

## **Kajian Pustaka: Resistensi *Escherichia coli* Terhadap Berbagai Macam Antibiotik pada Hewan dan Manusia**

(*ESCHERICHIA COLI RESISTANCE TO VARIOUS KINDS OF ANTIBIOTICS IN ANIMALS AND HUMANS: A LITERATURE STUDY*)

**Gina Siti Nurjanah<sup>1</sup>,  
Adi Imam Cahyadi<sup>2\*</sup>, Sarasati Windria<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Studi Kedokteran Hewan,  
<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Divisi Mikrobiologi,  
<sup>3</sup>Program Studi Kedokteran Hewan,  
Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran,  
Jl. Raya Bandung Sumedang km. 21, Jatinangor,  
Hegarmanah, Sumedang, Jawa Barat, Indonesia 45363  
Telepon 022-7796373, 7795594, Fax. 022-7795595  
\*e-mail: [adi.imam@unpad.ac.id](mailto:adi.imam@unpad.ac.id)

### **ABSTRAK**

Resistensi antibiotik merupakan salah satu permasalahan yang cukup serius dalam dunia kesehatan. Terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik menyebabkan pengobatan penyakit akibat infeksi tidak lagi efisien karena turun atau hilangnya efektivitas obat. Salah satu bakteri yang banyak resisten terhadap antibiotik adalah *Escherichia coli*. Kajian ini bertujuan untuk mengetahui resistensi *E. coli* terhadap berbagai macam antibiotik pada hewan dan manusia serta mengetahui mekanisme resistensi *E. coli* terhadap antibiotik. Berdasarkan kajian ini diperoleh data bahwa *E. coli* banyak ditemukan telah resisten terhadap antibiotik golongan  $\beta$ -lactam. Namun, beberapa antibiotik yang cukup sensitif terhadap *E. coli* yaitu kloramfenikol dan ciprofloksasin. Mekanisme resistensi pada *E. coli* terdapat empat mekanisme antara lain yaitu  $\beta$ -lactamase (ESBL, Carbapenemase, dan AmpC), modifikasi target, *efflux pumps*, dan *purin loss*.

Kata-kata kunci: *Escherichia coli*; antibiotik; resistensi; mekanisme resistensi,  $\beta$ -Lactamase

### **ABSTRACT**

Antibiotic resistance is one of the serious problems in the world of health. The occurrence of bacterial resistance to antibiotics causes the treatment of disease because the infection is no longer efficient due to decreased or loss of effectiveness of the drug. One of bacteria that is resistant to antibiotics is *Escherichia coli*. The study aims to determine the mechanism of *E. coli* resistance to various antibiotics in animals and humans and know the mechanism of resistance of *E. coli* to antibiotics. Based on this study, data showed that *E. coli* has been found to be resistant to  $\beta$ -lactam antibiotics. However, some antibiotics that are quite sensitive to *E. coli* are chloramphenicol and ciprofloxacin. There are four mechanisms of resistance in *E. coli* including  $\beta$ -lactamase (ESBL, Carbapenemase, dan AmpC), target modification, efflux pumps, and purin loss.

Keywords: *Escherichia coli*; antibiotic; resistance; resistance mechanisms;  $\beta$ -Lactamase

## PENDAHULUAN

*Escherichia coli* merupakan bakteri flora normal yang hidup di usus manusia dan hewan. Bakteri ini pada umumnya tidak berbahaya dan merupakan bagian penting saluran pencernaan yang sehat. Namun, beberapa *E. coli* dapat bersifat patogen yang menyebabkan penyakit seperti diare dan penyakit saluran usus lainnya seperti menyebabkan diare ringan hingga diare berdarah pada sapi muda dan bersifat carrier pada sapi dewasa, sedangkan pada manusia dapat menyebabkan *hemorrhagic colitis* dan *hemolytic uremic syndrome* (HUS) (Anggraini *et al.*, 2013). Infeksi *E. coli* dapat ditularkan melalui kontak langsung dengan seseorang yang sakit atau dengan hewan yang membawa bakteri. Infeksi *E. coli* juga dapat menyebar dengan mudah dari manusia ke manusia.

Pengobatan dan penanganan kasus infeksi akibat bakteri sampai saat ini masih menggunakan antibiotik. Pemakaiannya selama lima dekade terakhir mengalami peningkatan yang luar biasa (Utami, 2012). Akibat penggunaan yang tidak bijak, timbul berbagai masalah resistensi terhadap antibiotik yang menyebabkan pengobatan penyakit infeksi dengan antibiotik tidak lagi efisien, relatif lebih mahal, dan bahkan masalah yang cukup serius adalah bila kemudian tidak ada lagi antibiotik yang dapat digunakan dan mampu untuk mengeradikasi bakteri penyebab infeksi sehingga dapat mengancam jiwa penderita. Resistensi *E. coli* terhadap antibiotik sudah banyak dilaporkan. Hasil penelitian *antimicrobial resistance* in Indonesia (AMRIN-Study) terbukti bahwa dari 2.494 individu tersebar di seluruh Indonesia, 43 persen *E. coli* resisten terhadap berbagai jenis antibiotik. Antibiotik yang telah resisten di antaranya adalah (34%), kotrimoksazol (29%) dan kloramfenikol (25%).

