

# MEKANISME PERTAHANAN BAKTERI PATOGEN TERHADAP ANTIBIOTIK

Rina Hidayati Pratiwi\*

Prodi Pendidikan Biologi FTMIPA, Universitas Indraprasta PGRI, Jakarta  
\*rina.hp2012@gmail.com

## Abstract

*The number of irrational for using antibiotics caused multidrug-resistant bacteria is increasing globally. The resistance of antibiotics are the condition that the influence of antibiotics as antiinfection useless or the pathogenic bacteria become unsensitive. That problem are failure of medicinal therapy for using antibiotics. This article reviews recent analyze of the mechanisms by which bacteria survival pathogenic to antibiotics. The mechanism of bacterial resistance to antibiotics has been found to occur frequently by several cellular mechanisms, such as bacterial production of enzyme, mutation or exchange of plasmid or gene with low affinity to antibiotics, or decrease of cell wall permeability to antibiotics, the prevention of access to drug targets, changes in the structure and protection of antibiotic targets and the direct modification or inactivation of antibiotics.*

**Keywords:** *antibiotics, resistance, mechanism, microorganisms*

## PENDAHULUAN

Penyakit infeksi masih menjadi masalah kesehatan yang utama di beberapa negara, khususnya di negara berkembang (Kementerian kesehatan RI, 2011). Penyebab infeksi disebabkan oleh sejumlah mikroorganisme seperti bakteri yang bersifat patogen yang biasa dikenal dengan kuman penyakit. Sejumlah bahan antimikroorganisme yang digunakan untuk menghambat kuman penyakit penyebab infeksi telah lama dikembangkan pada tingkat organisme, baik seluler maupun molekuler. Bahan antimikroorganisme tersebut dikenal dengan antibiotik.

Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi atau bakteri, yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen, sedangkan toksisitasnya bagi

manusia relatif kecil. Turunan zat-zat yang dibuat secara semi sintesis tersebut juga termasuk kelompok antibiotik, begitu pula senyawa sintesis dengan khasiat antibakteri (Tjay dan Rahardja, 2007). Antibiotik sebagai obat untuk menanggulangi penyakit infeksi, penggunaannya harus rasional, tepat dan aman. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional akan menimbulkan dampak negatif, seperti terjadinya kekebalan mikroorganisme terhadap beberapa antibiotik, meningkatnya efek samping obat dan bahkan berdampak kematian.

Penggunaan antibiotik dikatakan tepat bila efek terapi mencapai maksimal sementara efek toksik yang berhubungan dengan obat menjadi minimum, serta perkembangan antibiotik resisten seminimal mungkin (WHO, 2008).

Dampak negatif akibat penggunaan antibiotik yang tidak rasional, penggunaan antibiotik yang terlalu sering, penggunaan antibiotik baru yang berlebihan, dan penggunaan antibiotik dalam jangka waktu yang lama ialah timbulnya resistensi mikroorganisme terhadap berbagai antibiotik (*multidrug-resistance*). Hal ini mengakibatkan pengobatan menjadi tidak efektif, peningkatan morbiditas maupun mortalitas pasien, dan peningkatan biaya kesehatan (Kementerian kesehatan RI, 2005). Resistensi juga muncul karena penggunaan yang berlebihan dari antibiotik berspektrum luas atau penggunaan antibiotik yang ditujukan pada tanaman dan hewan dalam jangka waktu yang lama sehingga berimbas kepada manusia (Mulyani, 2013).

Resistensi bakteri terhadap antibiotik, khususnya antibiotik golongan  $\beta$ -lactam terus meningkat secara memprihatinkan. Hasil penelitian pada tahun 2003 menyebutkan tentang kejadian resistensi terhadap penicilin dan tetrasiklin oleh bakteri patogen diare dan *Neisseria gonorrhoeae* telah hampir mencapai 100% di seluruh area di Indonesia (Hadi, 2008).

