

TINJAUAN ILMIAH ANTIBIOTIK DAN MEKANISME RESISTANSI ANTIMIKROB PADA BAKTERI

Muhammad Zahid¹⁾ dan Isnindar²⁾

¹⁾Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan, Gunungsindur-Bogor, 16340

²⁾Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak-Kalimantan Barat, 78124

Email:zahid.achmad@gmail.com¹⁾ dan isnindar@yahoo.com²⁾

ABSTRAK

Di era belum ditemukannya antibiotik, infeksi ringan mungkin dapat menyebabkan kematian. Sejak diperkenalkannya antibiotik pertama yaitu *arsphenamine* (salvarsan) pada tahun 1909 oleh Paul Ehrlich dan Sahachirō Hata, diikuti dengan penemuan beberapa antibiotik lainnya, infeksi berat sekalipun dapat diobati. Akan tetapi, saat ini adanya tren peningkatan resistansi antimikrob di hampir semua bakteri patogen menyebabkan infeksi bakteri mungkin tidak dapat diobati, dan kita kembali seperti saat pra-antibiotik. Pada tinjauan ilmiah ini akan dibahas jenis dan mekanisme kerja antimikrob, untuk selanjutnya disebut antibiotik, terhadap bakteri dan mengapa antibiotik sangat penting dalam pengobatan. Lebih jauh lagi tulisan ini menjelaskan mekanisme resistansi antibiotik, bagaimana bakteri menjadi kebal terhadap antibiotik, mekanisme mutasi kromosomal dan rekombinasi, serta elemen-elemen genetik seperti plasmid dan transposon yang berperan penting menyebabkan bakteri menjadi resistan terhadap antibiotik.

Kata kunci: antimikrob, antibiotik, resistansi, mutasi

ABSTRACT

In an era where antibiotics were not yet invented, a minor infection may lead to death. Since Paul Ehrlich dan Sahachirō Hata's introduction of the first antibiotic, arsphenamine (salvarsan) in 1909, followed by the discovery of several other antibiotics, even severe infections can treated. However, there is currently an increasing trend of antimicrobial resistance in almost all bacterial pathogens making bacterial infections possibly untreatable, returning to where antibiotics were not yet discovered. This scientific review will discuss the types and action mechanisms of antimicrobials, especially antibiotics, against bacteria and why antibiotics are extremely important in medicine. Furthermore, this paper explains the mechanism of antimicrobial resistance, how bacteria become resistant to antimicrobials, the mechanism of chromosomal mutation and recombination, and genetic elements such as plasmids and transposons which play an important role in causing bacteria to become resistant to antibiotics.

Key words: antimicrobial, antibiotic, resistance, mutation

Daftar Isi:

Abstrak/Abstract

I. Latar Belakang

II. Pengertian dan Jenis Antimikrob

III. Antibiotik

IV. Mekanisme Kerja Antimikrob

V. Mekanisme Resistansi Antimikrob

VI. Mutasi kromosomal dan rekombinasi

VII. Mekanisme Pengaturan Resistansi Antibiotik

VIII. Kesimpulan

I. Latar Belakang

Infeksi bakteri selalu menjadi masalah utama yang menyebabkan masalah kesehatan pada manusia. Antara lain, infeksi oleh bakteri patogen seperti tuberkulosis (TBC) yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, gonore yang disebabkan oleh *Neisseria gonorrhoeae*, dan batuk rejan yang disebabkan oleh *Bordetella pertussis*. Pada era pra-antibiotik, luka kecil yang terinfeksi oleh bakteri seperti *Staphylococcus aureus* dapat dengan mudah berubah menjadi infeksi aliran darah (sepsis) yang mengancam jiwa. Hanya sebagian kecil pasien yang didiagnosis dengan sepsis (<20%) akan bertahan. Sejak antibiotik diperkenalkan, infeksi bakteri menjadi mudah diobati ⁽¹⁷⁾. Namun, tren resistansi antibiotik saat ini di sebagian besar semua patogen bakteri telah meningkatkan untuk kembali ke situasi bahwa infeksi bakteri tidak dapat diobati ⁽¹⁰⁾.

Adanya antibiotik, populasi bakteri resistan minor memiliki keuntungan pertumbuhan selektif dan berkembang biak, sementara bakteri yang tidak resistan mati. Penggunaan yang tidak tepat atau penyalahgunaan antibiotik dapat menyebabkan amplifikasi selektif populasi resistan dan dianggap sebagai salah satu alasan utama untuk munculnya patogen bakteri resistan obat. Menurut laporan dari *Center for Disease Control* (CDC) USA, sekitar 50% dari resep antibiotik dianggap tidak perlu ⁽⁶⁾. Penggunaan antibiotik lebih tinggi di antara pasien rawat inap dengan sekitar 33% dari semua pasien di Eropa menerima setidaknya satu agen antimikroba ⁽¹³⁾. Hubungan erat antara penggunaan antibiotik dan tingkat resistansi diilustrasikan oleh pengurangan tingkat resistansi yang dicapai karena pengurangan antibiotik secara keseluruhan di Eropa ⁽²¹⁾. Faktor lain yang menyebabkan penyebaran resistansi cepat adalah transmisi dari manusia ke manusia. Ini ditunjukkan oleh penyebaran cepat klon *Methicilin Resistance Staphylococcus aureus* (MRSA) di rumah sakit dan masyarakat di seluruh dunia ⁽³⁾. Sebuah studi sekuensing genom

seluruh MRSA baru-baru ini dari berbagai daerah di Inggris mengidentifikasi beberapa kluster transmisi dari klon MRSA dominan dalam komunitas dan rumah sakit ⁽⁸⁾.

Selain penggunaan antibiotik pada manusia, antibiotik juga digunakan pada hewan, terutama pada ternak. Diyakini bahwa penggunaan antibiotik pada ternak sebagai pemacu pertumbuhan dan untuk pencegahan infeksi mendorong seleksi populasi bakteri yang resistan pada hewan ⁽¹⁸⁾. Ternak diduga sebagai *reservoir* potensial untuk bakteri yang resistan terhadap obat yang menginfeksi manusia, yang mungkin melibatkan transfer *strain* yang resistan terhadap obat atau gen resistansi melalui elemen genetik bergerak seperti plasmid. Penelitian genomik *One Health* menjelaskan bahwa transmisi bakteri yang resistan terhadap obat-obatan dapat terjadi antara hewan dan manusia. Namun, sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa *E. coli* yang menyebabkan infeksi aliran darah pada pasien di Inggris tidak diperoleh dari ternak dan tidak ditransmisikan oleh plasmid antara hewan dan manusia ^(5, 22). Disamping itu, dalam beberapa kasus, ditemukan gen di lingkungan yang resistan terhadap logam berat yang dibawa oleh plasmid. Oleh karena itu, kontaminasi logam berat pada tanah atau penggunaannya dalam peternakan juga menyebabkan pemilihan sel bakteri yang resistan. Ini disebabkan logam berat juga digunakan dalam pertanian sebagai fungisida atau bakterisida dan dapat mengarah pada pengayaan selektif populasi resistan ^(1, 9, 25).

II. Pengertian dan Jenis Antimikrob

Antimikrob adalah zat atau bahan yang mampu membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme (misalnya: bakteri, jamur, parasit, dan virus). Pada makalah kali ini untuk selanjutnya yang dibahas adalah antimikrob yang mampu membunuh bakteri khususnya antibiotik. Ada tiga jenis antimikrob yang bekerja melawan bakteri, yaitu:

1. Antiseptik (misalnya digunakan untuk membersihkan luka agar mencegah infeksi).
2. Desinfektan (misalnya digunakan untuk membersihkan sebuah permukaan dari mikroorganisme).
3. Antibiotik yaitu senyawa atau zat yang dapat membunuh atau mencegah pertumbuhan bakteri dan digunakan secara internal sebagai obat atau digunakan secara topikal (misalnya pada kulit atau mata).

III. Antibiotik

Selama ribuan tahun manusia telah menggunakan berbagai zat untuk mencegah atau mengobati infeksi termasuk tanaman, jamur roti, dan madu. Pada akhir abad ke-19, para ilmuwan menemukan bahwa sel-sel bakteri dapat diwarnai oleh pewarna kimia. Ini mendorong para ilmuwan untuk mulai mencari senyawa yang akan membunuh bakteri patogen.

Antibiotik pertama yang ditemukan adalah *arsphenamine* (salvarsan), yang ditemukan pada tahun 1909 oleh Paul Ehrlich dan Sahachirō Hata. Ini adalah pengobatan efektif pertama untuk infeksi menular seksual sifilis yang disebabkan oleh *Treponema pallidum*. Selanjutnya pada tahun 1932 dengan penemuan prontosil oleh tim yang dipimpin oleh Gerhard Domagk, yang secara sistematis menguji pewarna kimia untuk kemampuan mereka membunuh bakteri ⁽¹⁸⁾. Prontosil adalah antibiotik sulfonamid, yang efektif melawan sejumlah bakteri patogen yang berbeda dan masih digunakan sampai sekarang. Baik *arsphenamine* dan prontosil merupakan antibiotik sintesis.