Mengingat pentingnya masalah tersebut, maka pada kesempatan ini penulis mencoba mengemukakan dalam artikel ini pola kepekaan isolat *E. coli* terhadap berbagai macam antibiotik sehingga dapat mengetahui jenis-jenis antibiotik yang masih sensitif terhadap bakteri tersebut, dan diharapkan pengobatan infeksi bakteri *E. coli* dapat ditangani dengan tepat dan akurat

## METODE PENELITIAN

Artikel ini didasarkan pada informasi ilmiah yang diperoleh dari berbagai literatur seperti buku teks dan artikel yang diterbitkan dari berbagai sumber dalam rentang waktu tahun 2010-2020. Pengumpulan data dilakukan dengan mencari artikel ilmiah dan jurnal dengan menggunakan mesin pencari Google Scholar berisikan tentang konsep yang diteliti. Pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan kata kunci “Resistensi *Escherichia coli*”, “Mekanisme resistensi antibiotik”, “Mekanisme resistensi pada *Escherichia coli*”, “Mekanisme resistensi pada *Enterobacteriaceae*”, “*Antibiotics resistance mechanism E. coli*”, “*Antibiotics resistance*”, “*Antibiotic Discovery*” dan “*Antibiotics use in animal infections*” agar artikel yang muncul sesuai dengan topik penelitian.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Resistensi Antibiotik Terhadap *E. coli* pada Hewan

Pemakaian antibiotik di peternakan berperan besar dalam perkembangan resistensi bakteri komensal dan patogen serta dapat meningkatkan risiko pada manusia yang terinfeksi oleh bakteri yang telah mengalami resistensi. Kejadian resistensi mengakibatkan proses pengobatan akibat infeksi bakteri pada manusia menjadi tidak efektif bahkan terjadi kegagalan (Maulana *et al.*, 2018). Salah satunya peternakan ayam dalam beberapa tahun terakhir, antibiotik banyak digunakan sebagai *antibiotic growth promotor* (mempercepat pertumbuhan), dengan pemberian antibiotik melalui pakan, minum dan secara parenteral (Mukti *et al.*, 2017).

Salah satu efek samping yang dapat terjadi dari penggunaan antibiotik secara berlebihan pada peternakan ayam adalah terjadinya resistensi antibiotik terhadap bakteri patogen yang dapat membahayakan manusia. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat pemberian dan dosisnya dapat memicu terjadinya resistensi/ketahanan bakteri terhadap berbagai antibiotik sehingga berakibat pada gagalnya pengobatan pada kasus penyakit bakteri pada ternak (Rosyidi *et al.*, 2018). Pada beberapa peternakan unggas antibiotik yang rutin digunakan adalah amoksisilin, kolistin, doksisisiklin, oksitetrasiklin, tetrasiklin dan tilosin (Wongsuvan *et al.*, 2018; Mehdi *et al.*, 2018), sedangkan antibiotik golongan penisilin (ampisilin), golongan aminoglikosida (gentamisin), dan golongan makrolida (eritromisin) digunakan untuk pengobatan khususnya penanganan penyakit

bakteri pada ternak sapi (Mustika *et al.*, 2015). Obat-obatan yang banyak digunakan biasanya sering tersedia tanpa menggunakan resep dan secara ekonomis lebih murah.

Pada beberapa penelitian Rosyidi *et al.* (2018), Mustika *et al.* (2015), dan Tedesse *et al.* (2012) yang telah dikaji, menyatakan bahwa isolat *E. coli* resisten terhadap antibiotik golongan penisilin dan beberapa menyatakan resisten terhadap golongan tetrasiklin. Seperti pada penelitian antibiotik penisilin merupakan antibiotik golongan betalaktam, diketahui bahwa bakteri Gram negatif seperti *E. coli* memiliki enzim betalaktamase yaitu enzim yang mampu menginaktivasi antibiotik betalaktam (Siswandoyo dan Soekardjo, 2000). Mekanisme resistensi terhadap ampisilin yang berhubungan dengan permeabilitas membran, terjadinya mutasi terluar yang umumnya disandi secara kromosomal sehingga lebih stabil dibandingkan dengan sifat resistensi yang disandi oleh gen pada plasmid. Resistensi *E. coli* terhadap golongan penisilin diduga terkait dengan enzim *beta lactamase* yang dihasilkannya (Gandreau dan Gilbert, 2003). Hal ini yang menyebabkan bakteri Gram negatif seperti *E. coli* O157:H7 menunjukkan sifat resistensi terhadap antibiotik penisilin dan ampisilin (Mustika *et al.*, 2015). Jenis resistensi lain yaitu pada antibiotik golongan tetrasiklin (Teddese *et al.*, 2012). Hal ini disebabkan karena tetrasiklin telah banyak digunakan dalam terapi dan efisiensi pakan ternak dalam sistem produksi hewan yang telah disetujui pada tahun 1948 (Walsh, 2003; Erb *et al.*, 2007). Faktor terjadinya resistensi salah satunya adalah kebiasaan pemberian antibiotik sebagai faktor pertumbuhan atau *Antibiotic Growth Promotor* (AGP) yang menyebabkan ternak lebih cepat tumbuh namun juga dapat menyebabkan peningkatan organisme usus yang resisten terhadap antibiotik (Dibner dan Richards, 2005).

