

Prosiding-peptidoglycan

by Kholis Audah

Submission date: 12-May-2020 02:53PM (UTC+0700)

Submission ID: 1322399752

File name: prosiding-semnas-PBBMI-2016-28-35.pdf (128.67K)

Word count: 3152

Character count: 22157

Peptidoglikan Membran Sel sebagai Target Antibakteri

Julkipli¹, Kholis Abdurachim Audah^{1*}, Ayu M. Hapsari¹, Haryanto Wardoyo²

16

¹Department of Biomedical Engineering, Swiss German University, EduTown BSDCity, Tangerang 15339, ²PT. Novis Natura Navita, Gudang Sentra Bitung B1, Jalan Baitusaadah KM 9 Kadu, Tangerang 15810, Banten

*Korespondensi Penulis: email: kholis.audah@sgu.ac.id

Abstrak

Infeksi bakteri resistan antibiotik merupakan salah satu masalah besar dalam bidang kesehatan yang menuntut banyak penelitian dari berbagai multidisiplin ilmu. Secara global, 480.000 orang terinfeksi resistan TB setiap tahunnya dan bel¹⁸ dapat ditemukan solusinya. Hasil penelitian antibakteri resistan pada tahun 2000-2004, *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRS¹²) dan bakteri penghasil *Extended Spectrum Beta Lactamases* (ESBL) teridentifikasi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan RSUP dr. Kariadi Semarang. Beberapa jenis bakteri menjadi resistan disebabkan oleh beberapa faktor. Pada umumnya, antibiotik bekerja dengan menembus membran sel dan mengganggu proses biosintesis peptidoglikan penyusun membran sel bakteri (antimitosis). Namun, mekanisme tersebut terbukti memicu resistansi bakteri. Lambat laun bakteri dapat mempelajari mekanisme dan meningkatkan resistansinya. Oleh karena itu, pendekatan yang tepat untuk mengeliminasi bakteri resistan adalah sangat penting dan seharusnya menjadi prioritas utama dalam bidang kesehatan. Pendekatan yang lebih tepat adalah dengan menggunakan senyawa kimia atau alami yang merusak membran sel secara langsung dari luar sel bakteri, sehingga peluang resistansi menjadi lebih kecil. Antibakteri tipe ini bekerja spesifik berikatan dengan peptidoglikan membran sel, sehingga menyebabkan peningkatan porositas membran sel dan menyebabkan lisis atau kematian sel. Artikel ini berisi pembahasan mengenai mekanisme kerja antibiotik, perkembangan resistansi bakteri dan bagaimana bakteri resistan tersebut dapat menyebar. Pada akhirnya, pemahaman tersebut dapat mendorong perkembangan sintesa antibakteri yang jauh lebih efektif dan aman dalam hal resistansi bakteri.

Kata kunci: bakteri resistan, peptidoglikan membran sel, antibakteri

Peptidoglycan Cell Membrane as Antibacterial Target

Julkipli¹, Kholis Abdurachim Audah^{1*}, Ayu M. Hapsari¹, Haryanto Wardoyo²

16

¹Department of Biomedical Engineering, Swiss German University, EduTown BSD City, Tangerang 15339, ²PT. Novis Natura Navita, Gudang Sentra Bitung B1, Jalan Baitusaadah KM 9 Kadu, Tangerang 15810, Banten

