

REVIEW JURNAL KAJIAN RESISTENSI ANTIBIOTIK GOLONGAN AMINOGLIKOSIDA DAN GOLONGAN TETRASIKLIN

Eunike Cynthia¹, Rehmadata Sitepu², Chresiani Destianita³

Universitas Ma Chung, Universitas Ma Chung, Universitas Ma Chung

Email korespondensi : 611610009@student.machung.ac.id, rehmadanta.sitepu@machung.ac.id, chresiani.destianita@machung.ac.id

Abstrak

Resistensi merupakan kemampuan bakteri melawan atau menghentikan antibiotik. Namun menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) sekitar 23.000 orang meninggal per tahun akibat resistensi. Resistensi diawali adanya paparan antibiotika, yang awalnya hanya ada satu atau dua bakteri yang mempunyai peluang hidup namun dapat berkembang dan menyebar. Penyebaran melalui orang ke orang, penggunaan antibiotik yang tidak tepat akibat lemahnya kontrol infeksi.

Sehingga, tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui bagaimana proses resistensi oleh bakteri, serta gen yang berperan terhadap resistensi antibiotik Aminoglikosida dan Tetrasiklin. Dengan demikian kita dapat secara bijak dalam penggunaan antibiotik, baik kalangan medis, masyarakat serta membantu dalam upaya mengurangi tingkat resistensi dan dampak resistensi lainnya. Adapun metode penelitian yang dilakukan yaitu metode *review* jurnal dari 40 artikel yang digunakan menjadi bahan untuk membandingkan hasil penelitian beberapa artikel. Artikel yang digunakan menggunakan pencarian *Scholar* dan *Pubmed* yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Dari hasil *review* jurnal bahwa antibiotik Aminoglikosida dan Tetrasiklin memiliki tingkat resistensi yang tinggi. Resistensi Aminoglikosida disebabkan penonaktifan enzimatis oleh *AAC*, *APH* dan *ANT*. Resistensi paling umum terdapat pada enzim *Asetiltransferase* (*AAC*) yaitu gen *AAC(6')-I*. Pada Tetrasiklin resistensi terjadi oleh mekanisme pompa efluks, perlindungan ribosom dan inaktivasi enzimatis. Gen yang paling umum adalah gen *tetM* pada mekanisme perlindungan ribosom yang diungkapkan memediasi resistensi pada beberapa antibiotik seperti Doksisiklin dan Minosiklin.

Kata kunci: Enzim Modifikasi Aminoglikosida, Resistensi Aminoglikosida, Resistensi Tetrasiklin

Resistance is the ability of bacteria to resist or stop antibiotics. However, according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), about 23,000 people die per year from resistance. Resistance begins with exposure to antibiotics, initially there are only one or two bacteria that have a chance to live but can grow and spread. The spread through person to person, inappropriate use of antibiotics due to weak infection control.

So the purpose of this study is to find out how the process of resistance by bacteria, as well as genes that play a role in antibiotic resistance of Aminoglycosides and

Abstract

Tetracyclines. Thus we can wisely use antibiotics, for the medical community, the community and help in efforts to reduce the level of resistance and the impact of other resistance. The research method used is the journal review method of 40 articles which is used as material to compare the results of several research articles. The articles used using *Scholar* and *Pubmed* searches were selected based on inclusion and exclusion criteria.

From the results of a journal review that Aminoglycoside and Tetracycline antibiotics have a high level of resistance. Aminoglycoside resistance is due to enzymatic inactivation by *AAC*, *APH* and *ANT*. The most common resistance is the Acetyltransferase (*AAC*) enzyme, namely the *AAC(6')-I* gene. Tetracycline resistance occurs by efflux pump mechanism, ribosome protection and enzymatic inactivation. The most common gene is *tetM* gene on ribosome protection mechanism which is expressed to mediate resistance to several antibiotics such as Doxycycline and Minocycline.

Keywords: *Aminoglycosides Modifying Enzim, Aminoglycosides Resistance, Tetracycline Resistance*

Pendahuluan

Resistensi merupakan kemampuan bakteri untuk menahan, melawan, menghentikan serta membinasakan antibiotik. Penyebab adanya resistensi adalah penggunaan yang tidak tepat terjadi apabila seseorang yang diberikan obat antimikroba memiliki kurangnya kesadaran dan pengetahuan terhadap kepatuhan penggunaan obat. Resistensi diawali dengan adanya paparan antibiotik, berawal dari satu atau dua bakteri yang mampu bertahan hidup, sehingga bakteri tersebut memiliki kesempatan untuk berkembang, menyebar dan memperbesar potensinya. antibiotik memiliki tingkat resistensi yang tinggi dengan munculnya gen-gen yang ada (Choi dkk., 2003). Sehingga penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana proses resistensi oleh bakteri serta gen yang berperan menyebabkan obat menjadi resisten pada antibiotik Aminoglikosida dan Tetrasiklin. Dengan mengetahui proses dan gen yang muncul pada antibiotik Aminoglikosida dan Tetrasiklin, kita dapat mempertimbangkan pemberian antibiotik pada pasien.