Pada beberapa penelitian lain menyatakan bahwa penggunaan ciprofloksasin dan kloramfenikol masih cukup efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri ini karena tingkat resistensinya masih rendah. Sensitivitas bakteri ini masih tinggi dikarenakan penggunaan antibiotik dalam pengobatan masih jarang dilakukan. Paramedis dan peternak masih belum banyak mengenal dan menggunakan antibiotik jenis ini sehingga belum ditemukan kasus resistensi (Rosyidi *et al.*, 2018).

### **Resistensi Antibiotik Terhadap *E. coli* pada Manusia**

Pada bidang kesehatan manusia, resistensi antibiotik dapat terjadi akibat penggunaan antibiotik secara bersamaan juga dipakai di hewan namun pemakaian yang tidak bijak. Antibiotik di hewan selain sebagai pengobatan juga digunakan untuk makanan hewan ternak yang dilakukan

oleh petani dan kurang diawasi oleh tenaga ahli. Hal ini yang menyebabkan bakteri patogen menjadi resisten terhadap antibiotik karena terjadinya penyalahgunaan antibiotik (Refdanita *et al.*, 2004). Resistensi yang banyak terjadi adalah pada antibiotik tetrasiklin disebabkan penggunaan antibiotik ini paling banyak di masyarakat. Tetrasiklin juga merupakan antibiotik yang paling banyak tersedia pada unit-unit pelayanan kesehatan terutama Pusat Kesehatan Masyarakat (Puskesmas) (Jurnalis *et al.*, 2009). Kasus lain yaitu pada pengobatan Infeksi Saluran Kemih (ISK) antibiotik yang sering digunakan adalah *Cotrimoxazole*, *Fluoroquinolone*, golongan  $\beta$ -Lactam seperti *penicillin* dan *Cephalosporin* (Firizki, 2013).

Pada beberapa penelitian menyatakan bahwa antibiotik ciprofloxacin masih resisten terhadap isolat *E. coli*. Secara umum, ciprofloxacin merupakan antibakteri yang paling baik digunakan untuk *E. coli* (Sumampouw, 2018). Siprofloksasin merupakan antibiotik kelas fluoroquinolon dan diperoleh secara sintesis. Siprofloksasin efektif melawan bakteri Gram negatif dan Gram positif dengan cara menghambat proses replikasi *Deoxyribonucleic Acid* (DNA/Asam nukleat deoksiribosa) yaitu dengan mengikat diri pada sebuah enzim yang disebut DNA gyrase (sebuah tipe II topoisomerase) yang menyebabkan keretakan ganda pada kromosom bakteri. Kerusakan ini bisa terjadi karena enzim yang diikat oleh antibiotik ini diperlukan untuk memisahkan DNA yang direplikasi. *Ciprofloxacin* merupakan obat pilihan kedua setelah *cotrimoxazole* dengan sensitivitas terhadap *E. coli* mencapai 80% (Febrianto *et al.*, 2013). Menurut Sasongko (2014), antibiotik kloramfenikol merupakan antibiotik yang memiliki tingkat resistensi paling kecil dibandingkan dengan antibiotik yang diuji lainnya sehingga antibiotik ini penggunaannya masih efektif untuk pengobatan infeksi *E. coli*. Hilda dan Berliana (2015) pada penelitiannya juga mendapatkan hasil bahwa antibiotik yang masih sensitif di antaranya adalah ciprofloksasin dari golongan fluoroquinolon, dan kloramfenikol dari golongan fenikol, sedangkan antibiotik yang telah resisten pada isolat *E. coli* antibiotik golongan beta laktam seperti ampisilin dan penisilin, dan golongan lainnya seperti eritromisin, tetrasiklin, dan nitrofurantion.