Pada tahun 1928 Alexander Fleming menemukan bahwa jamur yang disebut *Penicillium chrysogenum* menghasilkan senyawa yang dapat membunuh bakteri patogen *S. aureus*. Ini merupakan antibiotik pertama yang berasal dari organisme hidup. Fleming menamakan senyawa itu "penisilin" dan menemukan bahwa pada konsentrasi yang sangat rendah penisilin dapat membunuh sejumlah bakteri patogen. Meskipun Fleming membuat penemuan awal penisilin, akan tetapi dia tidak dapat melanjutkan penelitiannya lebih jauh ⁽¹⁰⁾.

Penelitian penisilin dimulai kembali pada tahun 1940, Howard Flory mengumpulkan tim peneliti termasuk Ernst Chain, Norman Heatley, Edward Abraham, dan lainnya guna meneliti penisilin di Universitas Oxford. Mereka menemukan metode untuk mengekstrak penisilin dalam konsentrasi yang cukup tinggi untuk menguji efektivitas penisilin terhadap infeksi sebenarnya. Penisilin menunjukkan aktivitas yang sangat baik terhadap infeksi bakteri pada tikus. Mereka kemudian melanjutkan untuk melakukan uji klinis pertama pada pasien manusia dan percobaan klinis ini berhasil. Selanjutnya, para peneliti dan perusahaan farmasi di Amerika Serikat mengembangkan metode untuk memungkinkan produksi skala industri dari penisilin untuk penggunaan klinis secara luas. Mengikuti kesuksesan penisilin, para peneliti mulai mencari jamur dan bakteri lain yang menghasilkan antibiotik. Pada tahun 1950-an hingga 1970-an berbagai jenis antibiotik baru ditemukan dan digunakan secara klinis, akan tetapi, pada tahun 1990-an penemuan antibiotik terhenti.

IV. Mekanisme Kerja Antibiotik

Mekanisme kerja antibiotik secara garis besar adalah dengan cara membunuh bakteri yang dikenal dengan bakterisida atau dengan mencegah berkembangnya bakteri atau disebut bakteriostatik. Secara umum, antibiotik bekerja dengan merusak bagian-bagian penting dari struktur sel bakteri atau dengan mencegah fungsi seluler esensial terjadi. Target antibiotik secara luas, terdiri dari: (1) dinding dan membran sel bakteri, (2) sintesis *deoxyribo nucleic acid* (DNA), dan (3) produksi protein.

1. Antibiotik yang bekerja pada dinding dan membran sel bakteri

Penisilin adalah antibiotik spektrum luas pertama yang ditemukan dan merupakan golongan antibiotik beta-laktam (β -laktam). Antibiotik β -laktam disebut demikian karena golongan ini memiliki struktur kimia yang sama yaitu cincin β -laktam. Keluarga β -laktam termasuk penisilin, sefalosporin dan karbapenem, merupakan beberapa antibiotik yang paling penting secara klinis ^(4, 10, 17).

Antibiotik β -laktam membunuh bakteri dengan mengikat enzim bakteri yang disebut penisilin pengikat protein (*Penicillin Binding Protein*, PBP). PBP ini berfungsi mengikat bagian-bagian lapisan peptidoglikan dinding sel bakteri. Terikatnya PBP oleh antibiotik β -laktam akan menyebabkan terhentinya kerja PBP untuk membangun atau memperbaiki dinding sel bakteri yang mengakibatkan sel-sel bakteri pecah dan mati. Keluarga antibiotik glikopeptida yang mencakup vankomisin (antibiotik penting yang digunakan untuk mengobati infeksi yang resistan terhadap β -laktam) juga mencegah pembentukan dinding sel dengan menghambat sintesis peptidoglikan ^(30, 32).

Antibiotik golongan lipopeptida seperti daptomisin bekerja merusak membran sel dengan cara memasukkan dirinya ke dalam membran sel dan menginduksi depolarisasi membran. Antibiotik polimiksin misalnya kolistin, bekerja dengan cara berikatan dengan membran luar yang menyebabkan kerusakan pada membran sel ⁽²⁾.

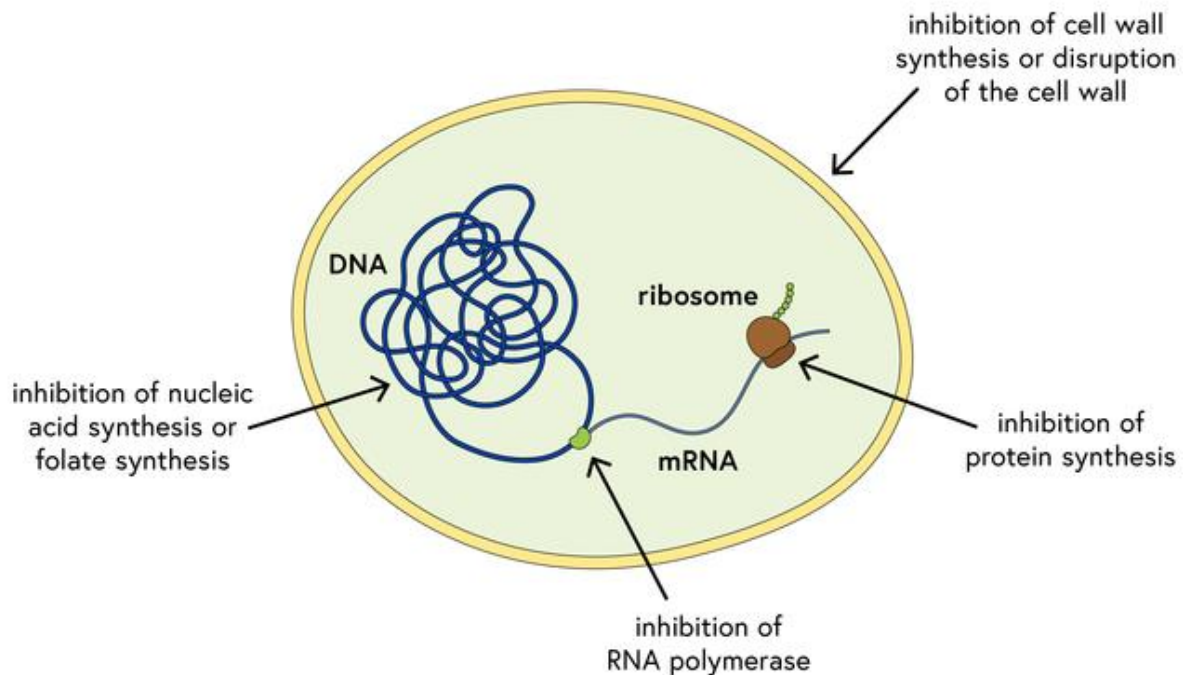
2. Sintesis DNA

Ada beberapa antibiotik yang mencegah sintesis DNA, dengan menghambat transkripsi dan replikasi DNA melalui mekanisme yang berbeda. Antibiotik tersebut antara lain adalah kelompok sulfonamid, kuinolon, fluorokuinolon, aktinomisin D, linkomisin, metronidazol, dan rifampisin. Sebagai contohnya golongan sulfonamid (antibiotik sintetis pertama), yaitu trimetoprim dan sulfametoksazol, dimana kedua antibiotik ini bekerja saling menguatkan (efek potensiasi) dengan menghambat aktivitas enzim yang terlibat dalam sintesis asam folat. Tanpa asam folat, bakteri tidak dapat mensintesis basis DNA (*adenine, thymine, cytosine, guanine*). Kelompok kuinolon dan fluorokuinolon (kuinolon yang mengandung atom fluor) bekerja dengan mengikat enzim yang dikenal sebagai topoisomerase. Enzim topoisomerase terlibat dalam penggumpalan DNA untuk membentuk bentuk heliks ganda. Terikatnya enzim topoisomerase oleh fluorokuinolon menyebabkan replikasi DNA terhenti, sehingga sel bakteri tidak dapat bereplikasi ^(31, 34, 35).