Tinjauan Pustaka

Antibiotik senyawa alami atau sintesis yang memiliki kemampuan untuk menekan atau

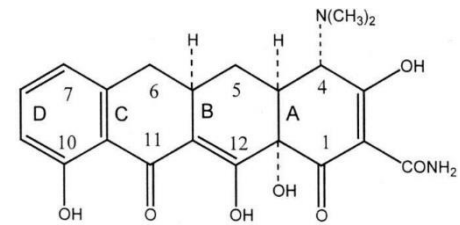


menghentikan proses biokimiawi di dalam suatu organisme, khususnya dalam proses infeksi bakteri. Antibiotik berasal dari kata “anti” dan “bios” yang berarti hidup atau kehidupan (Utami, 2012). Prinsip umum antibiotik bahwa antibiotik tersebut harus bisa menghambat pertumbuhan bakteri tanpa membahayakan inang manusia. Antibiotik berdasarkan struktur terdiri dari Beta laktam, Kloramfenikol, Tetrasiklin, Aminoglikosida.

Resistensi antimikroba merupakan kemampuan suatu mikroba untuk bertahan hidup terhadap efek antimikroba sehingga tidak efektif dalam penggunaan klinis (Permenkes, 2008). Mekanisme terjadinya resistensi yaitu resistensi biologis dan klinis, lingkungan dan mikroorganisme. Sifat resistensi terhadap antibiotik melibatkan perubahan genetik dengan adanya mutasi, transduksi, transformasi dan konjugasi. Penyebab resistensi dapat terjadi akibat penggunaan obat yang irasional, kurangnya pengetahuan, peresepan, penggunaan monoterapi serta infeksi nosokomial.

Antibiotik Aminoglikosida merupakan antibiotik yang mengandung amino gula berasal dari bakteri gram positif genus *Streptomyces* (contohnya Tobramisin) dan *Micromonospora* (contohnya Gentamisin). Berdasarkan strukturnya terbagi menjadi 3 yaitu streptamin, 2-deoksistreptamin pada posisi 4 dan 5 atau 4 dan 6. Antibiotik Aminoglikosida digunakan untuk infeksi sistemik berat disebabkan oleh bakteri gram negatif, Tuberkulosis, pengobatan secara topikal infeksi mata, infeksi pendengaran, infeksi pernafasan dan ensefalopati hati (Legget, 2015). Efek samping penggunaan Aminoglikosida yaitu nefrotoksisitas dan ototoksisitas. *Aminoglycoside Modifying Enzymes* (AMEs) atau enzim yang memodifikasi Aminoglikosida merupakan faktor utama yang resistensi dikodekan oleh gen yang terletak pada plasmid atau transposon.

Tetrasiklin merupakan produk alami poliketida yang ditemukan pada tahun 1940-an dan menunjukkan aktivitas melawan berbagai mikroorganisme termasuk bakteri gram positif dan gram negatif. Disebut Tetrasiklin karena terdiri dari 4 (tetra) hidrokarbon cincin (cycyl) derivasi (ine). Tetrasiklin digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri termasuk pneumonia dan infeksi saluran pernapasan, infeksi kulit, sistem kemih dan infeksi lain akibat hewan. Efek samping penggunaan antibiotik ini yaitu gangguan perut atau usus, alergi, gangguan penglihatan, sakit kepala parah, serta perubahan warna gigi. Mekanisme utama resistensi Tetrasiklin klinis adalah pompa efluks, perlindungan ribosom dan inaktivasi enzimatis (Poole, 2005). Molekul Tetrasiklin terdiri dari inti tetrasiklik leburan linier yaitu cincin A, B, C dan D. Cincin B, C dan D dikaitkan dengan sifat merusak membran. Cincin di linear inti tetrasiklik yang menyatu harus beranggota enam dan mumi karbosiklik pada molekul untuk mempertahankan aktivitas antibakteri. Cincin tersebut ditunjukkan pada gambar di bawah ini :



Gambar 1. Struktur Inti Tetrasiklik

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan menggunakan metode *Review Jurnal*. *Review* berarti tinjauan, meninjau atau mengulas. Metode *review* jurnal dapat diartikan sebuah metode mengulas atau meninjau artikel-artikel ilmiah. Pencarian artikel menggunakan tema resistensi gen pada golongan Aminoglikosida maupun golongan Tetrasiklin.

Setelah artikel yang dicari telah terkumpul sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, selanjutnya akan dilakukan analisis. Tahun terbitan jurnal yang digunakan oleh penulis untuk *review* ini adalah rentang tahun 2010-2022 yang dapat diakses secara *full text* dalam format pdf. Artikel yang telah didapatkan dan sesuai dengan kriteria inklusi kemudian dilakukan *review*. Kriteria inklusi penelitian yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Kriteria Inklusi

Kriteria	Inklusi
Rentang waktu	Tanggal publikasi pada rentang waktu 12 tahun, pada tahun 2010-2022
Bahasa	Inggris dan Indonesia
Jenis Artikel	Jurnal/artikel ilmiah, <i>full text</i>
Tema isi artikel	Artikel menunjukkan adanya gen resistensi yang muncul pada Aminoglikosida dan Tetrasiklin