Banyak hal dapat berpengaruh, antara lain selain faktor perilaku pengguna, dan bebasnya orang dapat membeli antibiotik, juga kemungkinan oleh adanya resistensi silang antar strain *E. coli* yang ada di alam, khususnya dari *E. coli* yang memiliki sifat resisten terhadap *E. coli* lain yang belum resisten. *E. coli* memiliki kemampuan untuk melakukan konjugasi antar strain secara alami untuk saling menukarkan beberapa sifat adaptifnya (Sasongko, 2014). Penggunaan antimikrob di

bidang pertanian, manajemen pertanian dan dalam kedokteran hewan termasuk ternak dan hewan pendamping mendukung penyebaran resistensi antimikrob di reservoir hewan dan lingkungan, yang mengarah pada peningkatan resistensi terhadap antimikrob pada bakteri yang menjajah manusia. Penggunaan antimikrob yang tidak tepat dalam pengobatan manusia juga memainkan peran penting dalam masalah kompleks ini. Dengan demikian, penggunaan antimikrob harus dikurangi seminimal mungkin dan pendekatan alternatif harus digunakan untuk membatasi penyebaran resistensi antimikrob pada hewan dan manusia.

### **Mekanisme Resistensi Antibiotik Terhadap *E. coli***

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, dan ekologi lingkungan merupakan faktor-faktor yang perlu diperhatikan (Pratiwi, 2017).

Penggunaan antibiotik secara berlebihan, memiliki andil besar dalam menyebabkan peningkatan resistensi terhadap antibiotik. Faktor-faktor lain yang berpengaruh di antaranya 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). Beberapa survei resep di dalam dan luar negeri menemukan bahwa antibiotik betalaktam masih merupakan antibiotik yang paling banyak diresepkan sehingga kuman-kuman telah resisten terhadap antibiotik tersebut (Hilda dan Berliana, 2015).

Kebanyakan resistensi antibiotik terjadi akibat mutasi atau transfer horizontal gen yang membawa sifat resisten. Gen resisten dapat diwariskan atau dapat diperoleh dari unsur genetik seluler seperti plasmid yang dapat terjadi antar bakteri (Read dan Woods, 2014). Faktor resistensi yang dipindahkan dapat berlangsung dari kromosom ke plasmid atau *vice versa* pada transposon dan integron. Tidak setiap plasmid dapat dipindahkan. yang dapat dipindahkan adalah plasmid faktor R, disebut juga plasmid penular (*infectious plasmids*). Faktor R ini ditularkan terutama di

antara enterobakteria. Bakteri yang resisten terhadap banyak antibiotik disebabkan oleh plasmid yang mengalami resistensi multiple atau terdapatnya gen dalam kromosom yang membawa sifat resistensi (Pratiwi, 2017). Konsentrasi antibiotik dosis rendah (subterapeutik) dapat meningkatkan perkembangan resistensi antibiotik dengan memicu perubahan genetik (Ventola 2015). Mutasi terjadi secara acak, spontan dan tidak tergantung dari adanya antimikrob. Proses mutasi yang dikenal sebagai *single-step mutation* menyebabkan timbulnya resistensi tingkat tinggi dalam jangka waktu singkat dan cepat. Contohnya, mutasi di dalam sistem yang mengatur kromosom yang mengkode (*coded*) produksi  $\beta$ -laktamase oleh *Enterobacter* dan *Citrobacter* spp. Hal ini mengakibatkan terjadinya produksi  $\beta$ -laktamase dalam jumlah yang sangat besar dalam waktu yang sangat singkat sehingga dapat menghidrolisis antimikrob bahkan yang stabil terhadap  $\beta$ -laktamase seperti seftazidim dan sefotaksim. Ada sekitar 56 macam antibiotik beta laktam yang dikelompokkan ke dalam empat golongan, di antaranya penisilin, sefalosporin, carbapenem, dan monobaktam (Pratiwi, 2017). Resistensi bakteri terhadap beta-laktam terdapat tiga jalur yaitu: penghancuran enzim *beta-lactamase* pada antibiotik, perubahan target pada antibiotik, dan penurunan uptake intraseluler antibiotik. Semua jalur ini mempunyai peranan penting terhadap resistensi antibiotik. Akan tetapi, bakteri yang memproduksi *beta-lactamase* dan menghancurkan *beta-lactam* merupakan penyebab utama terjadinya resistensi. *Beta-lactamase* menghasilkan resistensi antibiotik dengan cara memecah struktur antibiotik. *Beta-lactamase* akan membuka cincin *beta-lactam* dan merubah struktur dari obat dan menghalangi ikatan *penisilin binding protein (PBPs)* (Forbes *et al.*, 2007).