3. Produksi Protein

Rifampisin (antibiotik penting untuk pengobatan tuberkulosis) bekerja dengan mengikat RNA polimerase, enzim yang menyalin DNA ke dalam RNA. RNA kemudian digunakan sebagai *template* untuk mensintesis protein dalam ribosom. Dengan memblokir RNA polimerase, rifampisin menghentikan bakteri yang menghasilkan protein yang penting

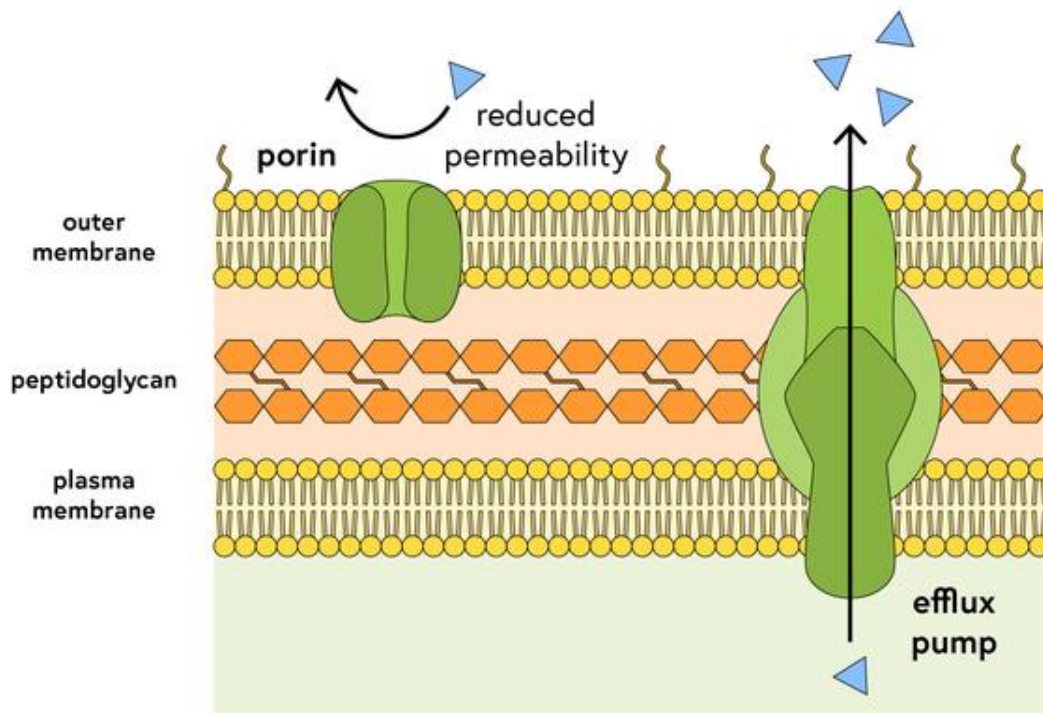
bagi kehidupan. Banyak keluarga antibiotik termasuk aminoglikosida, tetrasiklin, makrolida, fenikol, dan linkosamid bekerja dengan mengikat bagian ribosom bakteri yang menghalangi aktivitasnya. Ribosom adalah mesin yang membaca *template* RNA dan mensintesis protein (dikenal sebagai translasi) dengan menghubungkan asam amino yang berbeda. Antibiotik lain seperti mupirosin dan asam fusidik bekerja dengan mengganggu enzim bakteri lain yang bekerja dengan ribosom selama penerjemahan.



Gambar 1 Mekanisme Kerja Antibiotik ⁽²⁾

V. Mekanisme Resistansi Antibiotik

Ketika suatu bakteri secara alami resistan terhadap antibiotik atau keluarga antibiotik tertentu, tanpa perlu mutasi atau mendapatkan gen lebih lanjut, mekanisme resistansi ini dikenal dengan resistansi intrinsik. Ini berarti bahwa antibiotik tersebut tidak dapat atau tidak tepat digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh spesies bakteri itu ⁽¹³⁾. Contoh resistansi intrinsik adalah resistansi *Pseudomonas aeruginosa* (penyebab umum infeksi paru-paru pada penderita fibrosis kistik) terhadap sebagian besar antibiotik β -laktam. Gambar 2. menunjukkan mekanisme resistansi intrinsik yang berbeda, termasuk penurunan permeabilitas membran luar, pengecualian selektif (*selective exclusion*) melalui porins dan pompa eflux (*efflux pumps*) yang secara aktif memompa antibiotik keluar dari sel.



Gambar 2 Berbagai mekanisme resistansi intrinsik, termasuk penurunan permeabilitas membran luar, pengecualian selektif melalui porins dan pompa efluks ⁽²⁾

Ada dua mekanisme utama dimana bakteri memediasi resistansi intrinsik, yaitu perbedaan permeabilitas dan akses membran dan memompa keluar (*pumping out*). Perbedaan permeabilitas dan akses membran berkenaan dengan struktur dinding bakteri. Bakteri diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu gram-positif dan gram-negatif. Secara ringkas perbedaan struktural utama adalah bakteri gram positif memiliki lapisan peptidoglikan yang tebal, sedangkan bakteri Gram-negatif memiliki lapisan peptidoglikan yang tipis dan membran luar ekstra yang mengandung lipopolisakarida. Perbedaan dalam struktur dinding sel ini berarti bakteri Gram-negatif resistan terhadap vankomisin (antibiotik glikopeptida) karena membran luarnya mencegah molekul besar seperti vankomisin memasuki sel. Bakteri Gram-negatif dan beberapa bakteri Gram-positif juga memiliki struktur yang disebut porins, yang bertindak sebagai pori dimana molekul termasuk nutrisi dapat melewati membran ke dalam sel. Pada beberapa bakteri yang secara intrinsik resistan, sifat kimia ataupun ukuran porinnya akan menentukan sifat resistan terhadap antibiotik tertentu. Jumlah porin yang dinyatakan (misal jumlah yang lebih sedikit) di dalam membran berkontribusi terhadap resistansi intrinsik.

Mekanisme lain dari resistansi intrinsik pada bakteri Gram-negatif adalah karena adanya pompa efluks (*efflux pumps*). Pompa ini memompa antibiotik keluar dari sel sehingga mencegah mereka mencapai konsentrasi yang mematikan. Pompa efluks sering bekerja bersama dengan penurunan permeabilitas membran sel untuk memediasi resistansi intrinsik. Beberapa dari pompa efluks ini diklasifikasikan sebagai pompa efluks terhadap

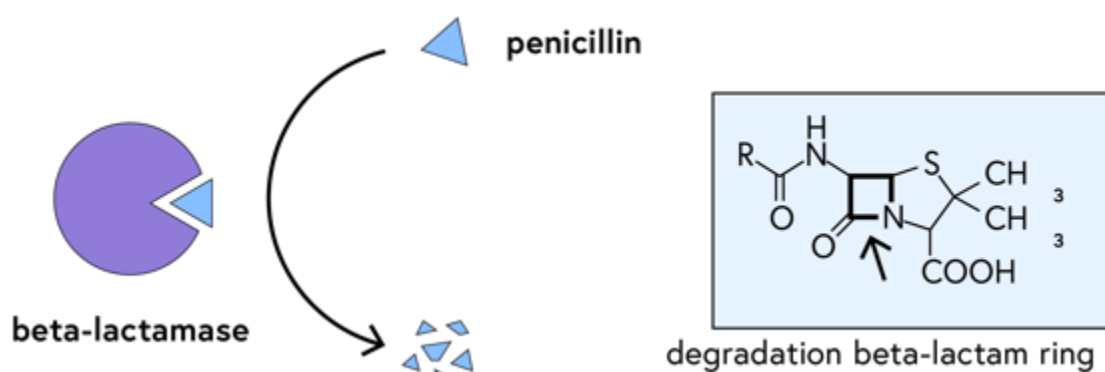
banyak obat (*multidrug-efflux pumps*) karena mereka memberikan resistansi terhadap sejumlah kelas antibiotik yang berbeda. Contoh hal adalah sistem efluks MexAB-OprM pada *P. aeruginosa* yang memediasi intrinsik dengan mengurangi kerentanan/sensitifitas terhadap fluorokuinolon, tetrasiklin, phenikol, makrolida dan β -laktam⁽³¹⁾.

Selain mekanisme resistansi intrinsik, mekanisme resistansi pada bakteri ada juga yang bersifat *acquired*. Bakteri dapat bertukar atau memperoleh DNA menggunakan rekombinasi yang dimediasi oleh mekanisme yang meliputi transduksi (transfer DNA dari satu sel ke sel lainnya oleh bakteriofag), transformasi (penyerapan DNA eksogen dari lingkungan sekitarnya), konjugasi (transfer DNA dari satu bakteri ke bakteri lain melalui kontak sel ke sel), transposisi (transfer DNA oleh transposon, biasanya ditemukan terintegrasi dalam kromosom inang dan mengandung gen yang memungkinkan mereka untuk berintegrasi dan memotong (transposisi) dari kromosom)⁽¹²⁾. Dalam beberapa kasus, bakteri dapat memperoleh beberapa mekanisme resistansi terhadap antibiotik yang sama, dan pada bakteri yang resistan terhadap beberapa jenis obat, mereka memperoleh resistansi terhadap beberapa kelas antibiotik.

Mekanisme resistansi dapat terjadi dalam beberapa proses sebagai berikut: (1) inaktivasi dan modifikasi antibiotik, (2) Modifikasi situs/tempat target antibiotik, (3) Produksi berlebih dari target, (4) Penggantian situs/tempat target, dan (5) Efluks dan mengurangi permeabilitas. Berikut penjelasan masing-masing mekanisme resistansi tersebut.