* Correspondence email: kholis.audah@sgu.ac.id

Abstract

Antibiotic resistant bacterial infections are among of the major health problems that promote many studies from multidisciplinary fields. Globally, 480,000 people is infected by resistant TB every year [21] it can not be solved. The results of the study of antibacterial resistance in 2000-2004, Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and a bacteria Extended Spectrum Beta lactamases (ESBL) are identified in the Hospital dr. Soetomo and dr. Kariadi Semarang. Some types of bacteria become resistant due to several factors. In general, antibiotics worked through penetrating cell membranes and disrupting the process of peptidoglycan biosynthesis of bacterial cell membrane constituent (antimitotic). However, this mechanism proved to trigger bacterial resistance. The bacteria can learn the mechanisms and increase the resistance gradually. Therefore, the appropriate approaches to eliminate bacterial resistance is very important and should be a priority in the health field. A more appropriate approach is to use chemical or natural compounds that damage the cell membrane directly from the outside of the bacterial cell, so the chances of resistance becoming smaller. This type of work specific antibacterial bind to peptidoglycan cell membranes, resulting in increased porosity of cell membranes and cause cell lysis or death. This article contains a discussion of the mechanism of action of antibiotics, development of resistance in bacteria and how these resistant bacteria can spread. Ultimately, this understanding can encourage the development of antibacterial synthesis much more effective and safe in terms of bacterial resistance.

Keywords: resistant bacteria, *peptidoglycan cell membrane*, antibacteria

Pendahuluan

Mikroba resistan meliputi bakteri, parasit (protozoa dan cacing), virus, dan jamur. Namun, resistansi tertinggi terjadi pada bakteri.¹ Masalah bakteri resistan tidak hanya terjadi di Indonesia tapi juga terjadi di seluruh dunia. Bakteri resistan menjadi masalah yang sangat pelik dan harus segera diatasi bersama-sama.

Resistansi disebabkan oleh insting alami bakteri untuk bertahan hidup dan akibat penggunaan antibiotik, antiseptik dan desinfektan yang kurang tepat (Wardoyo et al., 2016, unpublished data). Antibiotik merupakan obat yang secara umum diresepkan. Namun, 30 - 50% nya ternyata tidak diperlukan atau tidak bekerja optimal. Antibiotik juga digunakan pada hewan ternak untuk mencegah, mengontrol dan mengobati penyakit, dan meningkatkan produksi ternak.² Berbagai jenis limbah antiseptik dan desinfektan untuk kebutuhan sanitasi di masyarakat dan rumah sakit dibuang ke lingkungan dan menjadi sumber pemicu resistansi di lingkungan.³

Sebelum antibakteri ditemukan, bakteri hadir dan hidup dalam bentuk alami dan tidak mengembangkan resistansinya. Reaksi berlebihan manusia terhadap bakteri dengan menerapkan standar tinggi pada higienitas dan sanitasi menginduksi bakteri untuk bermutasi supaya tetap bisa bertahan hidup. Resistansi bakteri terhadap antibiotik menyebabkan peradaban kesehatan manusia mundur seperti sebelum antibiotik ditemukan.

Asia Tenggara yang meliputi negara-negara berkembang, termasuk Indonesia, memiliki angka kasus resistansi antibiotik tertinggi di dunia, khusus nya infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus methicillin resistans* (MRSA).¹ *S. aureus* merupakan bakteri penyebab infeksi nosokomial yang banyak terjadi di Indonesia. Di negara maju, seperti Inggris, diperkirakan satu dari lima pasien pasca operasi esofagektomi terinfeksi *S. aureus* di *University Hospital of Wales*.⁴

Artikel ini dibuat untuk menjadi salah satu referensi tentang pemahaman bagaimana mekanisme kerja antibiotik, bagaimana penggunaan antibiotik yang tidak tepat justru menyebabkan bakteri resistan dan bagaimana infeksi bakteri resistan tersebut dapat menyebar. Pada akhirnya, pemahaman tersebut dapat mendorong penelitian multidisiplin ilmu untuk dapat mensintesa antibiotik yang jauh lebih efektif dan aman dalam hal resistansi bakteri baru dan mencegah penyebaran bakteri resistan.