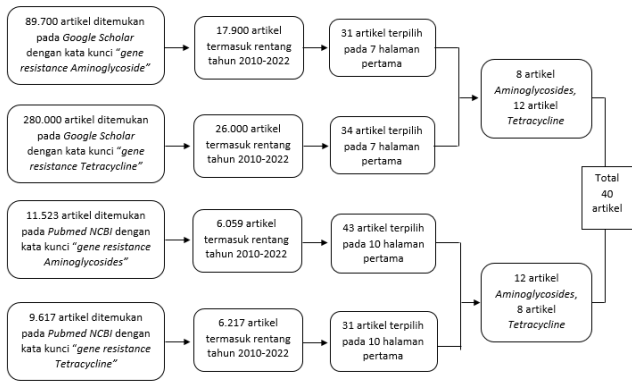
Kriteria eksklusi mencakup faktor atau karakteristik yang membuat populasi yang direkrut tidak memenuhi syarat untuk penelitian. Kriteria eksklusi penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Kriteria Eksklusi

Kriteria	Eksklusi
Rentang waktu	Tanggal publikasi dibawah 12 tahun terakhir (dibawah tahun 2010)
Jenis artikel	Tidak tersedia <i>full text</i>
Tema isi artikel	Artikel tidak menunjukkan adanya gen resistensi pada Aminoglikosida dan Tetrasiklin

Dalam melakukan penelusuran artikel pada *Google Scholar* dan *Pubmed NCBI*, peneliti menggunakan kata kunci “*gene resistance Aminoglycoside*” serta “*gene resistance Tetracycline*”. Keseluruhan proses pencarian artikel dijelaskan pada alur sebagai berikut :





Gambar 2. Diagram Alur Penelusuran Artikel

Hasil dan Pembahasan

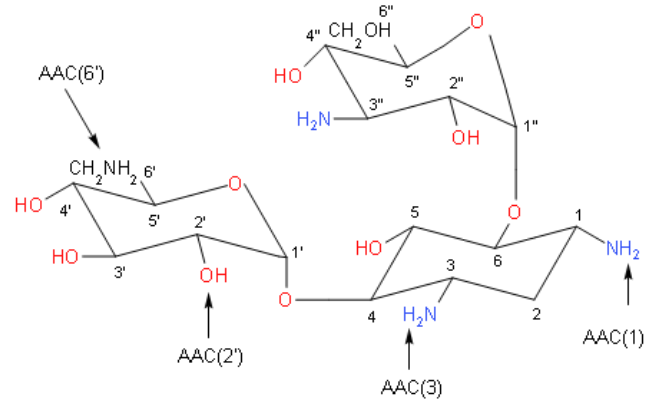
Artikel-artikel terpilih yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi ditemukan sebanyak 40 artikel. Antibiotik golongan Aminoglikosida terdiri atas Streptomisin, Neomisin, Kanamisin, Gentamisin, Tobramisin dan Amikasin. Streptomisin diisolasi dari *Streptomyces griseus* dan memiliki aktivitas yang kurang baik pada strain *Pseudomonas aeruginosa*. Mekanisme kerjanya menghentikan sintesis protein lebih lanjut melalui penghambatan pembentukan ikatan peptida. Streptomisin diberikan secara IV atau IM. Neomisin digunakan untuk mengobati infeksi topikal digunakan oral secara kombinasi sebelum operasi perut dan untuk mengurangi amonia pasien ensefalopati. Neomisin memiliki aktivitas yang lebih baik dari Streptomisin pada gram negatif namun memiliki toksisitas yang tinggi sehingga jarang digunakan secara klinis (Luis & Moncayo, 2007). Kanamisin secara kimiawi mirip Streptomisin dan tidak efektif pada strain *P.aeruginosa*. Kanamisin tidak dapat diabsorpsi secara oral sehingga diberikan secara IV dan IM. Gentamisin efektif *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* dan *Serratia* ((Luis & Moncayo, 2007). Antibiotik ini tidak memiliki gugus OH, memberi perlawanan patogen yang memiliki gugus 3-OH fosfotransferase. Tobramisin efektif *Acinobacter calcoaceticus* dan kurang efektif pada *Serratia marcescens*. Memiliki nilai MIC yang lebih rendah dari Gentamisin terhadap strain *Pseudomonas aeruginosa* (Brogden, dkk. 2014). Diberikan secara IV, IM maupun topikal.

Mekanisme resistensi pada Aminoglikosida modifikasi enzimatik Aminoglikosida oleh N-asetilasi, O-nukleotida dan O-fosforilasi (Legget, 2015).

1). Enzim Asetiltransferase (AAC)

Enzim modifikasi yang mengasetilasi NH₂. AAC terdiri dari 4 kelas, yaitu AAC(1), AAC(2'), AAC(3) dan AAC(6'). Penamaan pada gen resistensi ini yaitu huruf kapital (AAC) merupakan penamaan enzim yang memodifikasi. Untuk angka di dalam tanda kurung setelah enzim seperti AAC(1) merupakan posisi atau kelas resistensi. Huruf kapital setelah tanda penghubung seperti AAC(1)-I merupakan penamaan subkelas. Untuk huruf kecil pada penamaan bagian akhir seperti AAC(1)-Ia merupakan keragaman genetik resistensi. Penamaan pada simbol cincin primer dan ganda berarti bahwa reaksi

terjadi pada gugus gula pertama atau kedua.