1. Inaktivasi dan modifikasi antibiotik

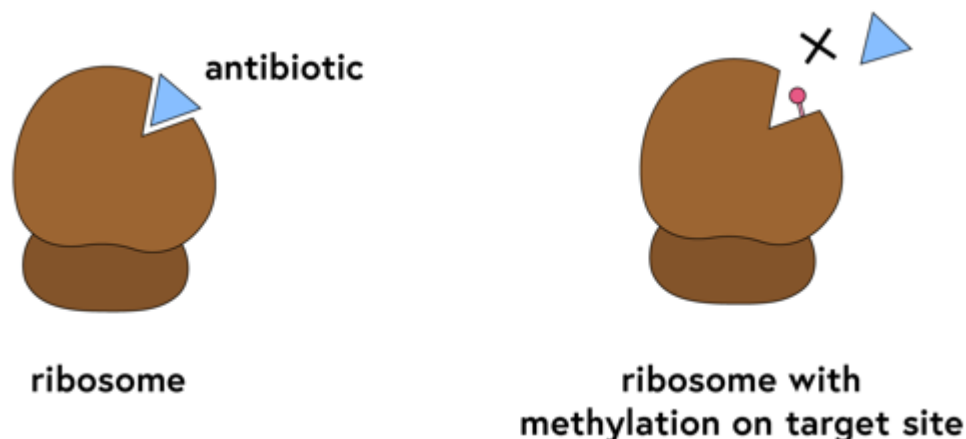
Inaktivasi oleh enzim adalah salah satu mekanisme resistansi yang ditemukan terhadap penisilin (antibiotik β -laktam). Strain dari *S. aureus* yang resistan terhadap penisilin ditemukan telah memperoleh enzim yang dikenal sebagai β -laktamase (awalnya dikenal sebagai penisilinase). Enzim β -laktamase menargetkan bagian dari antibiotik β -laktam yang dikenal sebagai cincin β -laktam, ini ditemukan pada semua antibiotik β -laktam. Enzim β -laktamase memecah cincin ini menjadi terbuka, mencegah antibiotik mengikat target bakteri^(16, 33), seperti yang terlihat pada pada Gambar 3.



Gambar 3 Inaktivasi oleh enzim beta laktamase terhadap antibiotik golongan penisilin ⁽²⁾

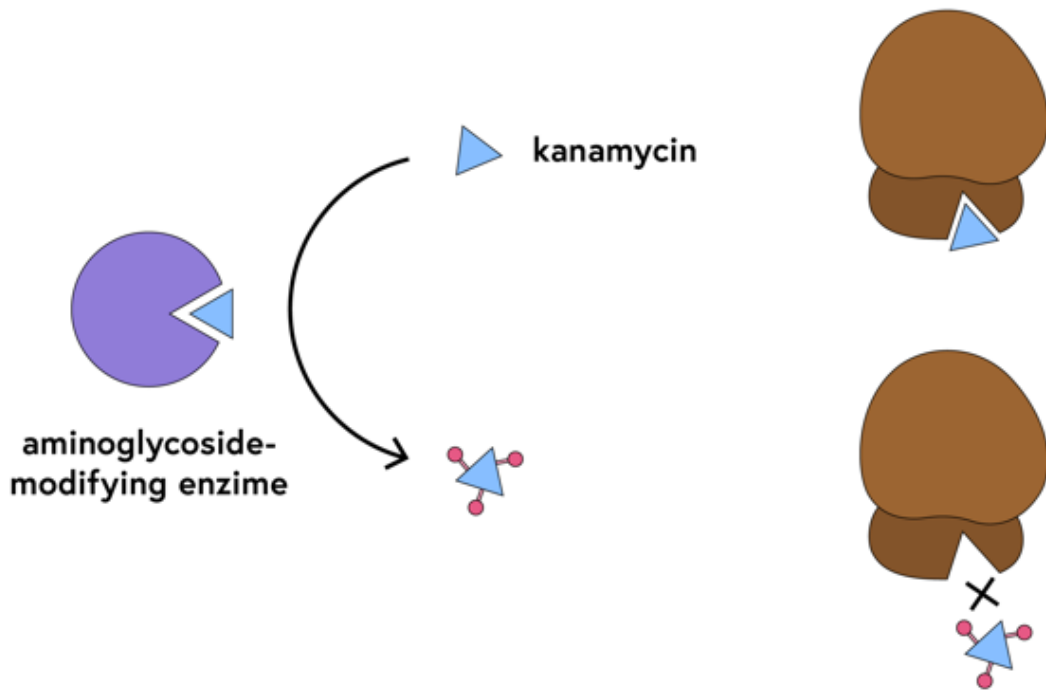
β -laktamase adalah keluarga enzim (ada ribuan versi berbeda) yang ditemukan di banyak patogen bakteri. Mereka memiliki aktifitas yang berbeda, yang berarti beberapa akan bekerja melawan anggota spesifik dari keluarga β -laktam, sementara yang lain tidak. Anggota tertentu dari keluarga β -laktamase, yang dikenal sebagai karbapenemase, adalah yang paling ditakutkan karena enzim ini menginaktivasi semua anggota keluarga antibiotik β -laktam, termasuk karbapenem, yang menyebabkan pengobatan menjadi sangat terbatas ⁽⁵⁾.

Modifikasi oleh enzim merupakan mekanisme resistansi lainnya yang dimediasi oleh bakteri yang menghasilkan enzim. Pertama, bakteri dapat memproduksi enzim yang secara kimiawi mengubah target antibiotik dalam bakteri dengan menambahkan kelompok kimia tambahan. Contohnya adalah gen *erm* (*erythromycin ribosomal methylation*) yang memberikan resistansi terhadap antibiotik makrolida seperti eritromisin. Enzim metilat ini (menambahkan gugus metil: CH_3) ke bagian ribosom, yang merupakan target eritromisin. Ini berarti eritromisin tidak dapat lagi mengikat ke targetnya, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4, yang berarti bakteri dapat terus berkembang dengan adanya antibiotik.



Gambar 4 Enzim memodifikasi ribosom dengan menambahkan gugus metil/ CH_3 pada situs/tempat target antibiotik makrolida (eritromisin) ⁽²⁾

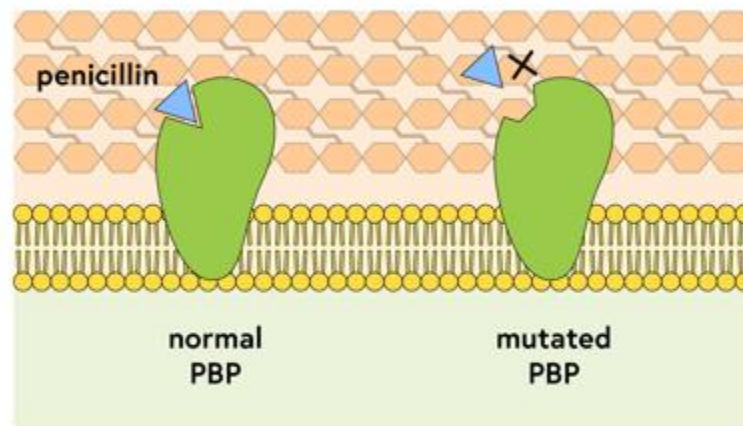
Jenis kedua enzim bekerja dengan memodifikasi secara kimia antibiotik itu sendiri, yang mencegah pengikatan antibiotik ke situs targetnya. Contoh dari hal ini adalah enzim pengubah aminoglikosida seperti N-asetiltransferase, yang menambahkan gugus asetil tambahan (CH_3CO) ke antibiotik aminoglikosida seperti kanamisin. Seperti yang diilustrasikan pada Gambar 5, antibiotik berhenti mengikat ribosom, yang berarti bakteri menjadi resistan. Ada banyak jenis enzim yang memiliki aktivitas berbeda terhadap antibiotik dari berbagai kelas antibiotik termasuk aminoglikosida, tetrasiklin, fenikol, dan linkosamid.



Gambar 5 Enzim memodifikasi antibiotik aminoglikosida (kanamisin) dengan menambahkan gugus asetil/ CH_3CO ⁽²⁾

2. Modifikasi situs/tempat target antibiotik

Mekanisme umum yang digunakan bakteri untuk menjadi resistan terhadap antibiotik adalah dengan memodifikasi target antibiotik. Ketika bakteri tumbuh dan bereplikasi mereka menyalin materi genetik (genom). Ketika bakteri menyalin materi genetik, kadang-kadang terjadi kesalahan dalam sekuens DNA (misal A akan diganti dengan C). Jika salah satu mutasi ini terjadi pada lokasi gen yang menyandi protein yang merupakan target antibiotik, maka mutasi ini menyebabkan antibiotik tidak dapat lagi mengikat ke target dan menjadi resistan. Ini berarti bahwa bakteri dengan mutasi akan memiliki keuntungan pertumbuhan dan akan bertahan hidup dengan keberadaan antibiotik sementara sisa populasi akan mati. Ini adalah mekanisme umum untuk resistansi penisilin terhadap *Streptococcus pneumoniae*, dimana diperolehnya mutasi pada penisilin pengikat protein (*penicillin binding proteins*, PBP) yang merupakan target penisilin. Adanya mutasi dalam PBP berarti bahwa penisilin tidak dapat lagi mengikat dan membunuh bakteri. Ini terlihat pada Gambar 6.