### **Mekanisme resistensi *Enterobacteriaceae*:**

#### **$\beta$ -Laktamase**

**Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL).** Enzim ESBL adalah enzim  $\beta$ -laktamase yang terletak di dalam plasmid dan mampu menyebabkan resistensi bakteri terhadap penisilin, sefalosporin spektrum luas dengan rantai samping oksimino (sefotaksim, seftriakson dan seftasidim) dan oksimino-monobaktam aztreonam (tetapi tidak terhadap sefamisin atau karbapenem) melalui hidrolisis ikatan amida dari antibiotik tersebut, tetapi dapat dihambat oleh inhibitor  $\beta$ -laktamase jenis serin yaitu sulbaktam, klavulanat dan tazobaktam (Bush *et al.*, 2011). Bakteri Gram negatif dari *family Enterobacteriaceae* diketahui mengalami resistensi terhadap

sefalosporin generasi ketiga, yang saat ini menjadi masalah utama dalam praktik klinis. Bakteri tersebut menghasilkan *extended-spectrum  $\beta$ -lactamase* (ESBL) (Kang *et al.*, 2017).

Badan internasional seperti *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI) di Amerika dan *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) mencatat bahwa strain yang terdapat ESBL harus dianggap resisten terhadap semua sefalosporin, tetapi tidak untuk *cephamycins* (misalnya: cefoxitin, cefotetan, cefepime). Infeksi saluran kemih yang paling sering terjadi, tetapi pasien umumnya memiliki derajat gejala yang rendah. Seperti bakteri lain yang mendiami saluran pencernaan, strain dengan ESBL dapat menyebabkan infeksi serius yang mengganggu inang (Coates, 2012).

### **Carbapenemase**

Bakteri yang memiliki enzim carbapenemase dapat menonaktifkan agen antibiotik carbapenem seperti imipenem, meropenem, ertapenem, dan doripenem. Bakteri yang memiliki enzim carbapenemase telah mampu menyebar secara global, baik pada spesies primer dan bakteri Gram negatif lainnya. Baru-baru ini temuannya disebut New-Delhi *metallo-beta-lactamase* (NDM-1) pada *E. coli* dan *K. pneumonia* pada pasien rumah sakit di India yang menunjukkan bahwa tidak hanya mengakibatkan resistensi namun juga menyebabkan infeksi yang serius pada beberapa pasien.

Bakteri Gram negatif Enterobacteriaceae dengan resistensi terhadap carbapenem yang diberikan oleh NDM-1 berpotensi menjadi masalah kesehatan global utama. Kumarasamy *et al.* (2010) telah menyelidiki prevalensi NDM-1, di *multidrug-resistant Enterobacteriaceae* di India, Pakistan, dan Inggris. Sebuah isolat resisten *E. coli* ditemukan di Australia menghasilkan carbapenem-hidrolisis  $\beta$ -laktamase. Penyelidikan molekuler mengungkapkan identifikasi pertama dari blaNDM-1 gen metalo- $\beta$ -laktamase di Negara itu. Selain itu, isolat *E. coli* tersebut dinyatakan mampu memperluas spektrum  $\beta$ -laktamase CTX-M-15, bersama dengan dua 16S rRNA methylases, yaitu, Arma dan RmtB, sehingga memperkuat resistensi terhadap aminoglikosida (Poirel *et al.*, 2010).

### **AmpC-Producing Enterobacteriaceae**

AmpC-  $\beta$ -Lactamase terdapat pada famili *Enterobacteriaceae* dan memberikan resistensi terhadap *cephamycin*, oxyimino- $\beta$ -Lactam, monobaktam dan juga resisten terhadap penghambatan

oleh inhibitor- $\beta$ -Lactamase (Thomson, 2001). Plasmid yang dapat menularkan sifat resistensi memiliki gen *bla*<sub>AmpC</sub>. Para ahli mikrobiologi klinis perlu mempertimbangkan mekanisme resistensi yang terjadi. Enzim-enzim AmpC yang berada di plasmid dilaporkan pertama kali pada isolat nosokomial *K. pneumoniae* dan *E. coli* pada akhir 1980-an (Dougherty *et al.*, 2012). Di Amerika Serikat dan di seluruh dunia plasmid bakteri yang memiliki enzim AmpC- $\beta$ -Laktamase masih jarang, dan sebagian besar tingkat patogennya kurang dari 10% (Pitout, 2008).

Dari sudut pandang klinis, infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang memiliki enzim AmpC, pengobatannya dapat dikombinasi dengan sefalosporin dan agen yang lain, namun resistensi dapat berkembang dengan cepat pada pasien secara individu dalam beberapa hari (Rodriguez-Bano *et al.*, 2012). Dari sudut pandang praktis, sebagian besar ahli mikrobiologi dan dokter menganggap enzim ini dapat resisten terhadap semua sefalosporin, dan aztretonam. Kemungkinan tidak resisten terhadap carbapenem, namun mampu menyimpan penentu resistensi pada agen-agen tertentu (Coates, 2004).

