan gen resistensi antibiotik pada bakteri tanah yang resisten dan residen. Bakteri resisten dan gen resisten di dalam tanah dapat masuk ke dalam rantai makanan melalui tanaman atau air tanah yang terkontaminasi dan mempengaruhi kesehatan manusia. Dalam sebuah penelitian, dilaporkan bahwa penyebaran feses sapi perah di tanah meningkatkan peningkatan bakteri resisten dan gen resisten di dalam tanah, meskipun sapi yang diambil fesesnya tidak diberi antimikroba (Udikovic-Kolic *et al.*, 2014).

Lingkungan akuatik merupakan rute potensial transmisi resistensi antibiotik yang penting dan sering diabaikan pada manusia dan hewan. Perairan permukaan sering berfungsi sebagai tempat penyimpanan limbah dan limpasan dari lahan pertanian dan daerah perkotaan, selain itu juga berfungsi sebagai sumber pasokan air minum dan/atau air rekreasi.

Selain penggunaan rekreasi, lingkungan perairan memainkan peran penting dalam menyediakan air untuk konsumsi manusia. Air rumah tangga biasanya diambil dari air tanah melalui sumur dan sumur. Sumber-sumber ini memiliki potensi risiko kontaminasi mikroba jika berada di dekat tangki septik atau jika merupakan hasil dari kegiatan pertanian seperti penyebaran kotoran hewan di lahan (Hynds *et al.*, 2012; Montealegre *et al.*, 2018). Berdasarkan hal tersebut, penting untuk mempertimbangkan peran lingkungan perairan dalam penyebaran resistensi antibiotik dan diperlukan tindakan untuk meminimalkan kontaminasi.



---

**Pemberian antibiotik ketika antibiotik yang sebenarnya tidak diperlukan untuk pengobatan adalah contoh lain dari penyalahgunaan antibiotik yang umum terjadi. Selain itu, banyak antibiotik berkualitas buruk dan dijual bebas di negara-negara berkembang.**

---



# 8

## **Faktor Apa Saja Yang Mempercepat Laju Resistensi Antibiotik?**

**P**enyalahgunaan dan penggunaan antibiotik secara berlebihan sejak awal penemuan antibiotik pada tahun 1940-an, Sir Alexander Fleming memperingatkan masyarakat tentang tingginya permintaan antibiotik di masa depan yang dapat menyebabkan penggunaan antibiotik secara berlebihan. Berbagai survei di seluruh dunia menunjukkan bahwa banyak pasien sangat yakin bahwa agen antibakteri akan membantu mengatasi penyakit akibat virus seperti flu biasa atau flu. Selain itu, di banyak negara berkembang yang kekurangan alat diagnostik yang tepat, penatalaksanaan pasien sebagian besar bergantung pada resep obat, khususnya antibiotik. Pemberian antibiotik ketika antibiotik yang sebenarnya tidak diperlukan untuk pengobatan adalah contoh lain dari penyalahgunaan antibiotik yang umum terjadi. Selain itu, banyak antibiotik berkualitas buruk dan dijual bebas di negara-negara

berkembang. Misalnya, di India dan Vietnam, di mana terdapat tidak memadainya penegakan kebijakan peraturan mengenai peresepan obat, antibiotik yang dijual bebas banyak ditemukan. Ketersediaan seperti ini memudahkan pasien untuk melakukan pengobatan sendiri terhadap penyakit yang tidak memerlukan antibiotik untuk pengobatannya.

Selain itu, resistensi antibakteri dapat berkembang karena dokter meresepkan antibiotik dalam jangka waktu yang tidak perlu. Insentif finansial memainkan faktor penting dalam pemberian resep antibiotik yang berlebihan. Misalnya, rumah sakit di Tiongkok memberikan insentif kepada dokter untuk meresepkan antibiotik; sebagai hasilnya, mereka akan menerima lebih banyak uang dari perusahaan farmasi. Faktor lain yang berkontribusi terhadap pemberian resep antibiotik yang berlebihan oleh penyedia layanan adalah ekspektasi pasien terhadap mereka. Penelitian menunjukkan bahwa dokter menganggap permintaan pasien akan antibiotik sebagai salah satu hambatan utama untuk mematuhi pedoman standar peresepan antibiotik. Penyedia layanan berusaha menghindari ketidakpuasan pasiennya dengan memenuhi permintaan peresepan antibiotik.

Faktor-faktor yang berpengaruh dalam mempercepat laju resistensi antibiotik sebagai berikut :

#### 1. Penggunaan antibiotik dalam pertanian

Penggunaan antibiotik dalam pertanian juga merupakan kontributor utama resistensi antibiotik pada manusia. Misalnya, di Amerika Serikat, sekitar 80% antibiotik yang dijual digunakan untuk makanan yang dimakan hewan. Pada tahun 2010, 63.200 ton antibiotik digunakan dalam produksi peternakan di seluruh dunia, yang jauh lebih banyak daripada

konsumsi manusia. Selain penggunaan antibiotik untuk mengobati hewan yang sakit, antibiotik juga banyak ditambahkan ke pakan ternak yang sehat dan air minum untuk mencegah penyakit (profilaksis) di antara hewan secara luas, untuk lebih mengembangkan ternak pada tingkat subterapeutik, dan untuk meningkatkan efisiensi pakan. Misalnya, salah satu antibiotik yang banyak digunakan dalam peternakan di seluruh dunia untuk lebih meningkatkan pertumbuhan ternak, khususnya babi, adalah colistin, antibiotik lini terakhir yang penting untuk mengobati infeksi parah pada manusia.

Kajian yang dilakukan oleh Efendi (2022) di peternakan ayam broiler di Indonesia menemukan antibiotik yang digunakan oleh peternak adalah amoxicillin, enrofloxacin, dan colistin. Antibiotik yang digunakan sebagian besar termasuk kategori *critically important* dan *highly important*. Peternak yang menggunakan antibiotik sebanyak 78%. Penggunaan antibiotik sebagian besar bertujuan sebagai *flushing*, yaitu pemberian antibiotik pada umur 1–5 hari atau pada umur yang dianggap rentan untuk membersihkan bakteri patogen dan mencegah terjadinya infeksi. Peternak yang menggunakan antibiotik secara kombinasi sebanyak 45%. Waktu henti antibiotik-penjarangan adalah 12 hari, dan waktu henti antibiotik-panen adalah 14 hari.

Peternakan babi di Indonesia juga menggunakan antibiotik dengan tujuan untuk pengobatan kejadian penyakit. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Detha dkk (2021) menunjukkan bahwa 86% peternak babi dapat dengan bebas membeli antibiotik di berbagai toko obat hewan yang ada di Kota Kupang tanpa menyertakan resep dari dokter hewan dengan jenis antibiotik yang paling sering digunakan ialah golongan tetrasiklin dan sulfonamida. Penelitian ini menunjukkan bahwa masih banyak

peternak yang mengaplikasikan antibiotik tanpa pengawasan dokter hewan, sehingga dapat menyumbang penyebaran bakteri resistan yang berdampak buruk bagi kesehatan.