Gambar 3 Struktur Kanamisin dan Posisi Modifikasi Enzim AAC (Maria dan Marselo, 2010)

Tabel 4. Modifikasi oleh Enzim AAC

Enzim	Gen	Antibiotika	Bakteri	Isolat
AAC (1)	Ia	P, L, R, A	<i>E.coli</i> <i>Campylobacter spp</i>	Isolat Klinis (Yasir B, Firdous A, dkk, 2016)
AAC (3)	I(a-e) II(a-c) III(a-c) IV	G, F, T, D, A, K, P, L	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ,	Isolat klinis (Ingvild F, Hege S, dkk, 2019)
AAC (6')	I(a-c,e-i) I(l-m) I(p-t) I(z)	T, D, A, K, G	<i>Salmonella enterica</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Acinobacter haemolyticus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Acinobacter baumannii</i>	Manusia, hewan dan makanan (Sergei B, Susan M, dkk, 2018)

Keterangan :

A=Amikasin, D=Dibekasin, F=Fortimisin, G=Gentamisin, K=Kanamisin, L=Lividomisin, N=Neomisin, P=Paramomisin, R=Ribostamin, T=Tobramisin

Nilai konsentrasi hambat minimum atau Minimum Inhibitor Concentration (MIC) merupakan konsentrasi terendah yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan hasil yang dilihat dari pertumbuhan koloni. Kerentanan dan resistensi biasanya diukur sebagai fungsi MIC, konsentrasi minimal obat yang akan menghambat pertumbuhan bakteri (Wanda, 2018).

Tabel 5. Nilai MIC Terhadap Bakteri *Escherichia coli* (Coutinho dkk, 2010)

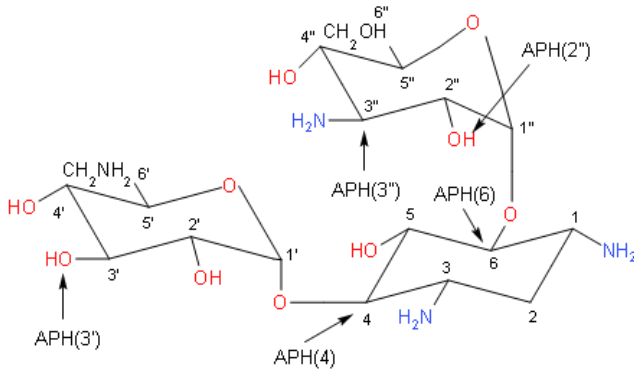
Antibiotik	MIC
------------	-----



Gentamisin	4 µg/ML
Tobramisin	16 µg/ML
Amikasin	64 µg/ML
Kanamisin	64 µg/ML
Neomisin	64 µg/ML

2). Enzim Fosfotransferase (APH)

Aminoglikosida fosfotransferase mengkatalisis transfer fosfat ke gugus hidroksil dari antibiotik (Krause dkk, 2016).



Gambar 4. Struktur Kanamisin dan Posisi Modifikasi pada Enzim APH (Maria dan Marselo, 2010)

Enzim APH memiliki penamaan gen resistensi yang sama dengan AAC. Enzim ini terdiri dari 6 kelas yaitu APH(2''), APH(3'), APH(3''), APH(4), APH(6) dan APH(9).

Tabel 6. Modifikasi oleh Enzim APH

Enzim	Gen	Profil	Bakteri	Isolat
APH(2'')	Ia I(b,d) II(a-b) Iva	K, G, T	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus casseliflavus</i>	Isolat klinis
APH(3')	I(a-d) II III(a-b) IV V VI	K, N, L, P, A	<i>Pseudomonas spp</i> , <i>Serratia spp</i> , <i>Acinobacter spp</i>	Kotoran Peternakan Babi
APH(3'')	I(a-b) IIIa	S	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	Manusia, hewan dan makanan (Sergei dkk, 2018)
APH(4)	I(a-b)	S	<i>Escherichia coli</i> ,	
APH(6)	I(a-d)	S	<i>Streptomyces griseus</i>	
APH(9)	I(a-b)	Sp	<i>Legionella pneumophila</i>	

			a	
--	--	--	---	--

Keterangan :

P=Paramomisin, L=Lividomisin, A=A mikasin,

G=Gentamisin, K=Kanamisin, N=Neomisin,

S=Streptomisin, Sp=Spektinomisin, T=Tobramisin

3). Enzim Nukleotidiltransferase (ANT)

Enzim ANT bekerja dengan menambahkan nukleosida monofosfat (AMP) dari donor ATP ke gugus hidroksil pada posisi 2, 3'', 4', 6 dan 9. Perlekatan AMP pada Adenylation dapat mengaktifkan atau menonaktifkan enzim bahkan mengubah spesifisitasnya.

Tabel 7. Modifikasi oleh Enzim APH

Enzim	Gen	Profil Resistensi	Bakteri	Isolat
ANT(2'')	Ia	K, T, G	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumonia</i>	Isolat klinis, hewan dan makanan (Sergei B, Susan M, dkk. 2018)
ANT(3'')		S	<i>Salmonella enterica</i>	Makanan
ANT(4')		K, N, T, A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Isolat klinis, hewan dan makanan (Sergei B, Susan M, dkk. 2018)
ANT(6)		S	<i>Bacillus subtilis</i>	Isolat Klinis
ANT(9)		Sp	<i>Enterococcus avium</i>	Isolat Klinis

Klasifikasi Tetrasiklin terdiri dari 3 generasi. Generasi pertama diperoleh dari biosintesis yaitu Klortetrasiklin dan Oksitetrasiklin. Generasi kedua diperoleh dari semi sintesis Tetrasiklin yaitu Doksisisiklin dan Minosiklin. Generasi ketiga diperoleh dari sintesis generasi pertama dan kedua, contohnya yaitu Tigesiklin. Tetrasiklin digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri termasuk pneumonia dan infeksi saluran pernapasan, infeksi kulit, sistem kemih dan infeksi lain akibat hewan.