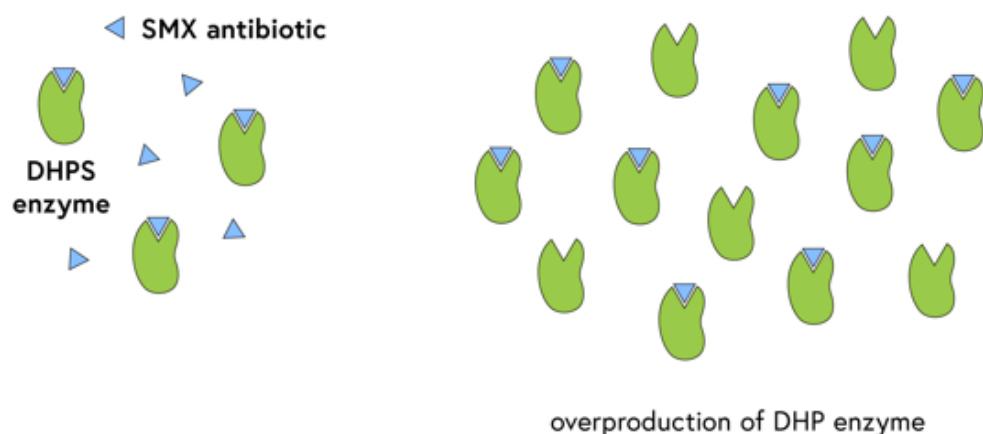


Gambar 6 Mutasi yang terjadi pada situs/tempat target protein antibiotik (*penicillin binding proteins*, PBP) ⁽²⁾

Demikian pula resistansi pada banyak patogen bakteri terhadap antibiotik fluorokuinolon seperti siprofloksasin dimediasi oleh mutasi pada gen *DNA gyrase* dan *DNA topoisomerase IV*, yang merupakan target siprofloksasin ^(11, 15).

3. Overproduksi dari target

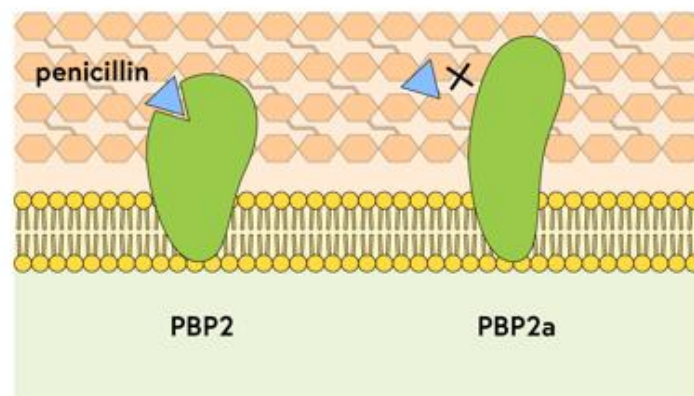
Bakteri juga dapat memproduksi target antibiotik secara berlebih, yang berarti ada kelebihan target protein dari antibiotik dibandingkan dengan antibiotik itu sendiri. Dengan kata lain, ada cukup protein target untuk melanjutkan perannya di dalam sel. Ini merupakan mekanisme resistansi terhadap trimethoprim pada *Escherichia coli* dan *Haemophilus influenzae*. Ekspresi berlebih kadang-kadang ditemukan dalam kombinasi dengan mutasi yang menurunkan kemampuan antibiotik untuk mengikat pada targetnya, seperti yang terlihat pada Gambar 7.



Gambar 7 Produksi berlebih dari protein target di dalam sel bakteri ⁽²⁾

4. Penggantian situs/tempat target

Sementara bakteri seperti *Streptococcus pneumoniae* mengubah target antibiotik, mekanisme resistansi lain yang serupa adalah mendapatkan salinan gen tambahan yang menyalin protein yang masih mempertahankan aktivitas dengan adanya antibiotik. Ini bagaimana *Staphylococcus aureus* patogen menjadi resistan terhadap sebagian besar antibiotik β -laktam seperti penisilin. *Methicillin Resistance Staphylococcus Aureus* (MRSA) yang resistan terhadap metisilin, menjadi resistan dengan mendapatkan salinan tambahan penisilin pengikat protein 2a (*penicillin binding protein 2a*, PBP2a), yang merupakan target antibiotik β -laktam. Ini membuat penisilin pengikat protein 2a yang masih dapat berfungsi walaupun dengan adanya antibiotik β -laktam.



Gambar 8 MRSA resistan terhadap antibiotik β -laktam karena mendapatkan salinan tambahan PBP2a ⁽²⁾

5. Efluks dan mengurangi permeabilitas

Beberapa spesies bakteri secara intrinsik resistan terhadap beberapa antibiotik melalui penurunan permeabilitas dan pompa efluks. Selain itu, bakteri dapat memperoleh pompa efluks tambahan yang secara khusus memompa satu jenis antibiotik, misalnya pompa efluks TetA yang secara khusus memompa tetrasiklin dari sel. Sama halnya, permeabilitas sel dapat diubah dengan perolehan mutasi pada porin (saluran protein melalui membran sel). Mutasi ini dapat mencakup kehilangan porin, modifikasi ukuran atau konduktansi saluran porin, atau tingkat ekspresi yang lebih rendah dari porin. Pada akhirnya, kedua mekanisme, baik pompa efluks maupun penurunan permeabilitas, dapat menurunkan konsentrasi antibiotik intraseluler dalam sel bakteri baik dengan memompa keluar antibiotik maupun mencegahnya masuk ke dalam sel, seperti yang terlihat pada Gambar 2.

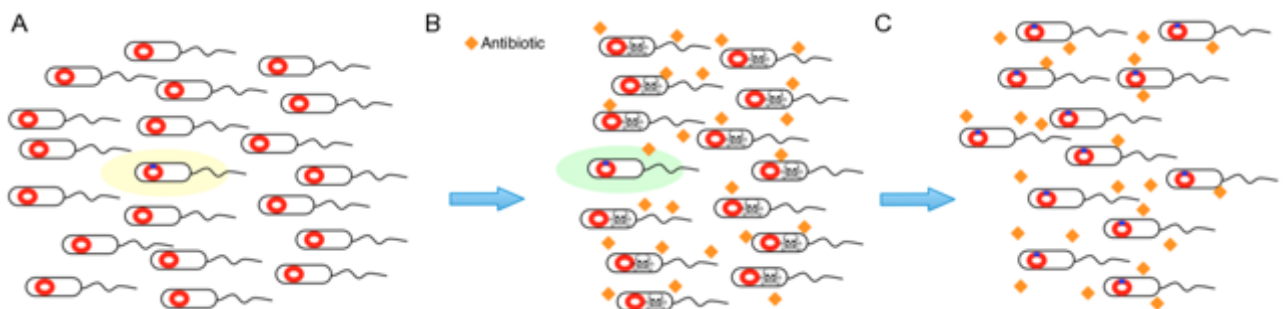
VI. Mutasi kromosomal dan rekombinasi

1. Reproduksi klonal bakteri

Sel bakteri bereproduksi secara klonal. Selama reproduksi klon, setiap sel nenek moyang bakteri (*bacterial progenitor cell*) menyalin DNA-nya dengan kesetiaan yang tinggi sebelum membelah menjadi dua sel baru (keturunan), masing-masing dengan satu salinan genom. Kesalahan acak dalam replikasi DNA dapat terjadi selama proses ini, menghasilkan keturunan klon yang akan mewarisi 'kesalahan' replikasi dalam DNA mereka. Kesalahan ini dikenal sebagai mutasi.

2. Pemilihan mutan yang resistan terhadap antibiotik

Umumnya mutasi jarang terjadi, namun karena populasi sel bakteri berkembang biak secara eksponensial, kemungkinan sel mutan ada di dalam suatu populasi (Gambar 9A). Secara kebetulan, beberapa sel mutan ini bisa resistan terhadap antibiotik, misalnya, jika mutasi mengubah target antibiotik (atau melalui mekanisme lain yang dijelaskan sebelumnya). Tanpa adanya antibiotik, sel-sel mutan hanya akan pernah ada sebagai proporsi kecil dari total populasi (sekitar 1 dalam satu miliar sel) atau sekitar 10^6 sampai 10^9 *colony-forming unit* (CFU) (Gambar 9A) (25). Dengan adanya antibiotik, semua sel bakteri kecuali mutan yang resistan antibiotik akan mati (Gambar 9B). Dalam konteks ini, mutasi yang resistan antibiotik memberi keuntungan adaptif dan sel-sel yang kebal antibiotik mampu tumbuh dan berkembang biak. Seiring waktu, populasi bakteri baru akan terdiri dari sebagian besar (atau seluruhnya) sel mutan yang resistan antibiotik (Gambar 9C).



Gambar 9 Sel-sel mutan di dalam populasi bakteri dengan atau tanpa adanya antibiotik ⁽²⁾

Resistensi melalui mutasi pada DNA kromosom adalah pendorong utama resistansi yang diperoleh pada spesies bakteri tertentu, seperti *Mycobacterium tuberculosis* dan *Helicobacter pylori*, atau untuk antibiotik tertentu, terutama antibiotik sintetis seperti fluorokuinolon dan oksazolidinon. Mutasi yang resistansi antibiotik dapat ditransmisikan "secara vertikal" dengan reproduksi klon, seperti yang dijelaskan di atas, tetapi juga "horizontal" melalui rekombinasi ⁽⁷⁾.