Peningkatan resistensi terhadap antibiotik di rumah sakit mempengaruhi perawatan pasien selama di rumah sakit. Hal-hal yang dipengaruhi antara lain, terjadinya peningkatan mortalitas dan morbiditas, misalnya pasien harus dirawat

lebih lama, sehingga kemungkinan terjadi komplikasi selama perawatan. Hal lain ialah meningkatnya biaya yang digunakan untuk mencapai kesembuhan, misalnya pada pasien dengan infeksi *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) membutuhkan perawatan 2 hari lebih lama daripada pasien *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA). Sama halnya dengan pasien yang terinfeksi *Klebsiella pneumoniae* yang resisten terhadap antibiotik  $\beta$ -laktam dan *Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap carbapenem yang diketahui disebabkan oleh pemberian terapi yang tidak adekuat.

Antibiotik lainnya seperti amoksisilin memiliki tingkat resistensi sebesar 67,16% sehingga sering dikombinasikan dengan asam klavulanat karena asam klavulanat merupakan inhibitor beta-laktamase yang dapat melindungi amoksisilin dari hidrolisis beta-laktamase. Namun, mekanisme resistensi itu tak hanya melalui produksi enzim  $\beta$ -Lactamase yang dapat merusak antibiotik golongan  $\beta$ -Lactam, tetapi juga melalui perubahan pada *penicilline binding protein* (PBP) dan terjadi pengurangan ataupun peningkatan masuk atau keluarnya dengan mekanisme efflux serta enzim autolisin bakteri tidak bekerja sehingga timbul toleransi bakteri terhadap obat (Gunawan *et al.*, 2009).

Antibiotik yang memiliki resistensi paling tinggi terhadap antibiotik yaitu

sebesar 96,43% ialah metronidazol. Metronidazol merupakan antiprotozoa dan antibakteri yang efektif melawan parasit protozoa anaerob dan bakteri anaerob Gram negatif termasuk *Bacteroides* sp. dan bakteri anaerob Gram positif pembentuk spora. Metronidazol tidak efektif terhadap bakteri aerob karena pada bakteri aerob tidak memiliki komponen transpor elektron seperti pada bakteri anaerob. Bakteri anaerob memiliki komponen transpor elektron yang memiliki potensial redoks negatif yang cukup untuk mendonorkan elektron ke metronidazol. Metronidazol merupakan *prodrug* karena memerlukan aktivasi reduktif pada gugus nitro oleh mikroorganisme yang rentan. Transfer elektron tunggal membentuk anion radikal nitro yang sangat reaktif. Anion tersebut membunuh mikroorganisme rentan melalui mekanisme yang diperantarai oleh radikal. Resistensi antibiotik tertinggi selanjutnya ialah pada antibiotik sefalekssin sebesar 95,8%, sefuroksim sebesar 92,2%, sefadroksil sebesar 91,5%, sefotaksim sebesar 70,7%, dan seftriakson sebesar 66,2% (Nurmala *et al.*, 2015). Sefalekssin dan sefadroksil merupakan sefalosporin generasi pertama yang memiliki aktivitas baik untuk bakteri Gram positif, sedangkan untuk bakteri Gram negatif memiliki aktivitas yang sedang. Sefuroksim merupakan sefalosporin generasi kedua yang memiliki spektrum lebih luas dari

generasi pertama dan aktif terhadap *Enterobacter* sp. dan *Klebsiella* sp. serta yang positif terhadap indol. Sefotaksim dan seftriakson merupakan antibiotik yang sering digunakan di rumah sakit. Resistensi yang terjadi menandakan bahwa kebanyakan bakteri pada spesimen pus telah resisten terhadap kedua antibiotik tersebut. Sefalosporin generasi ketiga merupakan antibiotik pilihan untuk infeksi serius yang disebabkan oleh bakteri enterik Gram negatif, memiliki sifat sangat resisten terhadap enzim beta-laktamase dan mempunyai aktivitas yang baik untuk beberapa bakteri (Brooks *et al.*, 2012).

Berdasarkan penelitian PROTEKT (*Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin*) pada tahun 1999-2000 tentang Prevalensi resistensi antibiotika dari *Streptococcus pneumoniae*, terdapat 3362 pneumococcus yang resisten terhadap penicillin G yaitu sekitar 22,1 % dengan tingkat tertinggi ditemukan di Asia (53,4%), Perancis (46,2%) dan Spanyol (42,1%). Resistensi juga terjadi pada Erythromycin A sekitar 31,1% dengan tingkat tertinggi ditemukan di Asia (79,6%), Perancis (57,6%), Hungaria (55,6%) dan Italia (42,9%). Resistensi Fluoroquinolone biasanya rendah (1%), walaupun 14,3% dari 70 yang diisolasi dari Hongkong resisten terhadap levofloxacin dan moxifloxacin (Felmingham, 2002).