Tabel 8. Nilai MIC Terhadap Strain *Escherichia coli*

Antibiotik	MIC
Tetrasiklin	128 mg/ml
Doksisiklin	16 mg/ml
Minosiklin	2-4 mg/ml
Tigesiklin	2 mg/ml

Mekanisme utama resistensi Tetrasiklin adalah pompa efluks, perlindungan ribosom dan inaktivasi enzimatis. Pompa Efluks, merupakan salah satu contoh mekanisme resistensi yang mengeluarkan antibiotik dari dalam sel bakteri dengan pertukaran proton sebagai sumber energi dengan mempertahankan konsentrasi rendah intraseluler. Antimikroba yang masuk ke dalam sel, akan dipompa keluar sebelum mencapai target. Pompa efluks terjadi karena gen mengkode protein. Pompa efluks dikelompokkan menjadi 2 yaitu gen yang dikodekan pada kromosom dan gen yang dikodekan pada plasmid (*tetK* dan *tetL*).

2). Merubah Situs Target, dalam mekanisme ini bakteri memiliki perlindungan target/mencegah antibiotik mencapai target serta modifikasi situs target yang mengakibatkan penurunan afinitas molekul antibiotik. Adapun mekanisme perubahan situs target terdiri dari adanya mutasi titik pada gen yang mengkode situs target, adanya perubahan enzim serta penggantian target awal (Jose dan Cesar, 2016).

3). Perlindungan Ribosom, merupakan tipe resistensi yang penting terhadap Tetrasiklin. Perlindungan ribosom dilakukan oleh protein sitoplasma bila protein ini muncul pada sitoplasma bakteri, maka Tetrasiklin tidak akan berikatan pada ribosom. Resistensi ini terjadi pada bakteri gram negatif maupun gram positif. (Yulika, 2009). Pada mekanisme ini, terjadi pengurangan konsentrasi Tetrasiklin sehingga terjadi perlindungan ribosom pada bakteri.

Penamaan pada resistensi Tetrasiklin yaitu '*tet*' (*Tetracycline Resistance Gene*) menandai adanya gen resistensi pada Tetrasiklin, kelas gen resistensi ditulis pada bagian akhir dengan huruf alfabet serta huruf kapital. Resistensi terhadap Tetrasiklin terjadi melalui keberadaan gen *tet* dalam DNA bakteri. Gen *tet* mampu menonaktifkan semua Tetrasiklin dengan penambahan gugus hidroksil yang terletak pada cincin inti Tetrasiklin. Adanya gen *tet* dikaitkan dengan elemen genetik atau mikroorganisme yang membawa gen resistensi serta mutasi di dalam situs pengikatan ribosom. Karakteristik molekul gen *tet* dan plasmid yang membawa resistensi dapat membantu menjelaskan bagaimana manusia dan lingkungan yang telah terpengaruh oleh penggunaan Tetrasiklin yang tidak tepat (Ilana, 2007).

Gen resisten pada Tetrasiklin terdiri dari gen *tetA* (gen struktural), *tetK* dan *tetL* (gen struktural) dan gen *tetR* (represor gen) Gen *tetA* terdiri dari 9 kelas yaitu *tetA-tetE*, *tetG*, *tetH-tetJ*. Gen resistensi dari *tetA* berhubungan dengan plasmid konjugatif (Doherty dkk, 2000). Mekanisme pompa efluks merupakan mekanisme resistensi yang paling umum dengan prevalensi tinggi terdapat pada *Enterobacteriaceae* gen *tetA*. Gen *tet otr* merupakan gen penanda gen resistensi Oksitetrasiklin

Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan menggunakan Review Jurnal, dapat disimpulkan bahwa :

- Resistensi terjadi karena adanya bakteri yang tidak terbunuh oleh antibiotik yang kemudian berkembang mengakibatkan kebalnya bakteri terhadap antibiotik. Resistensi pada Aminoglikosida terjadi akibat adanya enzim yang mampu memodifikasi antibiotik sebelum antibiotik tersebut menghasilkan efek. Resistensi pada Tetrasiklin sebagian besar disebabkan oleh mekanisme pompa efluks.
- Adapun enzim yang memodifikasi resistensi Aminoglikosida tersebut yaitu enzim AAC, APH dan ANT yang memunculkan berbagai gen resistensi. Enzim AAC merupakan enzim yang dominan muncul, yaitu gen *AAC(6')-I* ditemukan pada manusia, hewan dan lingkungan. Untuk resistensi pada Tetrasiklin ditunjukkan dengan adanya gen resistensi struktural dan regulasi ditandai oleh gen "*tet*".