1. Mekanisme kerja dan resistan antibiotik

Mekanisme umum antibiotik yang menyebabkan kematian sel bakteri berpusat pada penghambatan fungsi selular melalui interaksi primer antara antibiotik dengan target komponen sel bakteri. Antibiotik dapat diklasifikasikan berdasarkan komponen sel atau sistem yang dipengaruhinya. Berdasarkan kemampuannya, antibiotik dapat diklasifikasikan menjadi bakterisida (menyebabkan kematian sel) dan bakteristatik (menghambat pertumbuhan sel). Umumnya mekanisme bakterisida meliputi: penghambatan replikasi DNA, sintesis RNA, sintesis dinding sel, atau sintesis protein (5). Berikut penjelasan lebih detail mengenai mekanisme bakterisida:

a. Penghambatan replikasi DNA oleh antibakteri kelas fluoroquinolon

Fluoroquinolon merupakan antibiotik turunan dari asam nalidixic yang disintesis dari chloroquin (quinine). Fluoroquinolon dibedakan menjadi beberapa generasi berdasarkan pada struktur kimia dan perbedaan kualitatif dalam kemampuannya membunuh bakteri, yaitu: generasi pertama (asam nalidixic dan sinoksasin), generasi kedua (norfloksasin, ciprofloksasin, lomefloksasin, ofloksasin, dan levofloksasin),

generasi ketiga (sparflokasin, gatiflokasin, dan grepaflokasin) dan generasi keempat (trovaflokasin, moxiflokasin, dan gemiflokasin).⁵ Pada saat replikasi DNA, Fluoroquinolon mengganggu kerja enzim DNA gyrase (topoisomerase II) dan topoisomerase IV (topo IV), dengan mengikat enzim tersebut pada saat pembelahan DNA dan mencegah untai DNA tersebut bergabung kembali.⁶

Resistensi antibiotik kelas fluoroquinolon terutama disebabkan oleh mutasi pada gen DNA gyrase, yakni *gyrA* yang menyebabkan penurunan afinitas antibiotik terhadap enzim yang membantu replikasi.⁷

b. Penghambatan sintesis RNA oleh antibakteri kelas rifampisin

Rifampisin menghambat transkripsi RNA dengan berikatan dengan subunit DNA yang secara aktif mentranskripsikan RNA polymerase. Secara umum, rifampisin tergolong sebagai bakterisida untuk bakteri Gram-positif dan bakteriostatik untuk bakteri Gram-negatif. Rifampisin merupakan antibiotik yang pertama kali digunakan untuk pengobatan melawan *Mycobacteria tuberculosis* (penyebab TB) dikarenakan induksi yang efisien dalam membunuh mycobacteria.⁸

Mutasi pada gen *rpo B* menyebabkan perubahan konformasi pada tempat ikatan antara rifampisin dan sub unit β . Perubahan pada tempat ikatan ini menyebabkan rifampisin tidak dapat terikat pada sub unit β .⁸

c. Penghambatan Sintesis dinding membran sel

β -laktam dan glikopeptida merupakan kelas antibiotik yang mengganggu biosintesis homeostatik dinding membran sel. Penghambatan sintesis dinding membran sel menyebabkan perubahan bentuk dan ukuran sel, menginduksi respon stress sel, dan berakhir pada lisis sel β -laktam (penisilin, carbapenem, dan sefalosporin) bekerja menghambat ikatan unit peptidoglikan (PG) melalui penghambatan reaksi formasi ikatan peptida yang dikatalisasi oleh enzim transpeptidase.⁹ Penghambatan ini tercapai dengan terbentuknya penisilin binding protein (PBP) pada sisi aktif enzim transpeptidase yang menonaktifkan enzim sehingga tidak dapat menghidrolisis ikatan yang terbentuk.