Faktor yang mempengaruhi penggunaan antibiotika tidak efektif adalah pekerjaan, dimana pasien yang bekerja akan terlindungi dari penggunaan antibiotika tidak efektif sebesar 0,25 kali atau 75 % lebih rendah (Refdanita *et al.*, 2004).

Tujuan dari studi ini ialah untuk menganalisis bagaimana mekanisme pertahanan bakteri patogen khususnya pada bakteri resisten antibiotik terhadap antibiotik dan terutama pada antibiotik golongan beta laktam. Diharapkan dengan pemaparan dari studi ini, dapat mencegah dan mencari solusi dari penyebaran bakteri yang resisten antibiotik.

#### **METODE PENELITIAN**

Tulisan ini didasarkan pada kajian literatur baik secara *online* maupun *offline*. Media *offline* diperoleh dari berbagai *text book* dan buku lainnya, sedangkan media *online* bersumber dari berbagai *Scientific journals* yang ada pada Web, Scopus, PubMed dan media *online* lainnya.

#### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

##### **Bakteri Patogen dan mekanisme sifat patogenitas bakteri**

Patogenesis dari suatu infeksi bakteri meliputi proses infeksi dan mekanisme-mekanisme yang menyebabkan timbulnya gejala penyakit. Bakteri dikatakan bersifat patogen bila mempunyai kemampuan mengadakan transmisi, melekat pada sel-sel inang dan mengadakan multiplikasi, menggunakan nutrien dari sel inang, invasi

dan timbulnya kerusakan pada sel-sel dan jaringan, serta toksigenitas dan kemampuan membangkitkan sistem imun inang. Hal ini dipengaruhi oleh struktur serta produk-produk yang dihasilkan oleh bakteri dan sifat bakteri itu sendiri (Howard dan Rees, 1994).

Secara umum patogenesis bakteri diawali dengan masuknya bakteri ke dalam tubuh inang melalui bermacam-macam cara, antara lain saluran pernafasan, saluran pencernaan, rongga mulut, kuku, dan lain-lain. Setelah itu terjadi proses adhesi-kolonisasi. Pada proses ini bakteri menempel pada permukaan sel inang, perlekatan bakteri terjadi pada sel epitel. Pada proses ini, perlekatan bakteri ke sel permukaan sel inang memerlukan protein adhesin. Adhesin dibagi menjadi dua, yaitu fimbrial dan afimbrial. Adhesi fimbrial bertindak sebagai ligan dan berikatan dengan reseptor yang terdapat pada permukaan sel inang. Fili sering dikenal sebagai antigen kolonisasi karena peranannya sebagai alat penempelan pada sel lain (Pelczar dan Chan, 1986).

Eksotoksin dan endotoksin bakteri sangat penting di dalam patogenesis penyakit tertentu. Eksotoksin merupakan faktor virulen pada infeksi bakteri toksigenik dan imunitas terhadap toksin ini dapat mencegah terjadinya penyakit. Toksin yang dikeluarkan dari bakteri menyebabkan pengaruh negatif terhadap sel inang dengan

cara mengubah metabolisme normal inang tersebut. Toksin yang dihasilkan dibedakan menjadi 3 jenis yaitu endotoksin, eksotoksin, dan enterotoksin. Setelah proses adhesi-kolonisasi, bakteri mengalami proses invasi. Invasi merupakan proses bakteri masuk ke dalam sel inang dan menyebar ke seluruh tubuh. Proses ini adalah akses yang lebih dalam dari bakteri. Setelah invasi, mikroba mampu bertahan hidup dan berkembang biak dalam sel inang. Dalam mempertahankan hidupnya, bakteri harus dapat bersaing untuk mendapatkan nutrisi, setelah itu dapat mengakibatkan rusaknya jaringan dan organ-organ tubuh.

Bakteri yang memiliki kapsul akan melindungi dirinya dari fagositosis melalui polisakarida yang mengelilinginya. Baik bakteri Gram positif maupun Gram negatif yang berkapsul serta vaksin yang mengandung antigen kapsul murni akan merangsang imunitas yang bersifat protektif. Bakteri yang bersifat intraseluler dapat menghalangi respon imun inang karena tumbuh di dalam sel, terutama fagosit (Ryan, 1997).