## 2. Peningkatan Tingkat Pendapatan

Menurut Klein *et al.* (2018), antara tahun 2000 dan 2015, penggunaan antibiotik global meningkat sebesar 65%. Peningkatan signifikan dalam penggunaan antibiotik global ini terutama disebabkan oleh konsumsi antibiotik yang berlebihan di negara-negara berkembang yang merupakan akibat langsung dari peningkatan pendapatan. Dengan kata lain, peningkatan Pertumbuhan Produk Domestik Bruto (PDB) serta standar hidup di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah telah terbukti berkorelasi positif dengan konsumsi antibiotik. Selain itu, peningkatan pendapatan tingkat di negara-negara berkembang telah menyebabkan peningkatan konsumsi protein hewani yang mungkin memerlukan lebih banyak antibiotik untuk ditambahkan ke makanan yang dimakan hewan

Terdapat perubahan besar dalam pola konsumsi antibakteri di seluruh dunia dalam dekade terakhir. Pada tahun 2000, tingkat konsumsi antibiotik tertinggi terjadi di Amerika Serikat, Perancis, Spanyol, Selandia Baru, dan Hong Kong; namun, pada tahun 2015, empat negara dengan tingkat konsumsi antibiotik tertinggi adalah negara-negara berpenghasilan rendah-menengah seperti Turki, Tunisia, Aljazair, dan Rumania. Tingkat konsumsi antibiotik di negara-negara berkembang dan berkembang masih lebih rendah dibandingkan negara-negara berpenghasilan tinggi. Karena terus meningkatnya tingkat pendapatan

dan standar hidup; namun, besar kemungkinannya bahwa dalam beberapa tahun angka ini akan menyatu atau bahkan melampaui angka konsumsi antibiotik di negara-negara maju.

### 3. Rute Perjalanan

Penelitian menunjukkan bahwa rute perjalanan yang modern dan mudah bagi manusia, hewan, dan barang juga berkontribusi besar terhadap penyebaran resistensi antibiotik di seluruh dunia. Karena terpapar pada patogen yang resisten, pelancong manusia kemungkinan besar akan tertular penyakit. kembali menjadi koloni dan terinfeksi ke negara mereka. Misalnya, Ruppe *et al.* (2014) telah menunjukkan bahwa wisatawan Eropa yang bepergian ke India yang sama sekali tidak memiliki kontak dengan sistem layanan kesehatan India masih dinyatakan positif terkena Enterobacteriaceae (CPE) penghasil karbapenemase setelah mereka kembali dari perjalanan mereka.

Berdasarkan data dari Badan Pusat Statistik (BPS) melaporkan bahwa bulan keempat tahun 2023 kunjungan wisatawan mancanegara (wisman) di Indonesia mencapai 865,81 ribu kunjungan. Jumlah ini turun tipis 0,39 persen dibandingkan April 2023 (month to month) dan naik 276,31 persen dibandingkan bulan yang sama pada tahun lalu (*year on year*). Wisman yang berkunjung ke Indonesia pada April 2023 didominasi oleh wisman yang berasal dari Malaysia (17,01 persen), Australia (12,69 persen), dan Singapura (11,24 persen). Pada tahun 2023 terjadi peningkatan jumlah penumpang angkutan udara, angkutan laut, dan angkutan darat. Mobilitas masyarakat Indonesia yang tinggi dapat berkontribusi terhadap penyebaran resistensi antibiotik.

#### 4. Faktor Biologi

Faktor Biologis Resistensi antibiotik dapat terjadi secara spontan melalui mutasi dan evolusi bakteri. Selain itu, plasmid, fragmen DNA berbentuk lingkaran kecil pada bakteri, dapat memperoleh berbagai macam gen resistensi melalui transposon dan rangkaian penyisipan. Plasmid ini dapat ditransfer ke bakteri dari spesies lain dan menyebarkan resistensi antibakteri pada populasi bakteri. Selain itu, pertukaran faktor genetik resistensi antar bakteri melalui transfer gen horizontal semakin mempercepat penyebaran resistensi antibiotik.

#### 5. Tingkat Pengetahuan

Banyaknya kesenjangan dalam pengetahuan tentang resistensi antibiotik berkontribusi pada tren resistensi antibiotik yang terus berlanjut karena statistik dan hal-hal khusus tentang penggunaan antibiotik yang berbeda baik di lingkungan layanan kesehatan maupun produksi hewan tidak dikumpulkan secara sistematis di seluruh dunia. Misalnya saat ini, hanya 42 negara di dunia yang secara sistematis mengumpulkan data mengenai penggunaan antibiotik pada peternakan. Sistem pengawasan global yang berkualitas tinggi sangat penting untuk menentukan dan memberikan peringatan mengenai masalah yang terkait dengan perubahan paparan antimikroba. Sistem ini juga membantu dalam melakukan observasi kemanjuran intervensi yang dilaksanakan untuk membakukan penggunaan agen antibakteri untuk mengatasi masalah resistensi antibiotik. Dengan demikian, kesenjangan pengetahuan yang ada tentang penggunaan antibiotik di seluruh dunia menyoroti pentingnya pendekatan yang berhasil dalam melibatkan upaya kerja sama antar

sektor internasional. seperti kedokteran manusia dan hewan, pertanian, produksi hewan, dan tentu saja, konsumen yang berpengetahuan. Selain itu, terdapat kesenjangan dalam kesadaran masyarakat mengenai penggunaan yang tepat dan potensi bahaya antibiotik. Misalnya, hasil penelitian nasional Kuesioner yang dilakukan di berbagai negara maju dan berkembang, termasuk Jepang, Australia, Amerika Serikat, Sri Lanka, dan negara-negara Dewan Kerjasama Teluk (*Gulf Cooperation Council*) menunjukkan bahwa sebagian besar masyarakat pada umumnya memiliki pengetahuan yang terbatas tentang penggunaan antibiotik yang benar.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Madania dkk (2022) terkait pengetahuan masyarakat di Indonesia terhadap tindakan penggunaan antibiotik tanpa resep dokter menunjukkan bahwa tingkat pengetahuan masyarakat masih tergolong rendah dengan nilai sebesar 47,7%, sikap masyarakat masih tergolong negatif (mendukung penggunaan antibiotik tanpa resep dokter) dengan nilai sebesar 54,2%, tindakan masyarakat masih tergolong tidak tepat dengan nilai sebesar 57,3%, terdapat hubungan antara pendidikan dan pekerjaan terhadap pengetahuan, sikap dan tindakan ( $p < 0,05$ ), sedangkan tidak terdapat hubungan antara usia dan jenis kelamin terhadap pengetahuan, sikap dan tindakan ( $p > 0,05$ ), terdapat pula hubungan antara pengetahuan dan sikap terhadap tindakan ( $p = 0,000$ ).