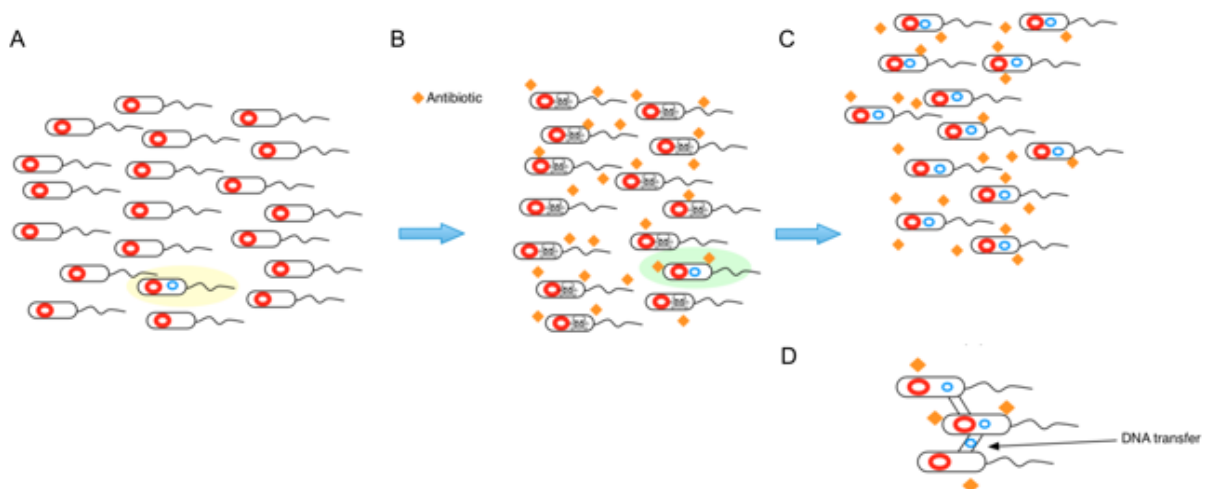
Bakteri dapat bertukar DNA menggunakan rekombinasi yang dimediasi oleh mekanisme yang meliputi transduksi (transfer DNA dari satu sel ke sel lainnya oleh bakteriofag), transformasi (penyerapan DNA eksogen dari lingkungan sekitarnya) atau konjugasi (transfer DNA dari satu bakteri ke bakteri lain melalui kontak sel ke sel) ⁽¹²⁾. Beberapa spesies bakteri, seperti *Helicobacter pylori*, cukup sering bergabung kembali,

sedangkan yang lain, seperti *M. tuberculosis*, tidak bergabung kembali. Rekombinasi dapat membawa banyak perubahan genetik (mutasi) dari donor ke penerima. Sebagai kesimpulan, mutasi yang diperoleh oleh bakteri dengan demikian merupakan hasil dari mutasi yang diturunkan secara vertikal dan mutasi yang didapat secara horizontal melalui rekombinasi.

3. Plasmid

Plasmid adalah potongan kecil dari DNA ekstrakromosomal sirkular pada bakteri⁽²⁴⁾. Mereka mampu menyalin diri di dalam sel bakteri secara independen dari kromosom (replikasi diri) dan ada dalam beberapa salinan. Beberapa dapat diintegrasikan ke dalam kromosom. Plasmid dapat mentransfer dari satu sel ke sel lain melalui kontak sel ke sel, suatu proses yang disebut konjugasi⁽²⁷⁾. Plasmid penting karena mereka dapat bergerak di antara sel-sel bakteri yang berbeda, termasuk *strain* dari spesies yang sama bahkan antara spesies bakteri yang berbeda. Plasmid membawa banyak gen, dalam beberapa kasus gen yang menyebabkan penyakit dan resistansi antibiotik⁽²⁰⁾.

Plasmid dipertahankan dalam populasi bakteri dengan cara sel bakteri dapat membawa atau memperoleh plasmid yang mengkode sebuah protein yang memberikan resistansi terhadap antibiotik^(12, 26). Plasmid mungkin ada di semua sel maupun hanya beberapa dalam populasi bakteri (Gambar 10A). Dengan adanya suatu antibiotik, semua sel bakteri kecuali yang membawa plasmid akan mati (Gambar 10B). Dalam konteks ini, plasmid memberi keuntungan adaptif dan sel-sel yang resistan antibiotik mampu tumbuh dan berkembang biak. Seiring waktu, populasi bakteri baru akan terdiri dari sebagian besar (atau seluruhnya) sel pembawa plasmid yang resistan antibiotik (Gambar 10C). Plasmid yang membawa gen resistansi antibiotik kini telah meningkat dalam prevalensi, dan dapat ditransfer ke populasi bakteri lain melalui konjugasi (Gambar 10D).



Gambar 10 Sel yang mengandung plasmid pembawa gen resistansi di dalam suatu populasi bakteri dengan atau tanpa adanya antibiotik dan proses transfer gen resistansi oleh plasmid melalui konjugasi ⁽²⁾

4. Transposon

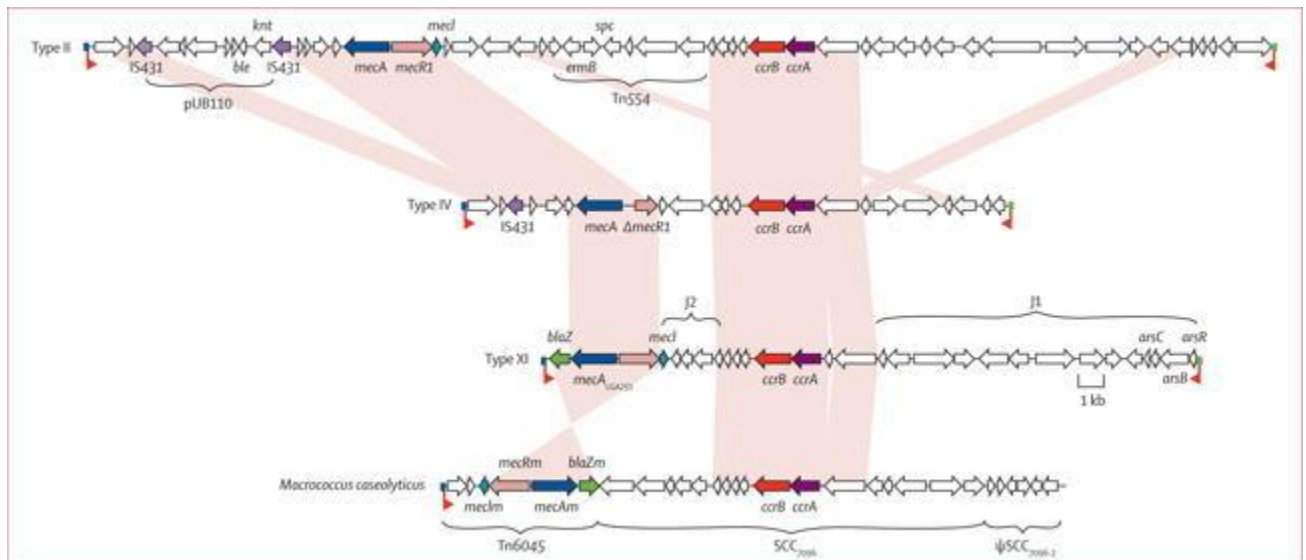
Transposon adalah elemen genetik bergerak yang otonom (*autonomous mobile genetic elements*). Mereka biasanya ditemukan terintegrasi dalam kromosom inang dan mengandung gen yang memungkinkan mereka untuk berintegrasi dan memotong (transposisi) dari kromosom. Mereka diperbanyak secara pasif selama replikasi kromosom, segregasi, dan pembelahan sel.

Selain mampu bergerak ke berbagai situs/tempat DNA dalam sel yang sama, beberapa mekanisme penyandian untuk transfer antar sel. Dalam hal ini, mereka disebut elemen integratif dan konjugatif (*integrative and conjugative elements*, ICE), juga disebut transposon konjugatif. Ada dua karakteristik mendefinisikan ICE: (a) mereka ditemukan terintegrasi dalam genom inang; dan (b) mereka menyandi sistem konjugasi fungsional yang memungkinkan transfernya ke sel lain ⁽²⁸⁾.

Seperti halnya dengan plasmid dan bakteriofag, banyak transposon membawa gen kargo dengan fungsi yang tidak terkait dengan siklus hidup transposon, yaitu transposisi dan transfer. Gen kargo ini dapat memberikan beberapa manfaat bagi sel inang, seperti resistansi antibiotik. Transposon biasanya mosaik dan modular, yang terbuat dari modul atau “potongan” dari transposon lain dan elemen genetik bergerak. Transposon sendiri sering menjadi bagian dari elemen genetik bergerak lainnya ⁽²³⁾.