### **Mekanisme kerja antibiotik**

Antibiotik dikenal ada dua tipe, yaitu antibiotik yang bersifat bakteristatik dengan aktivitas menghambat perkembangan bakteri dan memungkinkan sistem kekebalan inangnya mengambil alih sel bakteri yang dihambat, contohnya

tetrasiklin. Tipe kedua ialah antibiotik yang bersifat bakterisidal yang dapat membunuh bakteri dengan cara menghambat pembentukan dinding sel dan bersifat toksik pada sel bakteri, contohnya penisilin (Laurence dan Bennet, 1987).

Berdasarkan mekanisme kerjanya terhadap bakteri, antibiotik dikelompokkan sebagai berikut (Stringer, 2006):

- a. Inhibitor sintesis dinding sel bakteri yang memiliki efek bakterisidal dengan cara memecah enzim dinding sel dan menghambat enzim dalam sintesis dinding sel. Contohnya antara lain golongan  $\beta$ -laktam seperti penisilin, sefalosporin, karbapenem, monobaktam, serta inhibitor sintesis dinding sel lainnya seperti vancomycin, basitrasin, fosfomycin, dan daptomycin.
- b. Inhibitor sintesis protein bakteri memiliki efek bakterisidal atau bakteristatik dengan cara mengganggu sintesis protein tanpa mengganggu sel-sel normal dan menghambat tahap-tahap sintesis protein. Obat-obat yang aktivitasnya menginhibitor sintesis protein bakteri diantaranya aminoglikosida, makrolida, tetrasiklin, streptogamin, klindamisin, oksazolidinon, dan kloramfenikol.
- c. Mengubah permeabilitas membran sel dan memiliki efek bakteristatik dengan cara menghilangkan permeabilitas membran oleh karena hilangnya

substansi seluler sehingga menyebabkan sel menjadi lisis. Obat-obat yang memiliki aktivitas ini antara lain polimiksin, amfoterisin B, gramisidin, nistatin, dan kolistin.

d. Menghambat sintesa folat. Mekanisme kerja ini terdapat pada obat-obatan seperti sulfonamida dan trimetoprim. Bakteri tidak dapat mengabsorpsi asam folat, tetapi harus membuat asam folat dari PABA (asam para amino benzoat) dan glutamat. Asam folat merupakan vitamin namun pada manusia tidak dapat mensintesis asam folat. Hal ini menjadi suatu target yang baik dan selektif untuk senyawa-senyawa antimikroba.

e. Mengganggu sintesis DNA. Mekanisme kerja tersebut terdapat pada obat-obatan seperti metronidasol, kinolon, dan novobiosin. Obat-obatan ini dapat menghambat asam deoksiribonukleat (DNA) girase sehingga menghambat sintesis DNA. DNA girase adalah enzim yang terdapat pada bakteri dengan cara menyebabkan terbuka dan terbentuknya superheliks pada DNA sehingga menghambat replikasi DNA.

### **Mekanisme pertahanan bakteri terhadap antibiotik**

Resistensi dapat diartikan sebagai tidak terhambatnya pertumbuhan mikroorganisme, dalam hal ini bakteri dengan pemberian antibiotik secara sistemik pada kadar hambat minimalnya

atau dosis normal yang seharusnya (Hamilton-Miller, 2002), sedangkan *multiple drugs resistance* diartikan sebagai resistensi terhadap dua atau lebih obat maupun klasifikasi obat (Walsh, 2003). Jadi, resistensi antibiotik adalah kemampuan mikroorganisme untuk bertahan terhadap efek antibiotik, diantaranya dengan memperoleh gen resisten melalui mutasi atau perubahan/pertukaran plasmid (transfer gen) antar spesies bakteri yang sama, contohnya methiciline-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) atau vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) (Tripathi, 2003).