---

***One Health* didefinisikan sebagai kolaborasi berbagai profesi ilmu kesehatan dan disiplin ilmu terkait serta institusi di tingkat lokal, nasional, dan global untuk mencapai kesehatan yang optimal bagi manusia, hewan, dan lingkungan (McEwen dan Collignon 2018).**

---



# 9

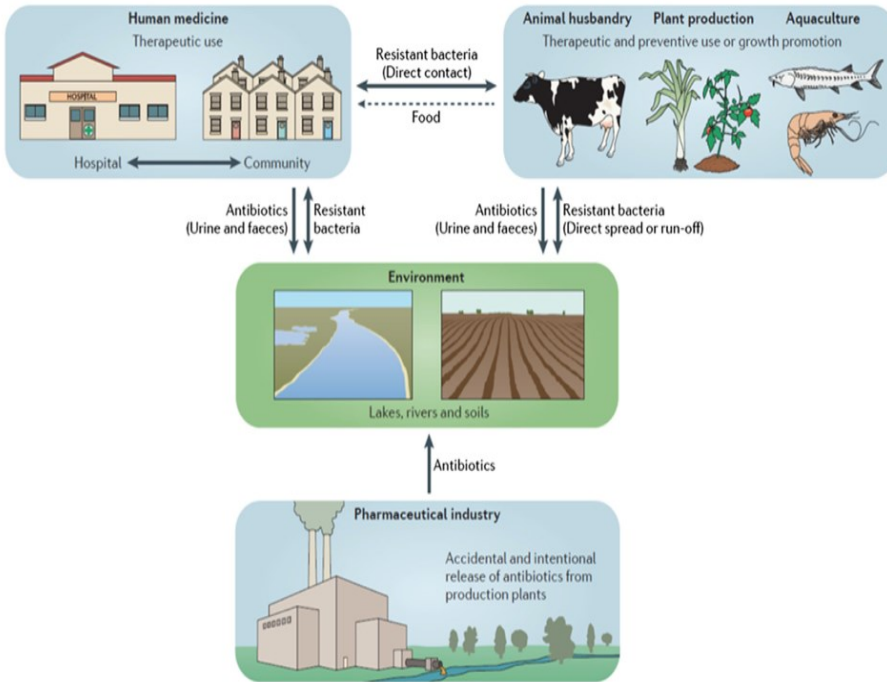
## Bagaimana Peran *One Health*?

*One Health* didefinisikan sebagai kolaborasi berbagai profesi ilmu kesehatan dan disiplin ilmu terkait serta institusi di tingkat lokal, nasional, dan global untuk mencapai kesehatan yang optimal bagi manusia, hewan, dan lingkungan (McEwen dan Collignon 2018). Keberhasilan pelaksanaan kebijakan kesehatan terpadu memerlukan kerjasama mitra di bidang kesehatan manusia, hewan dan lingkungan melalui komunikasi, kerjasama dan koordinasi. Praktisi yang relevan dalam pendekatan kesehatan tunggal termasuk kesehatan manusia (dokter, perawat, profesional kesehatan masyarakat, ahli epidemiologi), kesehatan hewan (dokter hewan, paraprofessional, pekerja peternakan), lingkungan (ahli ekologi, spesialis satwa liar), dan keahlian lainnya termasuk penegakan hukum, profesional, pengambilan keputusan, pertanian, komunitas, dan bahkan hewan peliharaan. Masalah kesehatan manusia, hewan, dan lingkungan tidak dapat diatasi sendiri (CDC 2022).

Masalah kesehatan termasuk zoonosis, resistensi antibiotik, keamanan dan keamanan pangan, penyakit yang ditularkan melalui

vektor, polusi, dan ancaman kesehatan lainnya terhadap manusia, hewan, dan lingkungan (CDC 2022). Sebagian besar penyakit menular zoonosis yang muncul berasal dari hewan, terutama hewan liar, dan penyebab utama kemunculannya terkait dengan aktivitas manusia, termasuk perubahan ekosistem, budidaya, intensifikasi pertanian, urbanisasi, perjalanan, dan perdagangan internasional. Pendekatan kesehatan masyarakat terpadu diperlukan untuk memahami ekologi dari setiap penyakit zoonosis yang muncul, untuk melakukan penilaian risiko dan untuk mengembangkan rencana tanggapan dan pengendalian (Mackenzie dan Jeggo 2019).

Masalah kesehatan saat ini sangat kompleks, lintas batas, multifaktorial dan interspesies dari sudut pandang medis, kedokteran hewan dan ekologi. Menggunakan pendekatan *One Health* penting untuk memahami dan mengurangi masalah kesehatan yang kompleks saat ini. Konsep kesehatan tunggal berfokus pada konsekuensi, tanggapan, dan tindakan yang mempengaruhi manusia, hewan, dan ekosistem, terutama untuk mengatasi masalah penyakit zoonosis yang muncul dan endemik, resistensi antibiotik, dan keamanan pangan (Robinson *et al.*, 2016; Mackenzie dan Jeggo 2019). Pendekatan satu kesehatan untuk mengatasi resistensi antibiotik, memanfaatkan pendekatan multidisiplin untuk memantau dan mengimplementasikan program, kebijakan, dan penelitian, semakin diakui sebagai bagian penting dari strategi resistensi antibiotik di tingkat nasional dan global (Fujita *et al.*, 2022).



Gambar 12. Ekosistem terpadu dari transfer dan penyebaran resistansi antibiotik menggambarkan pentingnya pendekatan *one health* untuk penanggulangan masalah resistansi antibiotik (Andersson dan Hughes 2014).



---

**“Pemerintah menghadapi tantangan besar dalam mengatasi masalah AMR di Indonesia”. Pemerintah harus mengeluarkan kebijakan nasional yang secara langsung mengatasi situasi AMR di Indonesia. Kebijakan ini harus menjadi payung bagi semua sektor terkait dan dapat diintegrasikan ke dalam kebijakan daerah. Kolaborasi global juga diperlukan untuk mendukung implementasi kebijakan.**

---



# 10

## Strategi Pengendalian Resistensi Antibiotik

**O**rganisasi Kesehatan Dunia (WHO) mempromosikan penerapan pendekatan satu-untuk-kesehatan yang efektif yang melibatkan koordinasi antara berbagai sektor dan aktor internasional, termasuk kedokteran akademik, kedokteran manusia dan hewan, pertanian, keuangan, lingkungan dan konsumen, untuk memerangi antibiotik Perlawanan. Strategi untuk memerangi resistensi antibiotik disajikan dalam rencana aksi global yang mencakup peningkatan kesadaran dan pemahaman tentang resistensi antibiotik melalui komunikasi, pendidikan, dan pelatihan yang efektif. peningkatan pengetahuan dan keilmuan melalui pemantauan dan penelitian; mengurangi kejadian infeksi melalui tindakan sanitasi, higiene, dan pencegahan dan pengendalian infeksi; Berinvestasilah untuk menemukan perawatan, diagnostik, dan vaksin baru untuk mengurangi masalah resistensi antibiotik yang terus berkembang (WHO 2015).