### **Modifikasi Target**

Pada *Enterobacteriaceae* resistensi dapat terjadi oleh adanya gangguan atau perubahan enzim *gyrase* dan topoisomerase IV pada resistensi antibiotik quinolon. Pada manusia, peningkatan resistensi golongan antibiotik ini dikaitkan oleh penggunaan obat yang sangat besar (Livermore, 1995). Pada hewan penggunaan quinolon oleh dokter hewan pada peternakan unggas dan juga sebagai tambahan pakan secara paralel dapat meningkatkan resistensi quinolon pada manusia (Endtz *et al.*, 1991). Enzim *gyrase* dan topoisomerase IV adalah enzim kompleks yang disusun oleh dua pasang subunit, yaitu GyrA disandi oleh gen *gyrA* dan GyrB disandi oleh gen *gyrB*. Subunit pada topoisomerase IV adalah ParC dan ParE. Antibiotik quinolon berikatan dengan enzim dan membentuk *drug-DNA-Enzyme* yang dapat mengubah proses sel dan melepaskan DNA yang mematikan bagi bakteri (Hiasa *et al.*, 2000). Substitusi asam amino pada *Quinolone-Resistance-Determining Region* (QRDR) pada GyrA atau ParC dapat menyebabkan resistensi. Pada *E. coli*, sebagian besar mutasi terjadi pada asam amino posisi 83 dan 87 (Friedman *et al.*, 2001).

Resistensi pada quinolon disebabkan oleh sekelompok protein yang termediasi di plasmid yaitu Qnr dan disandi oleh gen *qnrA*, *qnrB*, *qnrD*, dan *qnrS*. Pentapeptida ini berikatan dengan

*gyrase* dan topoisomerase IV yang melindungi DNA dari inhibitor quinolon. Gen *Qnr* sekarang lazim ditemukan di berbagai negara dan terdapat pada spesies *Enterobacteriaceae* yang berbeda termasuk *E. coli* (Cattoir *et al.*, 2007; Park *et al.*, 2007; Pereira *et al.*, 2007; Strahilevitz *et al.*, 2007).

Mekanisme modifikasi target lainnya adalah proses metilasi pada ribosom RNA (rRNA) oleh metilasi 16s dalam resistensi aminoglikosida. Sejauh ini terdapat enam enzim yang telah diklasifikasikan yaitu RmtA, RmtB, RmtC, RmtD, ArmA, dan NpmA. Enzim NpmA adalah satunya yang memetilasi residu A1408 sedangkan yang lain residu G1405 dalam subunit aminoasil ribosom (Doi *et al.*, 2008).

### **Efflux Pump**

*Efflux pumps* menunjukkan peran penting dalam resistensi antibiotik. Tujuan utama dari mekanisme ini adalah untuk membatasi akumulasi komponen beracun di dalam sel. Pompa *efflux* dapat berupa *drug-specific* yang biasanya diekspresikan di kromosom. Jika pompa diproduksi berlebihan, maka dapat memberikan resistensi silang yang dapat berpengaruh ke beberapa kelas obat. Baru-baru ini pompa *efflux* pada fluorokuinolon yang dimediasi oleh plasmid yaitu *QepA* ditemukan pada *E. coli* menunjukkan peningkatan resistensi yang signifikan terhadap *norfloxacin*, *ciprofloxacin*, dan *enrofloxacin* (Yamane *et al.*, 2007).

### **Porin Loss**

Porin adalah saluran membran luar yang berfungsi sebagai filter dalam penghalang permeabilitas. Porin yang hilang dapat menghambat akses antibiotik ke dalam sel bakteri. *Outer Membrane Protein* (OMP) dapat bersifat spesifik dan tidak spesifik. Banyak penelitian tentang struktur dan regulasi porin K-12 terdapat di *E. coli* (Martinez-Martinez, 2008).

## **SIMPULAN**

Pada kajian ini antibiotik yang resisten terhadap isolate *E. coli* adalah antibiotik golongan  $\beta$ -Lactam, sedangkan beberapa penelitian menyatakan bahwa antibiotik yang masih sensitif terhadap *E. coli* adalah kloramfenikol dan ciprofloksasin. Resistensi *Enterobacteriaceae* terhadap antibiotik terutama golongan  $\beta$ -Laktam. Mekanisme utama munculnya resistensi pada famili

*Enterobacteriaceae* terhadap antibiotik  $\beta$ -laktam yaitu munculnya perubahan mutasi pada gen yang dapat mengubah spektrum dari aktivitas enzim bakteri. Mekanisme resistensi pada  $\beta$ -Laktam antara lain adalah adanya enzim yang dapat menyebabkan terjadinya resistensi antara lain adalah *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL), *Carbapenemase*, *AmpC-Producing Enterobacteriaceae*. Selain itu mekanisme resistensi lain yang terjadi pada *Enterobacteriaceae* adalah terjadinya modifikasi target, *Efflux pumps*, dan *Porin Loss*.