Ada beberapa faktor penyebab terjadinya resistensi bakteri, yaitu faktor primer adalah penggunaan agen antibiotik, munculnya strain bakteri yang resisten terhadap antibiotik, dan penyebaran strain tersebut ke bakteri lain. Selain itu, adanya faktor penjamu seperti lokasi infeksi, kemampuan antibiotik mencapai organ target infeksi sesuai dengan konsentrasi terapi, flora normal pasien, dan ekologi lingkungan merupakan faktor-faktor yang perlu diperhatikan. Penggunaan antibiotik secara berlebihan, memiliki andil besar dalam menyebabkan peningkatan resistensi terhadap antibiotik, terutama di rumah sakit. Faktor-faktor lain yang berpengaruh diantaranya penggunaan antibiotik yang meluas dan irasional, penyalahgunaan

antibiotik oleh praktisi kesehatan yang tidak ahli karena kurangnya perhatian pada efek merusak dari penggunaan antibiotik yang tidak tepat, lebih dari separuh pasien dalam perawatan rumah sakit menerima antibiotik sebagai pengobatan ataupun profilaksis, sekitar 80% konsumsi antibiotik dipakai untuk kepentingan manusia dan sedikitnya 40% berdasar pada indikasi yang kurang tepat, misalnya penggunaan antibiotik untuk infeksi virus (Utami, 2012).

Resistensi antibiotik dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu resistensi alami dan resistensi yang didapat. Resistensi alami merupakan sifat dari antibiotik yang memang kurang atau tidak aktif terhadap suatu bakteri dan bersifat diturunkan. Contohnya *Pseudomonas aeruginosa* yang tidak pernah sensitif terhadap kloramfenikol serta 25% dari *Streptococcus pneumoniae* secara alami resisten terhadap antibiotik golongan makrolid (erythromycin, clarithromycin, dan azithromycin). Masalah resistensi ini dapat diprediksi, sehingga dalam pemberian antibiotik dapat dipilih antibiotik dengan cara kerja yang berbeda.

Resistensi yang didapat apabila bakteri tersebut sebelumnya sensitif terhadap suatu antibiotik kemudian berubah menjadi resisten. Ada 2 kemungkinan mekanisme terjadinya kejadian ini, yaitu karena adanya mutasi pada kromosom DNA bakteri atau terdapat materi genetik

baru yang spesifik dapat menghambat mekanisme kerja antibiotik. Resistensi antibiotik yang didapat dapat bersifat relatif atau mutlak. Contoh dari resistensi yang didapat ialah *Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap ceftazidin, *Haemophilus influenzae* resisten terhadap imipenem dan ampisilin, *Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap ciprofloxacin.

Resistensi didapat yang relatif yaitu *minimal inhibitory concentration* (MIC) antibiotik tertentu meningkat secara bertahap, contohnya resistensi yang didapat pada *gonococci* dan *pneumococci*. Resistensi antibiotik didapat yang mutlak (absolut) terjadi apabila terdapat suatu mutasi genetik selama atau setelah terapi antibiotik. Akibatnya bakteri yang sebelumnya sensitif berubah menjadi resisten dengan peningkatan MIC yang sangat tinggi dan tidak dapat dicapai dengan pemberian antibiotik pada dosis terapi. *Pseudo-resistance* ialah jika pada uji kepekaan didapatkan hasil resisten tetapi di dalam tubuh (*in vivo*) masih efektif, contohnya bakteri *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* resisten terhadap sulbaktam atau ampisilin, *Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap aztreonam. Resistensi silang (*cross-resistance*) ialah resistensi suatu obat yang diikuti oleh obat lain yang belum pernah dipaparkan (Tripathi, 2003). Contoh resistensi silang ialah *Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase* yang

diproduksi oleh bakteri yang resisten terhadap ceftazidime menyebabkan resistensi untuk seluruh cephalosporin generasi III.

### C.1. Mekanisme Molekuler Resistensi terhadap Antibiotik

Resistensi dapat terjadi karena adanya gen resisten. Gen resisten pada bakteri berfungsi melindungi terhadap *inhibitory effect* dari antibiotik. Gen resisten dapat melakukan coding protein transpor membran untuk mencegah antibiotik memasuki sel bakteri, atau melakukan pemompaan untuk mengeluarkan antibiotik sesegera mungkin saat masuk ke dalam sel, sehingga mencegah kontak dengan targetnya (Badan paM, 2001).