Pemerintah telah mengeluarkan beberapa arahan dan pedoman terkait pemberantasan resistensi antibiotik pada hewan, antara lain UU

No. 41 Tahun 2014 tentang Perubahan atas Undang-Undang Nomor 18 Tahun 2009 tentang Peternakan dan Kesehatan Hewan, Pemerintah Indonesia juga telah melarang penggunaan *antibiotic growth promotor* (AGP) sejak tahun 2018 dengan dikeluarkannya Peraturan Menteri Pertanian RI Nomor 14 Tahun 2017 tentang Klasifikasi Obat Hewan, serta kebijakan lainnya yang berkaitan dengan keamanan dan kesehatan daging secara umum, dan daging halal. Ada beberapa penyebab yang mendasari kebijakan tersebut tidak efektif. Komunikasi kebijakan tidak berjalan mulus karena desentralisasi daerah berjenjang. Dari pusat ke provinsi komunikasinya cukup baik, namun dari provinsi ke kabupaten masih dipertanyakan karena di Indonesia desentralisasi berada di tingkat kabupaten. Hal ini menimbulkan situasi di mana setiap kabupaten cenderung tidak mengikuti kebijakan pusat dalam hal mengontrol masyarakatnya sendiri. Jumlah dokter hewan yang bekerja di sektor pemerintah juga masih terbatas, dan dokter hewan ini dibutuhkan untuk memberikan pembinaan dan pengawasan kepada petani. Pelaksanaan kebijakan tentang keamanan pangan terkadang bertentangan dengan kebijakan tentang ketahanan pangan dan pembangunan ekonomi; misalnya, kebutuhan nasional akan daging menjadi prioritas utama; maka, daging yang sehat akan menjadi prioritas selanjutnya (Siahaan *et al.*, 2022).

“Pemerintah menghadapi tantangan besar dalam mengatasi masalah AMR di Indonesia”. Pemerintah harus mengeluarkan kebijakan nasional yang secara langsung mengatasi situasi AMR di Indonesia. Kebijakan ini harus menjadi payung bagi semua sektor terkait dan dapat diintegrasikan ke dalam kebijakan daerah. Kolaborasi global juga diperlukan untuk mendukung implementasi kebijakan.

Strategi kunci untuk mengatasi resistensi antibiotik melalui pendekatan *one health* dapat diimplementasikan melalui beberapa tindakan nyata. Pertama, melakukan kampanye publik yang efektif tentang penggunaan antibiotik yang benar. Kedua, meningkatkan sistem kesehatan dan standar hidup dapat secara signifikan mengurangi penggunaan antibiotik, sehingga mengurangi risiko munculnya strain resisten baru. Ketiga, penggunaan antibiotik yang tidak perlu di bidang pertanian dan penyebarannya ke lingkungan akan berkurang. Keempat, meningkatkan pengawasan global terhadap resistensi obat. Kelima, promosikan diagnosa klinis yang baru, lebih cepat dan lebih akurat untuk mencegah kesalahan diagnosis yang menyebabkan penggunaan antibiotik yang tidak perlu. Keenam, pengembangan antimikroba alternatif seperti terapi fag, probiotik, antibodi dan lisin. Ketujuh: Pelatihan bagi para profesional yang bekerja dengan penyakit menular. Kedelapan: Membangun koalisi global untuk tindakan nyata terhadap resistensi antibiotik dengan menempatkan resistensi antibiotik pada agenda politik internasional dan mengatasinya dengan pendekatan satu kesehatan (Velazquez-Meza *et al.*, 2022).



---

**Tingginya resistensi antibiotik di  
Indonesia disebabkan oleh  
penggunaan antibiotik yang tidak  
tepat pada pelayanan kesehatan  
dan sektor peternakan dan  
perikanan.**

---



# 11

## Faktor Kunci Efektivitas Antibiotik di Masa Depan

**A**ntibiotik adalah pilar pengobatan modern dan telah memberikan kontribusi besar terhadap kemajuan layanan kesehatan selama setengah abad terakhir. Oleh karena itu, tren resistensi antibiotik yang terus-menerus harus dihentikan atau kita akan kembali ke zaman kegelapan dalam dunia kedokteran.

Resistensi antibiotik adalah mekanisme yang terjadi secara alami yang dapat diperlambat secara bertahap namun tidak dapat dihentikan sepenuhnya karena resistensi merupakan konsekuensi yang tidak dapat dihindari dari tekanan selektif terhadap obat. Dengan demikian, memerangi resistensi antibiotik memerlukan tindakan kolektif, momentum politik, dan kolaborasi multisektoral yang kuat serta kemitraan antara semua pihak. pemangku kepentingan di seluruh dunia termasuk lembaga pemerintah dan nonpemerintah, peneliti, penyedia layanan, praktisi kesehatan masyarakat, perusahaan farmasi, administrasi rumah sakit, pembuat kebijakan, pemimpin industri pertanian, dan pasien. Tujuan utama dari kemitraan ini adalah memperlambat tren resistensi

antibiotik yang berkelanjutan sehingga dampak buruknya terhadap masyarakat dan perekonomian dapat dikendalikan. Hal ini dapat dicapai dengan membentuk mekanisme tata kelola yang dapat menyelaraskan perencanaan strategis dan operasional. Meskipun biaya untuk mematuhi pedoman dan kerangka kerja ini mungkin besar, namun sudah dipastikan bahwa laba atas investasi tersebut tidak diragukan lagi akan memberikan dampak positif yang signifikan. Hasil. Hal ini juga memberikan harapan bahwa dampak buruk resistensi antimikroba dapat dikurangi dan tidak menimbulkan dampak yang tidak dapat diubah bagi masyarakat secara keseluruhan.

Dalam perjalanan kami mempelajari dampak resistensi antibiotik pada hewan, manusia, dan tumbuhan, kami telah menyaksikan kompleksitas tantangan yang dihadapi penggunaan antibiotik. Resistensi antibiotik merupakan ancaman global yang memerlukan tindakan segera di banyak bidang.

Pada hewan, penggunaan antibiotik dalam produksi ternak memiliki manfaat dalam mencegah penyakit dan meningkatkan kesehatan ternak, namun terdapat kekhawatiran mengenai berkembangnya resistensi antibiotik yang dapat mempengaruhi kesehatan manusia melalui rantai makanan.

Dalam kesehatan manusia, kebiasaan penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan persepsian yang tidak tepat merupakan kontributor utama terjadinya resistensi antibiotik. Hal ini mengancam kemampuan kita untuk mengobati infeksi bakteri yang sebelumnya dapat diobati dengan antibiotik.

Pertanian kini juga fokus pada penggunaan antibiotik dalam perlindungan tanaman dan penggunaan antibiotik untuk melawan infeksi bakteri pada tanaman. Meskipun memberikan manfaat perlindungan, risiko yang terkait dengan resistensi antibiotik dan dampak lingkungan harus dipertimbangkan secara hati-hati.