Saran

Studi lebih lanjut diperlukan untuk memetakan gen-gen resistensi antibiotik lainnya, serta adanya penelitian lebih lanjut mengenai gen resistensi pada terapi kombinasi yang diberikan saat pengobatan pasien.

Daftar Pustaka

- Adamecz, Z., Nielsen, K. L., Kirkby, N. S., & Frimodt-Møller, N. 2021. Aminoglycoside resistance genes in *Enterococcus faecium*: Mismatch with phenotype. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(8), 2215–2217. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab137>
- Adesoji, A dkk. 2015. Prevalence of tetracycline resistance genes among multi-drug resistant bacteria from selected water distribution systems in southwestern Nigeria. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 14(1), 1–8.
- Aliakbarzade, K., Farania, S., Nik, A. K., Zarei, F., & Tanomand, A. 2014. Prevalence of aminoglycoside resistance genes in *Acinetobacter baumannii* isolates. *Jundishapur journal of microbiology*, 7(10).
- Amini, F., Krimpour, H. A., Ghaderi, M., Vaziri, S., Ferdowsi, S., Azizi, M., & Amini, S. 2018. Prevalence of aminoglycoside resistance genes in *Enterococcus* strains in Kermanshah, Iran. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 43(5), 487–493.
- Aminov, R. I. dkk. 2001. Molecular ecology of tetracycline resistance: Development and validation of primers for detection of tetracycline resistance genes encoding ribosomal protection proteins. *Applied and Environmental Microbiology*, 67(1), 22–32.
- Borjesson, S. dkk. 2010. Genes encoding tetracycline resistance in a full-scale municipal wastewater treatment plant investigated during one year. *Journal of Water and Health*, 8(2), 247–256.
- Brogden, R. N., Pinder, R. M., Sawyer, P. R., Speight, T. M., & Avery, G. S. 1976. Tobramycin: A Review of its Antibacterial and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use. *Drugs*, 12(3), 166–200. <https://doi.org/10.2165/00003495-197612030-00002>
- Bruno J and Prasmana T. 2022. Gentamicin. Asram Medical College, Eluru, India.
- C Reygaert, W. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482–501 <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
- Chopra, I., & Roberts, M. 2001. Tetracycline Antibiotics: Mode of



- Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65(2), 232–260. <https://doi.org/10.1128/mmbr.65.2.232-260.2001>
- Chow, J. W. 2015. Aminoglycoside resistance in enterococci. *Clinical Infectious Diseases*, 31(2), 586–589.
- Coutinho, H. D. M., Costa, J. G. M., Lima, E. O., Falcão-Silva, V. S., & Siqueira-Júnior, J. P. 2010. Increasing of the aminoglycoside antibiotic activity against a multidrug-resistant *E. coli* by *Turnera ulmifolia* L. and chlorpromazine. *Biological Research for Nursing*, 11(4), 332–335. <https://doi.org/10.1177/1099800409340052>
- Davis, M. A., Baker, K. N. K., Orfe, L. H., Shah, D. H., Besser, T. E., & Call, D. R. 2010. Discovery of a gene conferring multiple-aminoglycoside resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(6), 2666–2669. <https://doi.org/10.1128/AAC.01743-09>
- Donhofer, A., Franckenberg, S., Wickles, S., Berninghausen, O., Beckmann, R., & Wilson, D. N. 2012. Structural basis for TetM-mediated tetracycline resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(42), 16900–16905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208037109>
- Dozzo, P., & Moser, H. E. 2010. New aminoglycoside antibiotics. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 20(10), 1321–1341. <https://doi.org/10.1517/13543776.2010.506189>
- El-Badawy, M. F., Tawakol, W. M., El-Far, S. W., Maghrabi, I. A., Al-Ghamdi, S. A., Mansy, M. S. *et al.* 2017. Molecular identification of aminoglycoside-modifying enzymes and plasmid-mediated quinolone resistance genes among *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates recovered from Egyptian patients. *International journal of microbiology*, 2017.
- El-Razik, K. A. A., Arafa, A. A., Hedia, R. H., & Ibrahim, E. S. 2017. Tetracycline resistance phenotypes and genotypes of coagulase-negative staphylococcal isolates from bubaline mastitis in Egypt. *Veterinary World*, 10(6), 702–710. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.702-710>
- Emaneini, M. dkk. 2013. Distribution of genes encoding tetracycline resistance and aminoglycoside modifying enzymes in *Staphylococcus aureus* strains isolated from a burn center. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 26(2), 76–80.
- Encoding, G. 2017. Deteksi Gen Penyandi Sifat Resistensi Metisilin, Penisilin dan Tetrasiklin pada Isolat *Staphylococcus aureus* Asal Susu Mastitis Subklinis Sapi Perah. *Jurnal Sain Veteriner*, 34(1), 60–69.
- European Environment Agency (EEA). 2019. *Antibiotic drug resistance by Capelo-Martínez, José-Luis Igrejas, Gilberto (z-lib.org)* (Vol. 53).
- Fitriana, M. *Gambaran pola kepekaan antibiotik Pada mikroorganisme penyebab infeksi Saluran kemih di puskesmas pamulang dan Ciputat tahun 2017* (Bachelor's thesis, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta).
- Fouhy, F. dkk. 2014. Identification of aminoglycoside and β -lactam resistance genes from within an infant gut functional metagenomic library.
- Gasparrini, A. J., Markley, J. L., Kumar, H., Wang, B., Fang, L., Irum, S., Dantas, G. 2020. Tetracycline-inactivating enzymes from environmental, human commensal, and pathogenic bacteria cause broad-spectrum tetracycline resistance. *Communications Biology*, 3(1). <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0966-5>
- Hedayatianfard, K. dkk. 2014. Detection of tetracycline resistance genes in bacteria isolated from fish farms using polymerase chain reaction. *Veterinary research forum: an international quarterly journal*, 5(4), 269–275.
- Ho, P. L. dkk. 2010. Genetic identity of aminoglycoside-resistance genes in *Escherichia coli* isolates from human and animal sources. *Journal of Medical Microbiology*, 59(6), 702–707.
- Hu, G. Z. dkk. 2013. Prevalence of tetracycline resistance genes and identification of tet(M) in clinical isolates of *Escherichia coli* from sick ducks in China. *Journal of Medical Microbiology*, 62(PART6), 851–858.
- Ida, T. dkk. 2001. Identification of aminoglycoside-modifying enzymes by susceptibility testing: Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(9), 3115–3121.
- Jahantigh, M., Samadi, K., Dizaji, R. E., & Salari, S. 2020. Antimicrobial resistance and prevalence of tetracycline resistance genes in *Escherichia coli* isolated from lesions of colibacillosis in broiler chickens in Sistan, Iran. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02488-z>
- Jana, S., & Deb, J. K. 2006. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 70(2), 140–150. <https://doi.org/10.1007/s00253-005-0279-0>
- Khoramrooz, S. S. dkk. 2017. Detection of tetracycline resistance genes, aminoglycoside modifying enzymes, and coagulase gene typing of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in the southwest of Iran. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(8), 912–919.
- Khosravi, A. D. dkk. 2017. Distribution of genes encoding resistance to aminoglycoside modifying enzymes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 33(12), 587–593.
- Kurnia, R. S. dkk. 2018. Molecular detection of genes encoding resistance to tetracycline and determination of plasmid-mediated resistance to quinolones in avian pathogenic *Escherichia coli* in sukabumi, Indonesia. *Veterinary World*, 11(11), 1581–1586.
- Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. 2016. *Aminoglycosides: An Overview*. 1–18.
- Lancaster, H. dkk. 2005. The maintenance in the oral cavity of children of tetracycline-resistant bacteria and the genes encoding such resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(3), 524–531.
- Latorre, M., Revuelta, J., García-Junceda, E., & Bastida, A. 2016. 6-O-Nucleotidyltransferase: an aminoglycoside-modifying enzyme specific for streptomycin/streptidine. *MedChemComm*, 7(1), 177–183
- Liu, M., Ding, R., Zhang, Y., Gao, Y., Tian, Z., Zhang, T., & Yang, M. 2014. Abundance and distribution of Macrolide-Lincosamide-Streptogramin resistance genes in an anaerobic-aerobic system treating spiramycin production wastewater. *Water Research*, 63, 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.05.045>
- Mahdiyoun, S. M., Kazemian, H., Ahanjan, M., Houri, H., & Goudarzi, M. 2016. Frequency of aminoglycoside-resistance genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates from hospitalized patients. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 9(8). <https://doi.org/10.5812/jjm.35052>
- Marosevic, D., Kaevska, M., & Jačlič, Z. 2017. Resistance to the tetracyclines and macrolide-lincosamide-streptogramin group of antibiotics and its genetic linkage—a review. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 24(2), 338.
- Mir, A. R., Bashir, Y., Dar, F. A., & Sekhar, M. 2016. Identification of genes coding aminoglycoside modifying enzymes in *E.*