Bakteri memperoleh gen resisten dengan beberapa cara, antara lain lewat mutasi DNA bakteri. Mutasi ini diwariskan ke seluruh keturunan yang dihasilkan dari sel inti yang dikenal sebagai proses evolusi vertikal. Bakteri juga dapat melakukan evolusi horisontal, yaitu dengan pertukaran gen antara sel-sel bakteri yang berdekatan. Sebuah mutasi DNA spontan dapat terjadi pada sebuah plasmid dalam suatu sel bakteri. Plasmid ialah DNA ekstrakromosomal yang hanya terdapat pada sel bakteri. Mutasi ini dapat terjadi dari gen yang resisten antibiotik. Mula-mula plasmid bereplikasi dalam sel inang dan ditransfer ke sel bakteri lain. Plasmid tersebut dapat memindahkan informasi

genetik antara bakteri yang berbeda. Jenis transfer genetik tersebut dinamakan konjugasi (Pelczar dan Chan, 1986).

Metode lain dari transfer genetika adalah transduksi, yaitu perpindahan informasi genetik oleh virus penginfeksi bakteri yang disebut bakteriofag. Fage berikatan pada membran sel bakteri lalu melakukan injeksi. Ada 2 hal yang dilakukan oleh fage, yaitu DNA dapat menjadi non infeksius dan menggabungkan gen yang membawanya ke dalam DNA bakteri itu sendiri atau virus dapat berkembang biak dan merusak sel inang (Kenneth, 1995).

Transfer informasi genetik juga dapat terjadi melalui transposon antara DNA virus dan DNA bakteri. Transposisi berarti transfer genetik yang menggunakan transposon, yaitu bahan yang lebih kecil dari DNA untuk membawa gen resisten antibiotik. Transposon dapat keluar dari plasmid dan bergabung dengan DNA inang yang baru atau ke dalam plasmid setelah konjugasi. Informasi genetik yang dibawa transposon masih dapat hidup meskipun plasmid yang mentransfer informasinya sudah mati.

### C.2. Mekanisme Resistensi Bakteri terhadap antibiotik betalaktam

Antibiotik golongan beta laktam banyak digunakan untuk *first line therapy* infeksi bakteri tertentu. Antibiotik tersebut banyak dipilih karena pada umumnya



infeksi itu bersifat campur baik bakteri Gram positif maupun bakteri Gram negatif serta bakteri aerob dan bakteri anaerob. Mekanisme resistensi bergantung pada perubahan dalam target antibiotik yaitu PEP (*Penicilline-binding protein*) yang bertanggung jawab pada sintesa dinding sel dan dapat mengikat penisilin serta antibiotik lain. Reaksi peptidoglikan dengan beta laktam mengakibatkan penghambatan PEP yang *irreversibel* dan lisisnya sel bakteri (Lechevallier *et al.*, 1988). Ada sekitar 56 macam antibiotik beta laktam yang dikelompokkan ke dalam 4 golongan, diantaranya penisilin, sefalosporin, carbapenem, dan monobactam.

Senyawa antibakteri dapat bertemu dengan berbagai macam enzim yang berfungsi merubah struktur obat dan menjadikannya inefektif ketika berada di dalam membran sel luar. Salah satu mekanisme timbulnya resistensi terhadap antibiotik golongan  $\beta$ -laktam khususnya pada bakteri Gram negatif ialah dengan diproduksinya enzim  $\beta$ -laktamase. Enzim ini dapat memecah cincin  $\beta$ -laktam sehingga antibiotik tersebut menjadi tidak aktif. Enzim beta-laktamase disekresi ke rongga periplasma oleh bakteri Gram-negatif dan ke cairan ekstraselular oleh bakteri Gram-positif.

Ada empat mekanisme resistensi bakteri terhadap Penicillin dan juga obat antibiotik golongan  $\beta$ -Lactam, diantaranya

destruksi atau penghancuran antibiotik oleh enzim  $\beta$ -Lactamase, kegagalan antibiotik dalam menembus membran luar bakteri Gram negatif untuk mencapai PBPs3, efflux obat melintasi membran bagian luar dari bakteri Gram negatif, dan afinitas yang rendah antara antibiotika dan PBPs sasaran. Destruksi antibiotik golongan  $\beta$ -Lactam oleh enzim  $\beta$ -Lactamase merupakan mekanisme resistensi yang paling umum dijumpai, dan pada bakteri Gram negatif, khususnya *Pseudomonas aeruginosa* sering bersama dengan mekanisme efflux (Mandell *et al.*).