Tingginya resistensi antibiotik di Indonesia disebabkan oleh penggunaan antibiotik yang tidak tepat pada pelayanan kesehatan dan sektor peternakan dan perikanan. Penyalahgunaan antibiotik tidak hanya terjadi di fasilitas kesehatan tetapi juga di masyarakat. Petugas medis tidak mengetahui kebijakan terkait resistensi antibiotik, begitu pula petugas di sektor peternakan dan perikanan. Koordinasi antar sektor terkait situasi resistensi antibiotik di Indonesia masih terbatas. Pemerintah harus mengambil langkah-langkah yang lebih kuat untuk mengawasi implementasi kebijakan resistensi yang lebih baik.

Namun di tengah tantangan ini, masih ada harapan. Melalui kolaborasi lintas sektor, pendekatan yang bijaksana terhadap penggunaan antibiotik, investasi dalam penelitian untuk mengembangkan alternatif yang lebih aman, dan penegakan peraturan yang ketat, kita dapat mencapai solusi yang berkelanjutan. Pendidikan dan kesadaran masyarakat mengenai penggunaan yang tepat, pemantauan dan persepsian antibiotik yang bijaksana oleh dokter, serta inovasi medis dan pertanian yang mengurangi ketergantungan pada antibiotik merupakan faktor kunci dalam menjaga efektivitas antibiotik di masa depan.

Mengatasi resistensi antibiotik memerlukan upaya global. Mari kita bekerja sama untuk melindungi kesehatan ekosistem hewan, manusia, dan tumbuhan dengan memandang antibiotik sebagai sumber daya berharga

yang harus dilestarikan agar tetap efektif untuk generasi mendatang. Hanya dengan bertindak bersama kita dapat menjamin masa depan yang lebih sehat bagi kita semua. Mari kita maju dengan kebijaksanaan, kesadaran dan tindakan yang bertanggung jawab untuk mengatasi resistensi antibiotik.

# DAFTAR PUSTAKA

- Alibayov B, Baba-Moussa L, Sina H, Zdenkova K, Demnerova K. 2014. *Staphylococcus aureus* mobile genetic elements. *Mol Biol Rep.* 41:5005–5018. doi:10.1007/s11033-014-3367-3.
- Akindolire MA, Babalola OO, Ateba CN. 2015. Detection of Antibiotic Resistance *Staphylococcus aureus* from Milk: A Public Health Implication. *Int J Environ Res Public Health.* 12:10254–10275. doi:10.3390/ijerph120910254.
- Akkou M, Bouchiat C, Antri K, Bes M, Tristan A, Dauwalder O, Martins-Simoes, P, Rasigade JP, Etienne J, Vandenesch F, *et al.* 2018. New host shift from human to cows within *Staphylococcus aureus* involved in bovine mastitis and nasal carriage of animal's caretakers. *Vet Microbiol.* 223:173–180. doi:10.1016/j.vetmic.2018.08.003.
- Anderson DI, Hughes D. 2014. Microbial effects of sub-lethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbiol.* 12:465–478. doi:10.1038/nrmicro3270.
- Aslam B, Khurshid M, Arshad MI, Muzammil S, Rasool M, Yasmeen N, Shah T, Chaudhry TH, Rasool MH, Shahid A, *et al.* 2021. Antibiotic resistance: One health one world outlook. *Front Cell Infect Microbiol.* 11:1–20. doi:10.3389/fcimb.2021.771510.
- Aziz F, Lestari FB, Nuraidah S, Purwati E, Salasia SIO. 2016. Deteksi gen penyandi sifat resistansi metisilin, penisilin, dan tetrasiklin pada isolat *Staphylococcus aureus* asal susu mastitis subklinis sapi perah. *JSV.* 34(1):60–69.
- Bengtsson B, Greko C. 2014. Antibiotic resistance-consequences for animal health, welfare, and food production. *Ups J Med Sci.* 119(2):96–102. doi:10.3109/03009734.2014.901445.
- Biswas S, Raoult D, Rolain JM. 2008. A bioinformatic approach to understanding antibiotic resistance in intracellular bacteria through whole genome analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 32(3):207–220. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.03.017.
- Bitrus AA, Olabode MP, Abbas MA, Goni MD. 2018. *Staphylococcus aureus*: a review of antimicrobial resistance mechanisms. *Vet Sci Res Rev.* 4(2):43–54. doi:10.17582/journal.vsr/2018/4.2.43.54.

- BPS. 2023. Perkembangan pariwisata April 2023. <https://www.bps.go.id/id/pressrelease/2023/06/05/1978/peningkatan-kunjungan-wisatawan-mancanegara-pada-april-2023-yang-tumbuh-276-31-persen-dibandingkan-april-2022-dan-jumlah-penumpang-angkutan-laut-dalam-negeri-pada-april-2023-naik-24-75-persen.html>.
- Cafini F, Thi Le Thuy N, Román F, Prieto J, Dubrac S, Msadek T, Morikawa K. 2017. Methodology for the Study of Horizontal Gene Transfer in *Staphylococcus aureus*. *J Vis Exp*. 10(121):55087. doi:10.3791/55087.
- Caryl JA, O'Neill AJ. 2009. Complete nucleotide sequence of pG01, the prototype conjugative plasmid from the Staphylococci. *Plasmid*. 62(1):35–38. doi:10.1016/j.plasmid.2009.03.001.
- [CDC] Centers for Disease Control and Prevention. 2022. *One Health Basics*. [diakses 2022 February 27]. <https://www.cdc.gov/onehealth/basics/index.html>.
- Chairani RM. 2017. Profil resistansi *Staphylococcus aureus* asal susu sapi dari wilayah bogor terhadap antibiotik. [diakses 2020 Juni 29]. <https://repository.ipb.ac.id/bitstream/handle/123456789/89082/B17cr m.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Chen H, Wang X, Yin Y, Li S, Zhang Y, Wang Q, Wang H. 2019. Molecular characteristics of oxazolidinone resistance in enterococci from a multicenter study in China. *BMC Microbiol*. 19(1620):1–9. doi:10.1186/s12866-019-1537-0.
- Chique C, Cullinan J, Hooban B, Morris D. 2019. Mapping and Analysing Potential Sources and Transmission Routes of Antimicrobial Resistant Organisms in the Environment using Geographic Information Systems-An Exploratory Study. *Antibiotics (Basel)*. 8(1):1–16. doi:10.3390/antibiotics8010016.
- [CI] Compound Interest. 2014. *Different classes of antibiotics-an overview*. [diakses 2020 April 15]. <http://www.compoundchem.com/wp-content/uploads/2014/09/Classes-of-Antibiotics-Aug-15.pdf>.
- Da Silva Y, Ferrari R, Marin VA, Junior CAC. 2019. A global overview of  $\beta$ -lactam resistance genes in *Klebsiella pneumoniae*. *Open Infect Dis J*. 11(1):22–34. doi:10.2174/1874279301911010022.