Mekanisme paling umum pada bakteri Gram-positif adalah dengan menurunnya afinitas PBP. Kehadiran PBP2a dari gen *mecA* merupakan awal berkembangnya MRSA. Sebelum PBP2a dikenal, resistansi penisilin dikarenakan aktivitas enzim penisilinase. Mekanisme resistansi utama pada bakteri Gram-negatif disebabkan oleh adanya enzim β -laktamase. Sebagai tambahan, penetrasi dan delesi fungsi porin berperan pada β -laktam tertentu. Delesi fungsi porin yang disertai produksi β -laktamase menyebabkan resistansi pada semua jenis β -laktam suatu hari nanti.¹⁰

Turunan antibiotik glikopeptida, vancomisin, bekerja menghambat sintesis PG dan aktivitas transglikosilase dan transpeptidase pada aktinobakteri. Umumnya, glikopeptida bertindak sebagai penghambat sterik pada saat pematangan PG dan mengurangi kekuatan mekanis dari sel, meskipun beberapa glikopeptida yang dimodifikasi menunjukkan reaksi kimia langsung dengan enzim transglikosilase.¹¹

Mekanisme resistansi antibiotik kelas glikopeptida terkait dengan perubahan struktur substrat enzim yang bergabung dengan asam amino pada prekursor pentapeptida, yaitu penggantian C-terminal D-Ala dengan D-lactat atau D-serin yang menyebabkan afinitas vankomisin berkurang.¹²

d. Penghambatan sintesa protein

Kelas antibiotik penghambat sintesa protein merupakan kelas yang paling besar dan dibagi menjadi dua subkelas: penghambatan ribosom sub unit 50S dan 30S.⁵ Penghambatan ribosom sub unit 50S meliputi antibiotik kelas macrolid (eritromisin), linkosamid (clindamisin), streptogramin (dalfopristin/ quinuprostin), amfenikol (kloramfenikol), dan oksazolidinon (linezolid). Pada umumnya, penghambat ribosom sub unit 50S bekerja dengan menghambatinisiasi translasi (oxazolidinon) atau translokasi peptidil tRNA yang menghambat raksi peptidiltransferase pada untai peptida awal. Kelompok antibakteri ini kehilangan kemampuan aktivitas antibakterinya ketika elongasi telah melewati panjang kritical.¹³

Penghambatan ribosom sub unit 30S meliputi famili antibiotik tetrasiklin dan aminosiklitol. Tetrasiklik bekerja menghambat akses aminoasil-tRNA menuju ribosom. Kelas Aminosiklitol terdiri dari famili antibiotik spectinomisin dan aminoglikosid (streptomycin, kanamisin, dan gentamisin), yang berikatan dengan komponen 16SrRNA dari subunit ribosom 30S. Spectinomisin mengganggu stabilitas ikatan peptidil-tRNA ke ribosom dengan menghambat translokasi elongasi yang dipengaruhi katalis, tapi tidak menyebabkan protein *mistranslasi*.¹⁴

Diantara semua penghambat ribosom, turunan alami dari subkelas aminoglikosid merupakan satu-satunya yang bersifat bakterisida. Ikatan antara aminoglikosid dan ribosom tidak langsung menghentikan proses tranlasi protein. Antibiotik kelas ini memicu protein *mistranslasi* dengan menghasilkan asam amino yang salah pada perpanjangan untai peptide. Respirasi juga berperan penting pada serapan aminoglikosid dan sifat letalnya. Pada bakteri Gram-negatif seperti *E. coli*, setelah adsorpsi molekul antibiotik terjadi melalui interaksi elektrostatis, aminoglikosid mengubah potensial membran. Serapan yang dipengaruhi respirasi bergantung pada aktivitas sitokrom yang berasosiasi dengan membran dan mengatur potensial elektrokimia melalui *quinone pool*.¹⁴

Resistansi dapat terjadi karena tiga hal, yaitu: penurunan serapan; kurangnya reseptor; menurunnya afinitas ribosomsub unit 30Sterhadap aminoglikosida dan modifikasi enzim; plasmid yang membawa R factor yang mengkode pembentukan enzim, sebagai contoh: asetil transferase, nucleotidyltransferase dan phosphotransferase yang dapat mengubah dan menginaktifkan antibiotik aminoglikosid.¹⁴