Untuk resistensi tetrasiklin contohnya ialah pada saat suatu senyawa antibakteri telah berhasil melewati membran sel, senyawa tersebut dapat dieliminasi oleh bakteri dengan mekanisme *efflux pump* yang aktif. Bakteri mengembangkan *efflux pump* yang aktif untuk mengeluarkan antibiotik dari sitoplasma lebih cepat daripada kecepatan senyawa tersebut berdifusi masuk. Oleh karena itu, konsentrasi senyawa antibiotik di dalam bakteri menjadi terlalu rendah, sehingga menjadi tidak efektif. *Efflux pump* merupakan variasi dari *pump* yang biasa digunakan untuk memindahkan nutrisi dan zat sisa keluar masuk sel. *Pump* ini juga dipakai oleh bakteri dalam memproduksi antibiotik untuk memindahkan antibiotik keluar sel dan ke lingkungan sekitarnya. Mekanisme alami ini melindungi bakteri

tersebut dari kemungkinan mati oleh akibat antibiotik yang dihasilkannya sendiri. Di sisi lain mekanisme ini juga membunuh bakteri lain di lingkungan sekitarnya yang dapat mengganggu pertumbuhan bakteri tersebut.

### C.3. Mekanisme Resistensi Antibiotik pada Bakteri Pembentuk Biofilm

Setiap bakteri mempunyai susceptibilitas yang berbeda. Spora bakteri dianggap paling resisten, diikuti oleh mikobakteria, kemudian Gram negatif berbentuk kokus. Ketahanan bakteri tersebut dihubungkan dengan adanya enzim degradatif dan impermeabilitas selular. Lapisan dan korteks pada spora bakteri, arabinogalaktan dan komponen dinding sel lain serta membran luar bakteri Gram negatif membatasi konsentrasi biosida aktif yang mencapai daerah target sel-sel bakteri tersebut. Kondisi khas ini ditemukan pada bakteri biofilm, sebagai hasil mekanisme resistensi intrinsik dari adaptasi fisiologi sel. Kolonisasi biofilm ditemukan dalam matriks glycocalyx. Bakteri akan terlindung dari pengaruh surfaktan, antibodi, dan antibiotik dengan membangun “*guard celf*” pada bagian atas biofilm yang dapat menetralkan antibiotik secara enzimatik atau mengeluarkan antibiotik berdasarkan perubahan struktur permukaannya (Corvianindya dan Brotosoetarno, 2004). Polianionik dari matriks glycocalyx diduga berperan pada resistensi dalam biofilm

sehingga kemampuan pembentukan biofilm pada suatu bakteri dapat dikatakan sebagai salah satu sifat dari patogenitasnya (Pratiwi, 2010).

Resistensi antibiotik dalam bakteri biofilm diduga terjadi karena lambat atau tidak sempurnanya penetrasi antibiotik ke biofilm oleh adanya perubahan lingkungan kimiawi mikro pada biofilm sehingga dapat melawan aksi antibiotik dan adanya perubahan osmotika biofilm melalui perubahan proporsi relatif dari porin sehingga mengurangi permeabilitas *cell envelope* terhadap antibiotik, serta diduga karena subpopulasi mikroorganisme dalam biofilm akan membentuk struktur khas yang memberikan perlindungan pada mikroorganisme (Corvianindya dan Brotosoetarno, 2004).

### KESIMPULAN

Resistensi bakteri patogen terhadap suatu antibiotik dapat terjadi berdasarkan salah satu atau lebih mekanisme, diantaranya mikroba mensintesis suatu enzim inaktivator atau penghancur antibiotika, mikroba mengubah permeabilitasnya terhadap obat, mikroba mengembangkan suatu perubahan struktur sasaran bagi obat, mikroba mengembangkan perubahan jalur metabolik yang langsung dihambat oleh obat, dan mikroba mengembangkan perubahan enzim yang tetap dapat melakukan fungsi metabolismenya tetapi lebih sedikit

dipengaruhi oleh obat dari pada enzim pada mikroorganismenya yang rentan.

### SARAN

Penggunaan obat antibiotik hendaknya bukan tujuan untuk pengobatan, namun untuk mengontrol populasi bakteri.