- Dadgostar P. 2019. Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infect Drug Resist.* 12:3903–3910. doi:10.2147/IDR.S234610.
- Deng Y, Bao X, Ji Lili, Chen L, Liu J, Miao J, Chen D, Bian H, Li Y and Yu G. 2015. Resistance integron: class 1, 2 and 3 integrons. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 14(45):1–11. doi:10.1186/s12941-015-0100-6.
- Detha A, Wuri DA, Ramos F, Biru D, Meha MM, Lakapu A. 2021. Penggunaan antibiotik yang kurang tepat pada peternakan babi di kota Kupang NTT. *Jurnal Veteriner.* 22(2): 162-167.
- Efendi R. 2022. Kajian penggunaan antibiotik pada broiler sebagai dasar pengendalian resistensi antibiotik. Institut Pertanian Bogor.
- Effendi MH, Harijani N. 2017. Cases of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from raw milk in east java Indonesia. *Global Vet.* 19(1):500–503. doi:10.5829/idosi.gv.2017.500.503.
- Eliopoulos GM, Cosgrove SE, Carmeli Y. 2003. The Impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes. *Clin Infect Dis.* 36(11):1433–1437. doi:10.1086/375081.
- Etebu E, Ariekpar I. 2016. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *IJAMBR.* 4:90–101.
- Estrada A, Wright DL, Anderson AC. 2016. Antibacterial Antifolates: From Development through Resistance to the Next Generation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1;6(8):a028324. doi: 10.1101/cshperspect.a028324.
- Fujita AW, Werner K, Jacob JT, Tschopp R, Mamo G, Mihret A, Abdissa A, Kempker R, Rebolledo PA. 2022. Antimicrobial resistance through the lens of one health in Ethiopia: A review of the literature among humans, animals, and the environment. *Int J Infect Dis.* 119:120–129. doi:10.1016/j.ijid.2022.03.041.
- Gillings MR. 2014. Integrons: past, present, and future. *Microbiol Mol Biol Rev* 78(2):257–277. doi:10.1128/MMBR.00056-13.
- Goldstein BP. 2014. Resistance to rifampicin: a review. *J Antibiotics.* 67:625–630. doi:10.1038/ja.2014.107.
- Goossens H. 2009. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect.* Suppl 3:1–25. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02725.x.

- Graham DW, Bergeron G, Bourassa MW, Dickson J, Gomes F, Howe A, Kahn LH, Morley PS, Scott HM, Simjee S, *et al.* 2019. Complexities in understanding antimicrobial resistance across domesticated animal, human, and environmental systems. *Ann N Y Acad Sci.* 1441(1):17–30. doi:10.1111/nyas.14036.
- Haag AF, Fitzgerald JR, Penades JR. 2019. *Staphylococcus aureus* in animals. *Microbiol Spectrum.* 7(3):1–19. doi:10.1128/microbiolspec.gpp3-0060-2019.
- Habboush Y, Guzman N. 2023. Antibiotic Resistance. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513277>.
- Hawkey PM. 1998. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *BMJ.* 317:657–660. doi:10.1136/bmj.317.7159.657.
- Hynds PD, Misstear BD, Gill LW. 2012. Development of a microbial contamination susceptibility model for private domestic groundwater sources. *Water Resour Res.* 48(12): 1–13. doi:10.1029/2012WR012492.
- Indrawati A, Khoirani K, Setiyaningsih S, Affif U, Safika, Ningrum SG. 2021. Detection of Tetracycline Resistance Genes among *Escherichia coli* isolated from Layer and Broiler Breeders in West Java, Indonesia. *Trop Anim Sci J.* 44(3): 267-272. doi: 10.5398/tasj.2021.44.3.267.
- Iramiot JS, Kajumbula H, Bazira J, Kansime C, Asimwe BB. 2020. Antimicrobial resistance at the human–animal interface in the Pastoralist Communities of Kasese District, South Western Uganda. *Sci Rep.* 10:1–15. doi:10.1038/s41598-020-70517-w.
- Jutkina J, Rutgersson C, Flach CF, Larsson DJ. 2016. An assay for determining minimal concentration of antibiotics that drive horizontal transfer of resistance. *Sci Total Environ.* 548:131–138. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.01.044.
- Juwita S, Indrawati A, Damajanti R, Safika, Mayasari NLPI. 2022. Multiple antibiotic resistance and virulence factors of *Staphylococcus aureus* strains isolated from dairy farms in South Sulawesi, Indonesia. *Biodiversitas.* 23(2): 1015-1022.
- Khan F. 2018. Antibiotics classification and visual target sites for bacterial inhibition. *Adv Pharmacol Clin Trials.* 3(3):1–3.
- Khusnan, Kusmanto D, Slipranata M. 2016. Resistensi Antibiotik dan Deteksi Gen

Pengode Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolat Broiler di Wilayah Yogyakarta. *Jurnal Kedokteran Hewan*. 10(1): 13-18.

- Kirmusaoğlu, S., Gareayaghi, N., & S. Kocazeybek, B. 2019. Introductory Chapter: The Action Mechanisms of Antibiotics and Antibiotic Resistance. *IntechOpen*. doi: 10.5772/intechopen.85211.
- Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Laxminarayan. 2018. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci*. 115(15):E3463–E3470. doi:10.1073/pnas.1717295115.
- Kumar M, Sarma DK, Shubham S, Kumawat M, Verma V, Nina PB, Devraj JP, Kumar S, Singh B, Tiwari RR. 2021. Futuristic non-antibiotic therapies to combat antibiotic resistance: A review. *Front Microbiol*. 12:1–15. doi: 10.3389/fmicb.2021.609459.
- Lai CC, Chu CC, Cheng A, Huang YT, Hsueh PR. 2013. Correlation between antimicrobial consumption and incidence of health care associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2010. *J Microbiol Immunol Infect*. 48(4):431–436. doi:10.1016/j.jmii.2013.10.008.
- Levy SB. 1998. The Challenge of antibiotic resistance. *Sci Am*. 278(3) 46-53.
- Lindsay JA. 2010. Genomic variation and evolution of *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol*. 300(2-3):98–103. doi:10.1016/j.ijmm.2009.08.013.
- Li J, Shao B, Shen J, Wang S, Wu Y. 2013. Occurance of chloramphenicol resistance genes as environmental pollutants from swine feedlots. *Environ Sci Technol*. 47:2892–2897. doi:10.1021/es304616c.
- Liu G, Thomsen LE, Olsen JE. 2022. Antimicrobial-induced horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: a mini-review. *J Antimicrob Chemother*. 77(3):556–567. doi:10.1093/jac/dkab450.
- Lowy, F.D. 1998. *Staphylococcus aureus* infections. *N. Engl. J. Med.* (339); 520–532.
- Mackenzie JS, Jeggo M. 2019. The One Health Approach-Why Is It So Important?. *Trop Med Infect Dis*. 4(2):1–4. doi:10.3390/tropicalmed4020088.