- coli of UTI patients in India. *Scientific World Journal*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/1875865>
- Mukhrum M., 2018. Penggunaan Antibiotik Bijak dan Bertanggungjawab Untuk Mengendalikan Resistensi Antimikroba. Institut Parahikma Indonesia.
- Mirnejad, R. dkk. 2016. Identification of aminoglycoside resistance genes by Triplex PCR in *Enterococcus* spp. isolated from ICUs. *Infezioni in Medicina*, 24(3), 222–229.
- Montaz, H. dkk. 2012. Molecular detection of antimicrobial resistance genes in *E. coli* isolated from slaughtered commercial chickens in Iran. *Veterinari Medicina*, 57(4), 193–197. multiplex PCR. 2(2), 47–52.
- Nirmala, S. 2020. Studi Penggunaan Kombinasi Dosis Tetap Kategori 1 Pasien Tuberkulosis Paru Tahap Intensif Pasien Rawat Inap. Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo.
- Nguyen, F., Starosta, A. L., Arenz, S., Sohmen, D., Dönhöfer, A., & Wilson, D. N. 2014. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biological Chemistry*, 395(5), 559–575. <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0292>
- Nigro, S. J., Post, V., & Hall, R. M. 2011. Aminoglycoside resistance in multiply antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* belonging to global clone 2 from Australian hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(7), 1504–1509. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr163>
- Nowak P. *et al.* Co-occurrence of carbapenem and aminoglycoside resistance genes. 2014. *Med Sci Monit Basic Res* : 20: 9-14
- Padmasini, E., Padmaraj, R., & Ramesh, S. S. 2014. High level aminoglycoside resistance and distribution of aminoglycoside resistant genes among clinical isolates of *Enterococcus* species in Chennai, India. *The Scientific World Journal*, 2014
- Prevalence, H., & Conferring, G. 2017. *crossm High Prevalence and Predominance of*. 61(5), 1–9.
- Pyatov, V. dkk. 2017. Detection of selected antibiotic resistance genes using multiplex PCR assay in mastitis pathogens in the Czech Republic. *Acta Veterinaria Brno*, 86(2), 167–174.
- Rahayu, Eka. 2011. Antibiotika, Resistensi dan Rasionalitas Terapi. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. El Hayah Vol. I.
- Rijal Nisha. 2021. Tetracyclines: Mode of Action and Mechanism of Resistance. *Microbe*.
- Roberts, M. C., & Schwarz, S. 2016. Tetracycline and phenicol resistance genes and mechanisms: importance for agriculture, the environment, and humans. *Journal of environmental quality*, 45(2), 576–592.
- Samadi, N., Aali, R., Asgari, E., Mirhosaeini, H., Shahriari, A., Mahmoodi, F. *et al.*, 2015. Identification of clinically antibiotic resistant genes *Aac* (3)-IIa and *Aac* (6')-Ib in wastewater samples by multiplex PCR. *Environmental Health Engineering and Management Journal*, 2(2), 47–52
- Scholar, E. 2007. Oxytetracycline. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1–5. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.62353-0>
- Seyfried, E. E., Newton, R. J., Rubert, K. F., Pedersen, J. A., & McMahon, K. D. 2010. Occurrence of tetracycline resistance genes in aquaculture facilities with varying use of oxytetracycline. *Microbial ecology*, 59(4), 799–807
- Sharifzadeh Peyvasti V, Mohabati Mobarez A, Shahcheraghi F, Khoramabadi N, Razaz Rahmati N, Hosseini Doust R. 2019. High Level Aminoglycoside Resistance and Distribution of Aminoglycoside Resistant Genes among Clinical Isolates of *Enterococcus* Species in Tehran/ Iran, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*.doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.08.008>
- Sheykhsaran, E., Baghi, H. B., Soroush, M. H., & Ghotaslou, R. 2019. An overview of tetracyclines and related resistance mechanisms. *Reviews in Medical Microbiology*, 30(1), 69–75.
- Sjahrurachman, A. 2011. Cara Genetis untuk Menentukan Kerekaan Bakteri Terhadap Antibiotik. Mikrobiologi. Universitas Indonesia, Jakarta.
- Skockova, A., Cupakova, S., Karpiskova, R., & Janstova, B. 2021. Detection of tetracycline resistance genes in *Escherichia coli* from raw cow's milk. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 2021, 777–784.
- Tariq, S., Faheem, S., Rizvi, A., & Anwar, U. 2018. *Tetracycline : Classification , Structure Activity Relationship and Mechanism of Action as a Theranostic Agent for Infectious Lesions-A Mini Review*. 5(4), 5787–5796. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2018.07.001475>
- Zárate, S. G., De La Cruz Claire, M. L., Benito-Arenas, R., Revuelta, J., Santana, A. G., & Bastida, A. 2018. Overcoming aminoglycoside enzymatic resistance: Design of novel antibiotics and inhibitors. *Molecules*, 23(2). <https://doi.org/10.3390/molecules23020284>
- Tahbaz, S. V. dkk. 2019. Characterization of aminoglycoside resistance mechanisms in *acinetobacter baumannii* isolates from burn wound colonization. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 32(2), 115–121.
- Tian, Y. dkk. 2019. Distribution of acquired antibiotic resistance genes among *Enterococcus* spp. isolated from a hospital in Baotou, China. *BMC Research Notes*, 12(1), 12–16.
- Tuckman, M. dkk. 2007. Occurrence of tetracycline resistance genes among *Escherichia coli* isolates from the phase 3 clinical trials for tigecycline. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(9), 3205–3211.
- Vakulenko, S. B. dkk. 2013. Multiplex PCR for detection of aminoglycoside resistance genes in enterococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(3), 1423–1426.
- Vaziri, F. dkk. 2011. The prevalence of aminoglycoside-modifying enzyme genes (*aac* (6')-I, *aac* (6')-II, *ant* (2'')-I, *aph* (3')-VI) in *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinics*, 66(9), 1519–1522.
- Waters Mitchell, Tadi Prasanna. 2022. Streptomycin. Asram Medical College, Eluru, India.
- Wu, N., Qiao, M., Zhang, B., Cheng, W. Da, & Zhu, Y. G. 2010. Abundance and diversity of tetracycline resistance genes in soils adjacent to representative swine feedlots in China. *Environmental Science and Technology*, 44(18), 6933–6939. <https://doi.org/10.1021/es1007802>
- Yu, Z., Michel, F. C., Hansen, G., Wittum, T., & Morrison, M. 2005. Development and application of real-time PCR assays for quantification of genes encoding tetracycline resistance. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(11), 6926–6933. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.11.6926-6933.2005>
- Yoshizawa, N. dkk. 2020. Manure compost is a potential source of tetracycline-resistant *escherichia coli* and tetracycline resistance genes in Japanese farms. *Antibiotics*, 9(2), 2–11.