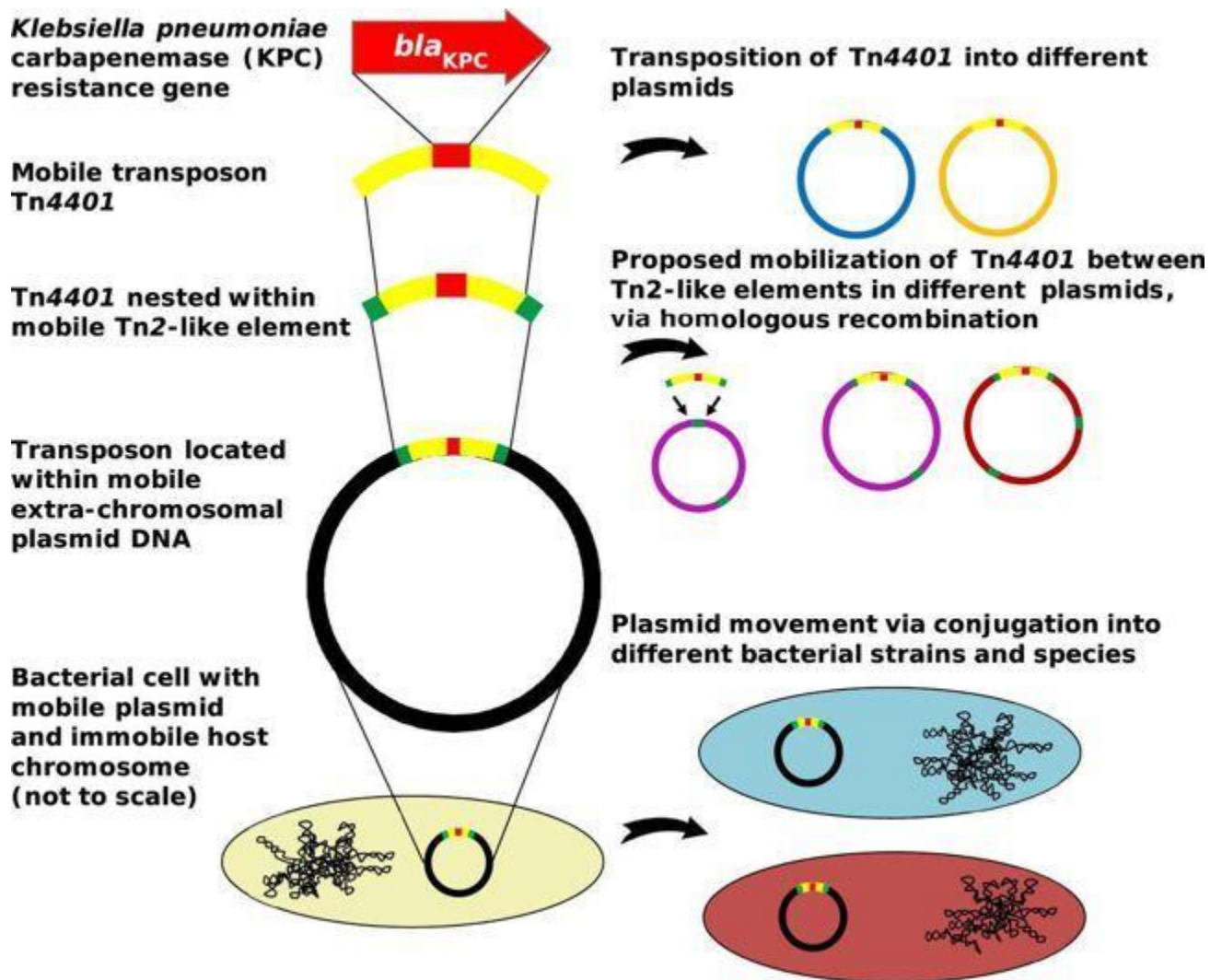
5. Mekanisme campuran

Gen resistansi dapat dimobilisasi di dalam atau di antara sel-sel bakteri menggunakan kombinasi mekanisme yang telah dijelaskan sebelumnya. Gen resistansi tertentu dapat diapit oleh transposon yang memungkinkannya untuk 'melompat' dari kromosom bakteri ke plasmid atau sebaliknya, dalam sel yang sama ⁽²⁶⁾. Sebagai contoh, *strain* MRSA yang resistansi terhadap metisilin mengandung gen resistansi metisilin (*methicillin resistance gene*, *mecA*) di dalam elemen genetik bergerak yang disebut *mec* kromosom kaset *staphylococcal* (*staphylococcal cassette chromosome mec*, SCCmec). SCCmec memiliki struktur kompleks dengan gen *mecA* diapit oleh transposon yang, pada gilirannya, dimasukkan ke dalam kromosom (Gambar 11) ⁽¹⁴⁾. Ada berbagai jenis elemen SCCmec yang diidentifikasi dalam MRSA dengan beberapa membawa gen resistansi tambahan ⁽¹⁹⁾. Karena dalam kebanyakan kasus elemen SCCmec dimasukkan ke dalam kromosom, ia dapat menyebar dengan mudah melalui transmisi vertikal.



Gambar 11 Perbandingan berbagai jenis elemen SCCmec. Gen yang terkait dengan resistansi ditandai dengan panah yang mewakili arah transkripsi. Daerah berwarna yang menghubungkan jenis SCCmec menunjukkan daerah yang dikonservasi. Elemen SCCmec membawa berbagai jenis elemen transposable mengapit gen resistansi ⁽²⁾

Enterobacteriaceae yang resistansi terhadap karbapenem juga mengandung elemen genetik bergerak modular. Sebuah studi yang dilakukan lebih dari 5 tahun di satu rumah sakit di Amerika Serikat mengungkapkan mekanisme berbeda yang berperan untuk transmisi gen resistansi karbapenem ⁽²⁹⁾. Gen *blaKPC* memberikan resistansi terhadap karbapenem yang merupakan salah satu antibiotik pilihan terakhir. Penyebaran *blaKPC* terjadi pada berbagai tingkat genetik dengan berbagi cepat plasmid *blaKPC* antara strain dan spesies bersama-sama dengan sering melompat dari transposon Tn4401 antara berbagai plasmid (Gambar 12). Selain itu, Tn4401 dimasukkan ke dalam transposon Tn2 lain, yang selanjutnya meningkatkan mobilitas gen resistansi di antara berbagai plasmid. Semua mekanisme ini menyebabkan peningkatan cepat dalam tingkat resistansi karbapenem.

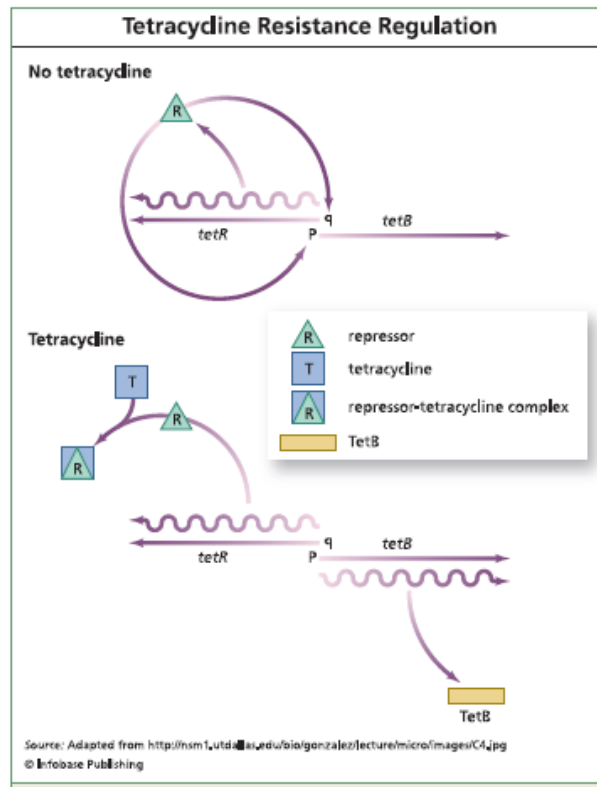


Gambar 12 Penyebaran elemen *bla*_{KPC} dari berbagai tingkat mengarah ke penyebaran di antara strain *Enterobacteriaceae* ⁽²⁾

VII. Mekanisme Pengaturan Resistansi Antibiotik

Salah satu aspek resistansi yang sering diabaikan adalah mekanisme yang mengatur gen resistansi antibiotik. Sering kali ditemukan bakteri memiliki gen resistan tertentu melalui pengujian molekuler (genotip), akan tetapi pengujian secara fenotip tidak resistan. Salah satu contoh dari kasus ini yang paling banyak dipelajari atau diteliti adalah pengaturan gen yang menyandi suatu pompa yang menghilangkan/meniadakan tetrasiklin dari sel. Pompa ini hanya akan aktif jika tetrasiklin ada di dalam sel. Jika tetrasiklin tidak ada, suatu protein yang disebut sebagai *repressor* akan mengikat DNA di samping gen resistansi tetrasiklin. Ikatan *repressor* ini akan mencegah aktivasi (transkripsi) dari gen resistansi dan pompa protein. Akan tetapi, jika tetrasiklin ada maka tetrasiklin akan mengikat *repressor* membentuk kompleks tetrasiklin-*repressor* dan mengubah bentuk *repressor* sehingga tidak lagi mengikat DNA di sebelah gen resistansi tetrasiklin. Ini akan mengaktifkan gen resistansi tetrasiklin dan memproduksi protein resistansi tetrasiklin. Pada

akhirnya jika konsentrasi tetrasiklin di dalam sel cukup rendah, maka akan kembali pada kondisi dimana repressor hanya mengikat DNA dan protein resistansi tetrasiklin tidak diproduksi ⁽²⁴⁾. Dari studi ini bisa disimpulkan bahwa bakteri mungkin mengandung gen resistansi terhadap antibiotik yang hanya dapat diaktifkan jika ada antibiotik (dalam kadar tertentu) yang menstimulasi repressor untuk memproduksi protein resistansi antibiotik. Oleh karena itu bisa jadi pengujian molekuler (secara genotip) ditemukan gen resistan, namun dikategorikan tidak resistan atau *intermediate resistant* secara fenotip.