### SARAN

Penulis mengharapkan kedepannya perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui resistensi *E. coli* pada hewan dan manusia sehingga dapat diketahui hubungan kejadian resistensi di lingkungan. Untuk pengobatan pada infeksi perlu menggunakan antibiotik yang tepat. Pengujian resistensi pada bakteri hendaknya dilakukan secara berkala.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran dan semua pihak yang telah membantu dalam proses penyelesaian kajian pustaka ini.

### DAFTAR PUSTAKA

- Anggraini R, Salim M, Mardiah E. 2013. Uji bakteri *Escherichia coli* yang resisten terhadap antibiotik pada ikan kapas-kapas di sungai batang arau padang. *J Kimia Unand* 2(2): 17-21.
- Bush K, Fisher JF. 2011. Epidemiological expansion structural studies, and clinical challenges of new  $\beta$ -lactamases from Gram negative bacteria. *Annu Rev Microbiol* 65: 455-78.
- Cattoir V, Weill FX, Poirel L, Fabre L, Soussy C, Nordmann P. 2007. Prevalence of qnr genes in *Salmonella* in France. *J Antimicrob Chemotherapy* 59: 751-754
- Coates ARM. 2012. *Antibiotic Resistance Vol.* 211. London: Springer Heidelberg.
- Dibner JJ, Richards JD. 2005. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poultry Sci* 84: 634-643.
- Doi Y, Wachino J, Arakawa Y. 2008. Nomenclature of plasmid-mediated 16S rRNA methylases responsible for panaminoglycoside resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 2287-2288.

- Dougherty TJ, Pucci MJ. 2012. *Antibiotic Discovery a Development*. London: Springer Heidelberg.
- Endtz HP, Ruijs GJ, van Klingeren B, Jansen WH, van der Reyden T, Mouton RP. 1991. Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother* 27:199–208
- Erb A, Stürmer T, Marre R, Brenner H. 2007. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26: 83–90.
- Febrianto AW, Mukkadas A, Faustine E. 2013. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik pada Pasien ISK di Instalasi Rawat Inap RSUD Undata Palu pada Tahun 2012. *Natural Science* 2(3): 20-29.
- Firizki. 2013. Pola Bakteri dari Isolat Urin Pasien Infeksi Saluran Kemih di 3 Tempat berbeda di Indonesia. *Jurnal Universitas Padjajaran* 11: 20-26.
- Forbes BA, Weissfeld AS, Sahm DF. 2007. Laboratory Methods and Strategies for Antimicrobial Susceptibility Testing. In: *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. Philadelphia: Elsevier. Hlm. 187-213.
- Friedman SM, Lu T, Drlica K. 2001. Mutation in the DNA gyrase A gene of *Escherichia coli* that expands the quinolone resistance-determining region. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 45: 2378–2380.
- Gandreau C, Gilbert H. 2003. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* subspecies *jejuni* strain isolated from human in 1998 to 2001 in Montreal Canada. *Antimicrob Agent Chemoter* 47: 2027-2029
- Hiasa H, Shea ME. 2000. DNA gyrase-mediated wrapping of the DNA strand is required for the replication fork arrest by the DNA gyrase-quinolone-DNA ternary complex. *J Biol Chem* 275: 34780–34786.
- Hilda, Berliana. 2015. Pola Resistensi Bakteri *Staphylococcus Aureus*, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas Aeruginosa* Terhadap Berbagai Antibiotik. *Jurnal Mahakam Husada* 4(1): 11-17.
- Jurnalis YD, Sayoeti Y, Aslinar. 2009. Pola Resistensi Kuman Penyebab Diare Terhadap Antibiotika. *Majalah Kedokteran Andalas* 1(33): 41-46.
- Kang D, Sinuraya RK, Rostinawati T, Abdulah R. 2017. Mutasi Gen blaCTX-M sebagai Faktor Risiko Penyebab Resistensi Antibiotik. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy* 6(2): 135-152.
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, Woodford N. 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases* 10(9): 597-602.
- Livermore DM. 1995. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 8: 557–584
- Martinez-Martinez L. 2008. Extended-spectrum beta-lactamases and the permeability barrier. *Clin Microbiol Infect* 14(1):82–89
- Maulana, Rastina, Ferasyi TR. 2018. Resistensi *Escherichia Coli* Terhadap Antibiotik Dari Telur Ayam Ras Di Minimarket Darussalam Banda Aceh. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner* 2(3): 335-340