- Madania, Suryadi AMA, Ramadhani FN, Makkulawu A, Papeo DRP. 2022. Tingkat pengetahuan masyarakat terhadap Tindakan penggunaan antibiotik tanpa resep dokter. *JSSCR*. 4(3): 717-725.
- Malachowa N, Deleo FR. 2010. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. *Cell Mol Life Sci*. 67:3057–3071. doi:10.1007/s00018-010-0389-4.
- Marshall BM, Levy SB. 2011. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clin Microbiol Rev*. 24(4):718–733. doi:10.1128/CMR.00002-11.
- McEwen SA, Collignon PJ. 2018. Antimicrobial resistance: a one health perspective. *Microbiol Spectr*. 6(2):1–26. doi:10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017.
- McMillan EA, Gupta SK, Williams LE, Jové T, Hiott LM, Woodley TA, Barrett JB, Jackson CR, Wasilenko JL, Simmons M, *et al*. 2019. Antimicrobial resistance genes, cassettes, and plasmids present in *Salmonella enterica* associated with United States food animals. *Front Microbiol*. 10(832):1–18. doi:10.3389/fmicb.2019.00832.
- Modi SR, Collins JJ, Relman A. 2014. Antibiotics and the gut microbiota. *The Journal of Clinical Investigation*. 124(10): 4212-4218. doi:10.1172/JCI72333.
- Montealegre MC, Roy S, Böni F, Hossain MI, Navab-Daneshmand T, Caduff L, Faruque ASG, Islam MA, Julian TR. 2018. Risk Factors for Detection, Survival, and Growth of Antibiotic-Resistant and Pathogenic *Escherichia coli* in Household Soils in Rural Bangladesh. *Appl Environ Microbiol*. 84(24):e01978–18. doi:10.1128/AEM.01978-18.
- Morikawa K, Takemura AJ, Inose Y, Tsai M, Thi LTN, Ohta T, Msadek T. 2012. Expression of a cryptic secondary sigma factor gene unveils natural competence for DNA Transformation in *Staphylococcus aureus*. *PLoS Pathogens*. 8(1):1–20. doi:10.1371/journal.ppat.1003003.
- Munita JM, Arias CA. 2016. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol spectr*. 4(2):1–37. doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
- Neu HC, Gootz TD. 1996. Antimicrobial chemotherapy. [Internet]. [diunduh 2020 Mei 5]. Tersedia pada <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7986/>.
- Nurtami, El Auerkari. 2001. Mekanisme inhibisi sintesis protein dan dasar molekuler resistansi antibiotik. *JKGUI*. 9(1):25–28.

- Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. 2018. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. 31(4): 1-61.
- Prasetyo R. 2014. Pemanfaatan berbagai sumber pupuk kandang sebagai sumber N dalam budidaya cabai merah (*Capsicum annum* L) di tanah berpasir. *Planta Trop J Agro Sci*. 2(2):125–132. doi:10.18196/pt.2014.032.125-132.
- Purwanto E, Marmansari D, Sari DK, Hatta M. 2019. Antibiotic resistance of *E. Coli* Isolated from Broiler Chick's Cecum in Makassar City. *J Indonesian Vet Research*. 3(2): 56-60.
- Richardson EJ, Bacigalupe R, Harrison EM, Weinert LA, Lycett S, Vrieling M, Robb K, Hoskisson PA, Holden MTG, Feil EJ, *et al.* 2018. Gene exchange drives the ecological success of a multi-host bacterial pathogen. *Nat Ecol Evol*. 2(9):1468–1478. doi:10.1038/s41559-018-0617-0.
- Roberts MC. 2005. Update on acquired tetracycline resistance genes. *FEMS Microbiol Lett*. 145:195–203. doi:10.1016/j.femsle.2005.02.034.
- Robinson TP, Bu DP, Carrique-Mas J, Fèvre EM, Gilbert M, Grace D, Hay SI, Jiwakanon J, Kakkar M, Kariuki S, *et al.* 2016. Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 110(7):377–80. doi:10.1093/trstmh/trw048.
- Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, *et al.* 2014. Acquisition of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae by healthy travellers to India, France, February 2012 to March 2013. *Eurosurveillance*. 19(14):20768. doi:10.2807/1560-7917.ES2014.19.14.20768.
- Sapkota AR, Lefferts LY, McKenzie S, Walker P. 2007. What do we feed to food-production animals? a review of animal feed ingredients and their potential impacts on human health. *Environ Health Perspect*. 115(5):663–670. doi:10.1289/ehp.9760.
- Schmidt T, Kock MM, Ehlers MM. 2017. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis and close human contacts in South African dairy herds: genetic diversity and inter-species host transmission. *Front Microbiol*. 8:1–15. doi:10.3389/fmicb.2017.00511.

- Siahaan S, Herman MJ, Fitri N. 2022. Antimicrobial Resistance Situation in Indonesia: A Challenge of Multisector and Global Coordination. *J Trop Med*. doi: 10.1155/2022/2783300.
- Smith TC. 2015. Livestock-associated *Staphylococcus aureus*: The United States Experience. *Plos. Pathog*. 11(2):1–8. doi:10.1371/journal.ppat.1004564.
- Sun D, Jeannot K, Xiao Y, Knapp CW. 2019. Editorial: Horizontal gene transfer mediated bacterial antibiotic resistance. *Front Microbiol*. 10(1933):1–3. doi:10.3389/fmicb.2019.01933.
- Sun D. 2018. Pull in and push out: Mechanisms of horizontal gene transfer in bacteria. *Front Microbiol*. 9 (2154):1–8. doi: 10.3389/fmicb.2018.02154.
- Suryono, Dewi WS, Sumarno. 2014. Pemanfaatan limbah peternakan dalam konsep pertanian terpadu guna mewujudkan pertanian yang berkelanjutan. *J Ilmu-Ilmu Pertanian*. 29(2): 96–100.
- Ter Kuile BH, Kraupner N, Brul S. 2016. The risk of low concentrations of antibiotics in agriculture for resistance in human health care. *FEMS Microbiol Lett*. 363(19):1–7. doi:10.1093/femsle/fnw210.
- Tiseo K, Huber L, Gilbert M, Robinson TP, Van Boeckel TP. 2020. Global Trends in Antimicrobial Use in Food Animals from 2017 to 2030. *Antibiotics (Basel)*. 9(12): 1–14. doi:10.3390/antibiotics9120918.
- Tóth AG, Csabai I, Krikó E, Tozser D, Maroti G, Patai AV, Makrai L, Szita G, Solymosi N. 2020. Antimicrobial resistance genes in raw milk for human consumption. *Sci Rep*. 10(7464):1–7. doi:10.1038/s41598-020-63675-4.
- Tyasningsih W, Effendi MH, Budiarto B, Syahputra IR. 2019. Antibiotic resistance to *Staphylococcus aureus* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from dairy farms in Surabaya, Indonesia. *Indian Vet J*. 96(11):27–31.
- Udikovic-Kolic N, Wichmann F, Broderick NA, Handelsman J. 2014. Bloom of resident antibiotic-resistant bacteria in soil following manure fertilization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 111(42):15202–15207. doi:10.1073/pnas.1409836111.
- Van Hoek AHAM, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts AP, Aarts HJM. 2011. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Front Microbiol*. 2(203):1–27. doi:10.3389/fmicb.2011.00203.