2. Mekanisme penyebaran resistansi

Terdapat tiga area utama dalam penyebaran bakteri resistan. Berikut penjelasan secara lebih detail mengenai tiga area utama tersebut:

a. Penyebaran antibakteri resistan dari hewan ternak dan konsumsi daging hewan ternak

Intervensi untuk membatasi kemunculan dan penyebaran bakeri resistan pada hewan ternak dapat disesuaikan dengan langkah-langkah berikut: melarang dan membatasi penggunaan antibiotik sebagai pemicu pertumbuhan dan penggunaan non terapi lainnya, meningkatkan keamanan panganpertanian, mengembangkan strategi pengobatan hewan ternak alternatif dan meningkatkan kebiasaan higienis dalam konsumsi daging hewan ternak, mengembangkan program pelatihan untuk dokter hewan, petani, dan pengolah makanan dan perlunya dibangun sistem pengawasan resistan antibiotik terpadu pada hewan ternak.¹⁵

b. Penyebaran antibakteri resistan pada lingkungan dan masyarakat

Program pelatihan penggunaan antibiotik ditujukan untuk dokter, perusahaan obat dan masyarakat, supaya antibiotik tidak selalu diresepkan atau ditunda pemberiannya. Langkah selanjutnya harus mencakup pedoman resep antibiotik baru, pelaporan aktif antibiotik yang diresepkan dan dikonsumsi, dan pengawasan pelaksanaan program pada resistansi antibiotik. Namun, penerapan langkah-langkah tersebut memerlukan substansi kebijakan pemerintah baik skala nasional maupun internasional.¹⁶

Fakta lainnya, antibakteri masuk ke lingkungan sebagai limbah darimasyarakat atau rumah sakit yang dibuang melalui saluran air dan masuk ke sungai. Akumulasi antibakteri selanjutnya menseleksi bakteri resistan, mengubah lingkungan menjadi *reservoir* antibiotik resistan raksasa sejalan dengan peningkatan polusi. Langkah strategis untuk mengurangi paparan lingkungan harus diutamakan sebagai peningkatan sistem industri dalam hal sanitasi dan dekontaminasi limbah rumah sakit.³

c. Penyebaran antibakteri resistan pada fasilitas kesehatan umum (rumah sakit, puskesmas, dan klinik)

Tingkat pemunculan antibakteri resistan pada fasilitas kesehatan umum sangat berkaitan dengan penggunaan ruang VIP atau unit terbuka (dua atau tiga pasien dalam satu kamar), pengawasan penggunaan antibiotik, kebersihan lingkungan, sterilitas alat rumah sakit, higienitas dan program kontrol infeksi. Sebagai tambahan, langkah pengontrolan seharusnya disesuaikan dengan bakteri yang bersangkutan, identifikasi infeksi baik endemik maupun epidemik.¹⁷

3. Desain antibiotik yang aman dan efektif

Resistansi antibiotik berkembang ketika bakteri mengalami mutasi yang membuat bakteri mampu bertahan melawan antibiotik. Ini merupakan awal munculnya strain patogen yang resistan terhadap antibiotik tertentu, bahkan untuk semua kelas antibiotik. Manusia membutuhkan antibiotik yang mudah diserap tubuh, berpotensi melawan bakteri pada rentang yang luas dan aman untuk tubuh manusia.

Pertimbangan utama dalam mengkonsumsi antibiotik adalah seberapa banyak yang dikonsumsi (intake) dan seberapa banyak yang diserap (uptake) oleh tubuh, sehingga dapat dipastikan bahwa senyawa antibiotik tersebut sampai pada bakteri yang ditargetkan. Darah kaya kandungan air dan protein yang memiliki kemampuan untuk mengikat senyawa kimia, maka senyawa antibiotik sejatinya harus larut dalam air dan memiliki sifat pengikatan spesifik untuk mengikat senyawa baik protein lain atau non protein yang dikandung dalam darah. Pertimbangan lainnya adalah dosis penggunaan dan kepekaan organ terhadap senyawa antibiotik.