- Mehdi Y, Létourneau-Montminy MP, Gaucher ML, Chorfi Y, Suresh G, Rouissi T, Brar SK, Côté C, Ramirez AA, Godbout S. 2018. Use of antibiotics in broiler production: Global impacts and alternatives. *Anim Nutr* 4(2): 170-178.
- Mustika OC, Pinatih KJP, Suardana IW. 2015. Uji Kepekaan *Escherichia coli* O157:H7 Feses Sapi di Kecamatan Kuta Selatan Badung Bali Terhadap Antibiotik. *Indonesia Medicus Veterinus*. 4(4): 342-350.
- Mukti A, Rastina, Harris A, Ismail, Darniati, Masyita D. 2017. Resistensi *Escherichia coli* Terhadap Antibiotik Dari Daging Ayam *Broiler* Di Pasar Rukoh. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner* 1(3): 492-498.
- Park YJ, Yu JK, Lee S, Oh EJ, Woo GJ. 2007. Prevalence and diversity of qnr alleles in AmpC producing *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens*: a multicentre study from Korea. *J Antimicrob Chemother* 60(4): 868–871
- Pereira AS, Andrade SS, Monteiro J, Sader HS, Pignatari ACC, Gales AC. 2007. Evaluation of the susceptibility profiles, genetic similarity and presence of qnr gene in *Escherichia coli* resistant to ciprofloxacin isolated in Brazilian hospitals. *Braz J Infect Dis* 11(1): 40–43.
- Pitout JD. 2008. Multiresistant Enterobacteriaceae: new threat of an old problem. *Expert Rev Anti Infect Ther* 6: 657–669.
- Poirel L, Lagrutta E, Taylor P, Pham J, Nordmann P. 2010. Emergence of metallo- $\beta$ -lactamase NDM-1-producing multidrug-resistant *Escherichia coli* in Australia. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 54(11): 4914-4916.
- Pratiwi RH. 2017. Mekanisme Pertahanan Bakteri Patogen Terhadap Antibiotik. *Jurnal Pro-Life* 4(3): 418-429.
- Read AF, Woods RJ. 2014. Antibiotik resistance management. *Evol Med Public Health* 1: 147.
- Refdanita, Maksun R, Nurgani A, Endang P. 2004. Pola kepekaan kuman terhadap antibiotika di ruang rawat intensif Rumah Sakit Fatmawati Jakarta tahun 2001-2002. *Makara Kesehatan* 8(2): 41-48.
- Rodriguez-Bano J, Miro E, Villar M, Coelho A, Gozallo M, Borrell N, Bou G, Conejo MC, Pomar V, Aracil B, Larrosa N, Agüero J, Oliver A, Fernandez A, Oteo J, Pascual A, Navarro F. 2012. Colonisation and infection due to Enterobacteriaceae producing plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -Lactamases. *J Infect* 64: 176-183
- Rosyidi A, Sriasih M, Sukartajaya IM. 2018. Deteksi *Escherichia Coli* Sumber Ayam Kampung dan Resistensinya Terhadap Berbagai Antibiotik. *Maduranch* 3(1): 17-22.
- Sasongko H. 2014. Uji Resistensi Bakteri *Escherichia Coli* dari Sungai Boyong Kabupaten Sleman terhadap Antibiotik Amoksisilin, Kloramfenikol, Sulfametoksazol, dan Streptomisin. *Jurnal Bioedukatika* 2(1): 25-29.
- Siswandoyo, Soekardjo B. 2000. *Kimia Medisinal*. Cetakan ke-2. Surabaya: Pusat Penerbit dan Percetakan Universitas Airlangga.
- Strahilevitz J, Engelstein D, Adler A *et al.* 2007. Changes in qnr prevalence and fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter* spp. collected from 1990 to 2005. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 3001–3003.
- Sumampouw OJ. 2018. Uji Sensitivitas Antibiotik Terhadap Bakteri *Escherichia Coli* Penyebab Diare Balita Di Kota Manado. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences* 2(1): 104-110.

- Tadesse DA, Zhao S, Tong E, Ayers S, Singh A, Bartholomew MJ, McDermott PF. (2012). Antimicrobial drug resistance in *Escherichia coli* from humans and food animals, United States, 1950–2002. *Emerging Infectious Diseases* 18(5): 741.
- Thomson KS. 2001. Controversies about extended-spectrum and AmpC beta lactamases. *Emerg Infect Dis* 7:333–336
- Utami ER. 2012. Antibiotika, Resistensi, dan Rasionalitas Terapi. *Saintis* 1(1): 124-138.
- Ventola CL. 2015. The antibiotic resistance crisis: Part 1: causes and threats. *Pharmacy Therapeutics* 40(4): 277-283.
- Walsh CT. 2003. *Antibiotics: actions, origins, resistance*. Washington: American Society for Microbiology Press.
- Wongsuvan G, Wuthiekanun V, Hinjoy S, Day NP, Limmathurotsakul D. 2018. Antibiotic use in poultry: a survey of eight farms in Thailand. *Bulletin of the World Health Organization* 96(2): 94-100.
- Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Konda T, Arakawa Y. 2007. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 3354–3360.
- Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. 2009 Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 5046–5054.