- Velazquez-Meza ME, Galarde-Lopez M, Carrillo-Quiroz B, Alpuche-Aranda CM. 2022. Antimicrobial resistance: One health approach. *Vet World*. 15(3):743–749. doi:10.14202/vetworld.2022.743-749.
- Ventola CL. 2015. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *40(4):277-83*.
- Wang N, Yang X, Jiao S, Zhang J, Ye B, Gao S. 2014. Sulfonamide-resistant bacteria and their resistance genes in soils fertilized with manures from Jiangsu province, southeastern China. *Plos one*. 9(11):1–11. doi:10.1371/journal.pone.0112626.
- Wegener HC, Aarestrup FM, Gerner-Smidt P, Bager F. 1999. Transfer of antibiotic resistant bacteria from animals to man. *Acta Vet Scand Suppl*. 92:51–7.
- [WHO] World Health Organization. 2015. *Global action plan on antimicrobial resistance*. [diakses 2022 April 22]. [https://www.amcra.be/swfiles/files/WHO%20actieplan\\_90.pdf](https://www.amcra.be/swfiles/files/WHO%20actieplan_90.pdf).
- Wibawati PA, Hartadi EB, Kartikasari AM, Wardhana DK, Abdramanov A. 2023. Prevalence and Profile of Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Isolated from Broiler meat in East Java, Indonesia. *Int J One Health*. 9(1): 27-31. doi: 10.14202/IJOH.2023.27-31.
- Xu J, Shi C, Song M, Xu X, Yang P, Paoli G, Shi X. 2014. Phenotypic and genotypic antimicrobial resistance traits of foodborne *Staphylococcus aureus* isolates from shanghai. *J Food Sci*. 79(4):M635–M642. doi:10.1111/1750-3841.12405.
- Zhu YG, Johnson TA, Su JQ, Tiedje JM. 2013. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. *PNAS*. 110(9):3435–3440. doi:10.1073/pnas.1222743110.
- Zhu X, Li P, Qian C, Liu H, Lin H, Zhang X, Li Q, Lu J, Lin X, Xu T, et al. 2020. Prevalence of aminoglycoside resistance genes and molecular characterization of a novel gene, aac(3)-IIg, among clinical isolates of the enterobacter cloacae complex from a Chinese teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 64(9):e00852–20. doi:10.1128/AAC.00852-20.

# PROFIL PENULIS



**Dr. drh. Sartika Juwita, M.Kes.** dilahirkan di kota Tuban pada bulan April 1984 sebagai anak ke tiga dari tiga bersaudara dari pasangan bapak Mukti Utomo dan ibu Djunari. Pendidikan sarjana ditempuh di Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, dan lulus pada tahun 2007. Penulis melanjutkan Pendidikan profesi dokter hewan pada Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga dan lulus pada tahun 2008. Pada tahun 2011 penulis diterima sebagai mahasiswa program magister (S-2) di Program Studi Ilmu Biomedik pada Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin dan menamatkannya pada tahun 2013. Kesempatan untuk melanjutkan ke program doktor pada program studi Kesehatan Masyarakat Veteriner Sekolah Pascasarjana IPB diperoleh pada tahun 2019 dengan beasiswa pendidikan pascasarjana yang diperoleh dari Badan Penyuluhan dan Pengembangan Sumber Daya Manusia Pertanian (BPPSDMP) Kementerian Pertanian RI dan berhasil menamatkannya pada tahun 2022.

Penulis bekerja sebagai ASN di Politeknik Pembangunan Pertanian (Polbangtan) Gowa sejak tahun 2009 dan pada tahun 2014 aktif sebagai

dosen di Jurusan Peternakan Polbangtan Gowa Provinsi Sulawesi Selatan. Penghargaan yang pernah penulis peroleh sebagai dosen berprestasi tingkat nasional lingkup Kementerian Pertanian Pada Tahun 2019. Pada Tahun 2022 penulis mendapatkan penghargaan sebagai wisudawan terbaik tingkat Universitas di IPB University.

Buku ini merupakan buku pertama yang penulis terbitkan. Penulis telah mempublikasikan beberapa karya ilmiah pada jurnal nasional terakreditasi dan pada jurnal internasional bereputasi. Judul karya ilmiah tersebut antara lain: "*Multiple antibiotic resistance and virulence factors of Staphylococcus aureus strain isolated from dairy farms in South Sulawesi, Indonesia*" telah terbit pada jurnal Biodiversitas (Scopus Q3 dan SINTA 1) volume 23 nomor 2 halaman 1015–1022 tahun 2022. "*Genetic relationship of Staphylococcus aureus isolated from human, animal, environment, and dangke product in dairy farms of South Sulawesi Province, Indonesia*" telah terbit pada *Veterinary World Journal* (Scopus Q1) volume 15 nomor 3 halaman 558–564 tahun 2022. "Deteksi Kebuntingan Ternak Sapi: Aplikasi *Test Strip Dairy Cow Pregnancy Colloidal Gold Test Strip*" telah terbit pada Jurnal Sain Veteriner (SINTA 2) volume 39 nomor 3 halaman 287-292 tahun 2021. "*Identification of Anthrax in Endemic Areas in South Sulawesi Province*" telah terbit pada Jurnal Riset Veteriner Indonesia (SINTA 4) volume 2 nomor 2 halaman 50-55 tahun 2018.

BISAKAH INDONESIA BEBAS DARI RESISTENSI

# ANTIBIOTIK?

Saat ini kita menghadapi ancaman resistensi antibiotik yang mengkhawatirkan di bidang medis. Fenomena ini telah menjadi masalah serius bagi komunitas medis dan tantangan besar yang patut diabaikan. Buku ini menyajikan berbagai penelitian, analisis, dan gagasan dari para ahli, ilmuwan, dan profesional medis yang berdedikasi untuk memahami dan mengatasi masalah ini. Resistensi antibiotik tidak mengenal batas. Indonesia, salah satu negara dengan pertumbuhan tercepat di sektor medis dan layanan kesehatan, jelas merasakan dampaknya. Dalam hal ini, buku ini tidak hanya merangkum pemahaman kita tentang resistensi antibiotik, namun juga menawarkan solusi yang layak dan menyoroti peran penting masyarakat, pemerintah, dan sektor kesehatan dalam memerangi masalah ini.

Penulisan buku ini bertujuan untuk berbagi pemikiran, pengetahuan, dan wawasan mendalam mereka dengan harapan kita semua dapat lebih memahami sifat resistensi antibiotik. Buku ini tidak hanya menjadi sumber ilmu pengetahuan, tetapi juga ajakan untuk bertindak. Kami berharap dengan memahami sifat resistensi antibiotik dan mengatasinya bersama-sama, kita dapat membangun masa depan yang lebih sehat dan berkelanjutan bagi Indonesia dan dunia.



ISBN 978-623-5275-64-2