Oleh karena itu, sebaiknya antibiotik diberikan dalam dosis yang tepat dan penetrasi yang tepat dimana lokasi bakteri berada. Bila dosisnya tepat, maka resistensi tidak berkembang dengan cepat dan efek samping juga akan minimal.

### DAFTAR PUSTAKA

- Badan paM. 2001. Informasi penggunaan antibiotik. *Majalah Farmacia* 2001: 16-17.
- Brooks GF., Butel JS., Morse SA. 2012. Mikrobiologi Kedokteran. Jawetz, Melnitz dan Adelberg. Ed 25. Jakarta: EGC.
- Corvianindya Y., Brotoetarno S. 2004. Resistensi bakteri oral biofilm terhadap antibiotika golongan beta-laktam. *IJD*. 11(2): 83-87.
- Felmingham D., Reinert RR., Hirakata Y., Rodloff A. 2002. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J. Antimicrob. Chemother* 50, Suppl S1: 25-37.
- Gunawan S., Setiabudy R dan Nafrialdi. 2009. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Jakarta. Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK-UI.
- Hadi U. 2008. Antibiotic Usage and Antimicrobial Resistance in Indonesia. Surabaya. Airlangga University Press.
- Hamilton-Miller JM. 2002. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* : a real and present danger?. *Infection*, 30: 118-124.
- Howard BJ dan Rees JC. 1994. Host parasite interactions : Mechanisms of pathogenicity. Dalam : Howard BJ et al. *Clinical and Pathogenic Microbiology*, 2 nd edition, Mosby, 9-36.
- Kementerian Kesehatan RI. 2011. Pedoman penggunaan antibiotik. Jakarta. Departemen Kesehatan RI.
- Kenneth T. 1995. CALS Pathogen! Pest Resistance Discussion. Bacterial resistance to antibiotic. Oct 25, 1995.
- Laurence DR dan Bennet PN. 1987. *Clinical Pharmacology*. Sixth edition. Churchill livingstone. Edinburgh.
- Lechevallier MW., Cawthon CD. Lee RG. 1988. Inactivation of biofilm bacteria. *Appl. Environ. Microbiol*, 54: 2492-9.
- Mandell., Douglas dan Bennet. Principles and Practice of Infectious Diseases 7th Ed.
- Mulyani S. 2013. Kimia dan Bioteknologi dalam Resistensi Antibiotik. Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia V. Surakarta, 6 April 2013.
- Nurmala., Virgiandhy IGN., Andriani., Liana DF. 2015. Resistensi dan Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik di RSUD dr. Soedarso Pontianak Tahun 2011-2013. *eJKI*, 3(1): 21-28.
- Pelczar MJ dan Chan ECS. 1986. *Dasar-Dasar Mikrobiologi I*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Pratiwi RH. 2010. Kemampuan Pembentukan Biofilm pada Bakteri *Escherichia coli* Enteropatogen (EPEC) sebagai Salah Satu Sifat Patogenitasnya. *Jurnal Factor*, 3: 9-13.
- Refdanita., Maksum R., Nurgani A., Endang P. 2004. Pola kepekaan kuman terhadap antibiotika di ruang rawat intensif RS Fatmawati Jakarta tahun 2001-2002. *Makara Kesehatan*, 8(2): 41-48.
- Ryan JL. 1997. Bacterial diseases. Dalam Stites, DP., Terr AI dan Parslow TG. (Eds). *Medical Immunology*, 9<sup>th</sup> edition,

- Prentice-hall International Inc., 684-693.
- Stringer JL. 2006. Basic Concepts in Pharmacology: a Student's Survival Guide. Edisi 3. (diterjemahkan oleh: dr. Huriawati Hartanto). Jakarta. Buku Kedokteran EGC. 186–199.
- Tjay TH dan Rahardja K. 2007. Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya. Edisi VI. Jakarta. PT. Elex Media Komputindo. 193.
- Tripathi KD. 2003. Antimicrobial drugs: general consideration. Essential of medical pharmacology. Fifth edition. Jaypee brothers medical publishers.
- Utami ER. 2012. Antibiotika, Resistensi, dan Rasionalitas Terapi. *Saintis*, 1(1): 124-138.
- Walsh C. 2003. Antibiotics: action, origins, resistance. Washington, D.C. ASM Press.
- WHO. 2008. The International Pharmacopoeia. Fourth Edition. Electronic Version Geneva. World Health Organization.