Ketika senyawa kimia sampai pada daerah terinfeksi, senyawa tersebut harus langsung dapat bereaksi dengan komponen spesifik bakteri penyebab infeksi. Antibiotik harus memiliki target spesifik komponen bakteri yang belum pernah dieksploitasi atau dapat mengeksploitasi komponen bakteri dengan mekanisme yang berbeda, sehingga target dapat dirusak tanpa atau sedikit menimbulkan resistansi.

PG membran sel selalu menjadi target utama, yang mengarah pada penghambatan proses pembelahan (antimitosis). Namun, umumnya antibiotik tidak bekerja langsung pada PG membran sel, melainkan pada biosintesisnya yang pada akhirnya menghasilkan bakteri resistan. Kelas fluoroquinolon yang mengganggu replikasi DNA, kelas Rifampisin yang mengganggu sintesis RNA, kelas β -laktam yang mengganggu sintesis protein.

Menurut Wardoyo (2016, unpublished data), senyawa antibiotik harus menyerang bakteri langsung dari luar -berikatan langsung dengan PG membran sel, sehingga kemungkinan terjadinya resistansi menjadi lebih kecil. Konsep ini diadopsi dari mekanisme alkohol yang dapat membunuh bakteri atau bersifat antiseptik dan tidak pernah menyebabkan resistansi. Senyawa antibiotik baru ini harus larut dalam air dan berikatan spesifik hanya dengan PG membran sel. Proses yang terjadi selanjutnya adalah ikatan antara antibiotik-PG membran sel mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran sel yang ekstrim, sehingga menyebabkan sel bakteri menjadi lisis.

Penggunaan ekstrak tumbuhan juga dapat menjadi alternatif untuk dijadikan antibakteri (Audah et al., 2016, unpublished data). Kandungan *fenolik* dan *flavonoid* yang tinggi pada ekstrak tumbuhan diyakini memiliki kemampuan antibakteri. Mekanisme antibakteri *fenolik* meliputi adsorpsi, disrupsi membran sel bakteri, interaksi dengan enzim dan metal ion deprivasi. Sedangkan mekanisme antibakteri flavonoid meliputi sifat lipofil *flavonoid*, inaktivasi enzim *adhesion* bakteri, dan transport protein membran sel bakteri.¹⁸

Kesimpulan

Pendekatan multidisiplin ilmu demi penemuan antibakteri baru (antibiotik, antiseptik dan desinfektan) yang aman dan efektif dalam hal resistansi sangat diharapkan. Terlepas dari sumber antibakteri tersebut, apakah murni senyawa kimia atau senyawa aktif alami dari ekstrak tumbuhan. Beberapa hal yang harus dipastikan adalah antibakteri baru harus memiliki nilai intake dan uptake yang baik, bekerja spesifik, aman untuk manusia, dan yang paling penting adalah tidak menimbulkan resistansi.

Kebijakan pemerintah juga sangat diharapkan dalam hal pengaturan penggunaan antibiotik yang diresepkan oleh dokter baik dari fasilitas umum (puskesmas, rumah sakit daerah, maupun rumah sakit pusat) maupun dokter praktek pribadi. Perlu juga dikembangkan mekanisme skrining awal untuk mendiagnosa keberadaan bakteri resistan pada pasien, sehingga dapat pasien yang terinfeksi bakteri resistan dapat menerima perlakuan khusus. Selain itu, dokter juga berkewajiban untuk memberi pemahaman yang baik mengenai penggunaan antibiotik kepada masyarakat.

23

Ucapan terima kasih

Penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih untuk PT. N3 (Novis Natura Navita) yang telah memberikan dana penelitian kepada penulis. Penulis juga ingin menyampaikan terima kasih kepada Bobby H. dan Doddy Kustaryono (STKIP Surya) dan semua pihak yang telah membantu kegiatan penelitian penulis baik secara langsung maupun tidak langsung.