Gambar 13 Mekanisme pengaturan resistensi tetrasiklin. Ketiadaan tetrasiklin menyebabkan tetrasiklin repressor (*tetR*) mengikat DNA dan mencegah tetrasiklin protein (TetB) diproduksi. Jika antibiotik (tetrasiklin) ada maka akan berikatan dengan *tetR* dan TetB akan diproduksi ⁽²⁴⁾.

VIII. Kesimpulan

Antimikroba, khususnya antibiotik memegang peranan yang sangat penting dalam pengobatan infeksi bakteri patogen baik pada manusia maupun hewan. Akan tetapi penggunaan antibiotik yang tidak sesuai dapat menyebabkan terjadinya resistansi terhadap bakteri. Resistansi antimikrob memungkinkan bahwa pengobatan infeksi bakteri patogen menjadi sangat terbatas bahkan sulit untuk diobati. Secara alami bakteri resistan terhadap antibiotik atau keluarga antibiotik tertentu, tanpa adanya mutasi atau mendapatkan gen lebih lanjut, resistansi ini dikenal dengan resistansi intrinsik. Ini berarti bahwa antibiotik tersebut tidak dapat digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh spesies bakteri itu, seperti *Pseudomonas aeruginosa* yang resistan terhadap sebagian besar antibiotik β -

laktam. Selain itu, bakteri patogen dapat memperoleh gen dan mutasi yang memediasi resistansi terhadap antibiotik, yang dikenal dengan resistansi ekstrinsik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Beth EK, Heather T, Jodie RP... et.al. 2017. National antimicrobial resistance monitoring system: two decades of advancing public health through integrated surveillance of antimicrobial resistance. *Foodborne Pathogens and Disease* 20:20: 1-13.
2. Blane B, Harrison E, Coll F... et.al. 2020. Online Course: Bacterial Genomes: Antimicrobial Resistance in Bacterial Pathogens. Welcome Genome Campus in association with Future Learn. <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org/> (diunduh pada tanggal 4 Mei 2020)
3. Boeckel TPV, Glennon E, Chen D... et.al. 2017. Reducing antimicrobial use in food animals. *Science* 357(6358): 1350-1352.
4. Boeckel TPV, Pires J, Silvester R... et.al. 2019. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low-and middle-income countries. *Science* 365(6459): 1-5.
5. Brouwer MSM, Bossers A, Harders F... et.al. 2014. Complete Genome sequences of IncI1 plasmids carrying extended-spectrum AmpC β -lactamase genes. *Genome Announcements* 2-4: 1-2.
6. Centres for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. *Atlanta*. <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (diunduh pada tanggal 5 April 2020).
7. Chang WL, Yu Z, Zhuang ZK... et.al. 2020. Vertical transmission of *Salmonella enteritidis* with heterogeneous antimicrobial resistance from breeding chickens to commercial chickens in China. *Veterinary Microbiology* 240: 1-6.
8. Coll F, Harrison EM, Toleman MS... et.al. 2017. Longitudinal genomic surveillance of MRSA in the UK reveals transmission patterns in hospitals and the community. *Science Translation Medicine*. 25;9 (413).
9. Crump JA, Maria SK, Gordon MA... et.al. 2015. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive *Salmonella* infections. *Clinical Microbiology Reviews* 28(4): 901-937.
10. Fernandes, Amador RF, Prudêncio PA... et.al. 2013. β -lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. *Reviews in Medical Microbiology* 24-1: 7-17.

11. Ferrari R, Magnani M, and Souza RB. 2010. Mutant Prevention Concentration (MPC) of ciprofloxacin against *Salmonella enterica* of epidemic and poultry origin. *Current Microbiology* 62:628-632.
12. Fischer EAJ, dierikx CM, Vessen-Zanbergen A...et.al. 2019. Competition between *Escherichia coli* populations with and without plasmids carrying a gene encoding extended-spectrum beta-lactamase in the broiler chicken gut. *Applied and Environmental Microbiology* 85:17: 1-12.
13. Frost I, Boeckel TPV, Pires J... et.al. 2019. Global Georgraphic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. *Journal of Travel Medicine*: 1-13.
14. García-Álvarez L, Holden MTG, Lindsay H... et al. 2011. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases* 11, 595–603.
15. Govendir M, Hansen T, Kimble B... et.al. 2009. Suspectibility of rapidly growing *mycobacteria* isolated from cats and dogs, to ciprofloxacin, enrofloxacin, and moxifloxacin. *Veterinary Microbiology* 147: 113-118.
16. Hay SI, Rao PC, Dolecek C... et.al. 2018. Measuring and mapping the global burden of antimicrobial resistance. *BMC Medicine* 16(78): 1-3.
17. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A... et.al. 2016. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 9;387(10014):176-87
18. Hopkins AL, Paolini GV. 2007. Chemogenomics in drug discovery – the druggable genome and target class properties. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*: 4, 421-433.
19. International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). 2009 Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 53(12):4961-7.
20. Kirchner M. Wearing H, Teale C. 2011. Plasmid-mediated quinolone resistance gene detected in *Escherichia coli* from cattle. *Veterinary Microbiology* 148: 434-435.
21. Livermore DM, Hope R, Reynolds R... et.al. 2013. Declining cephalosporin and fluoroquinolone non-susceptibility among bloodstream *Enterobacteriaceae* from the UK: links to prescribing change?. *Journal Antimicrobial Chemotherapy* 68: 2667–74.
22. Ludden C, Raven KE, Jamrozny D... et.al. 2019. One health genomic surveillance of *Escherichia coli* demonstrates distinct lineages and mobile genetic elements in isolates from humans versus livestock. *mBio*. Jan 22;10(1).

23. McMillan EA, Gupta SK , Williams LE... et.al. 2019. Antimicrobial resistance genes, cassettes, and plasmids present in *Salmonella enterica* associated with united states food animals. *Frontiers in Microbiology* 10-832: 1-18.
24. Patrick G. Guilfoile. 2007. Antibiotic-Resistance Bacteria. *Chelsea House Publishers*. pp. 50-57.
25. Phokarel S, Raut S, and Adhikari B. 2019. Tackling antimicrobial resistance in low-income and middle-income countries. *BMJ Global Health* 4: 1-3.
26. Rozwandowicz M, Brouwer MSM, Fischer J... et.al. 2018. Plasmids carrying antimicrobial resistance genes in *Enterobacteriaceae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 73: 1121-1137.
27. Rozwandowicz M, Brouwer MSM, Gras LM... et.al 2019. Successful host adaptation of IncK2 plasmids. *Frontiers on Microbiology* 10: 1-9.
28. Sekyere JO, Asante J. 2018. Emerging mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria and fungi: advances in the era of genomics. *Future Microbiology* 1-22.
29. Sheppard AE, Stoesser N, Wilson DJ... et.al. 2016. Nested Russian doll-like genetic mobility drives rapid dissemination of the carbapenem resistance gene bla KPC. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 60: 3767–3778.
30. Shivaramu Keelara, Siddharta Thakur. 2014. Dissemination of plasmid-encoded AmpC β -lactamases in antimicrobial resistant *Salmonella* serotypes originating from humans, pigs, and the swine environment. *Veterinary Microbiology* 173: 76-83.
31. Stone RL, , Masi M, Phetsang W... et.al. 2019. Fluoroquinolone-derived fluorescent probes for studies of bacterial penetration and efflux. *The Royal Society of Chemistry*: 1-6.
32. Stone RL, Bbutler MS, Phetsang W... et.al. 2018. Fluorescent antibiotics: new research tools to fight antibiotic resistance. *Trends in Biotechnology*: 1-14.
33. Wang J, Li X, Li J... et.al. 2017. Complete genetic analysis of a *Salmonella enterica* serovar Indiana isolate accompanying four plasmids carrying *mcr-1*, ESBL and other resistance genes in China. *Veterinary Microbiology* 210: 142-146.
34. Wasyl D. Hoszowski A. and Zajac M. 2014. Prevalence and characterisation of quinolone resistance mechanism in *Salmonella* spp. *Veterinary Microbiology* 171: 307-314.
35. Yue L, Jiang HX, Liao XP... et.al. 2008. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance *qnr* genes in poultry and swine clinical isolates of *Escherichia coli*. 2008. *Veterinary Microbiology* 132: 4141-420.