Daftar Pustaka

1. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO Press; 2014.
2. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States; 2014
3. Pruden A, Larsson DG, Amezquita A, Collignon P, Brandt KK, Graham DW, et al. Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. *Environ Health Perspect*. 2013;121:878–85.
4. Bowrey DJ, Evans MD, Clark GWB. *Impact of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Infection on Outcome after Esophagectomy*. *World J Surg*. 2007; 31:326-331

5. Kohanski MA, Dwyer DJ, and Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8(6):423–435.
6. Drlica K, Malik M, Kerns RJ, Zhao X. Quinolone-mediated bacterial death. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:385–92.
7. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJV. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. 2014; 22(8):438-445
8. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin Pharmacokinet*. 2006;40:327–41.
9. Holtje JV. Growth of the stress-bearing and shape-maintaining murein sacculus of *Escherichia coli*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62:181–203.
10. Bush K. Antimicrobial agents targeting bacterial cell walls and cell membranes. *Rev. sci. Tech. Off. int. Epiz*. 2012;31(1):43-56
11. Ge M, et al. Vancomycin derivatives that inhibit peptidoglycan biosynthesis without binding D-AlaD-Ala. *Science*. 1999;284:507–11.
12. Courvalin P. Vancomycin resistance in Gram-positive cocci. *Clin. infect. Dis*. 2006; 42(1):S25–34.
13. Tenson dan Mankin. MicroReview: Antibiotics and the ribosome. *Molecular Microbiolog*. 2006; 59(6):1664–77
14. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2001;65:232–60.
15. Roca et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbe and New Infect*. 2015; 6: 22–29
16. Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, Eisenstein BI, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis*. 2011;52(Suppl. 5):S397–428.
17. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl. 1):1–55.
18. Baba SA, Malik SA. Determination of total phenolic and flavonoid content, antimicrobial and antioxidant activity of a root extract of *Arisaema jacquemontii* Blume. *J. Taibah Univ. Sci*. 2015; 9(4):449–454.

Prosiding-peptidoglycan

ORIGINALITY REPORT

17%

SIMILARITY INDEX

16%

INTERNET SOURCES

12%

PUBLICATIONS

14%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

pt.scribd.com

Internet Source

2%

2

aricjournal.biomedcentral.com

Internet Source

1%

3

basicmedicalkey.com

Internet Source

1%

4

Li-Guan Li, Xiaole Yin, Tong Zhang. "Tracking antibiotic resistance gene pollution from different sources using machine-learning classification", *Microbiome*, 2018

Publication

1%

5

clinphytoscience.springeropen.com

Internet Source

1%

6

Elecia J. Henry, Susan J. Bird, Pauline Gowland, Michael Collins, John P. Cassella. "Ferrocenyl chalcone derivatives as possible antimicrobial agents", *The Journal of Antibiotics*, 2020

Publication

1%

7	fr.scribd.com Internet Source	1%
8	Keith Poole. "Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms", <i>Annals of Medicine</i> , 2009 Publication	1%
9	www.cnrs-gif.fr Internet Source	1%
10	www.oie.int Internet Source	1%
11	www.nmun.org Internet Source	1%
12	repository.wima.ac.id Internet Source	1%
13	www.ann-clinmicrob.com Internet Source	1%
14	oatao.univ-toulouse.fr Internet Source	1%
15	Franklin D. Lowy. "Antimicrobial resistance: the example of <i>Staphylococcus aureus</i> ", <i>Journal of Clinical Investigation</i> , 05/01/2003 Publication	1%
16	Yuda G. Hadiprodjo, Aulia A. Iskandar, Tutun Nugraha. "Design and construction of Thermally	1%

Combined Microcurrent Electrical Therapy device for Rheumatoid Arthritis treatment", 2011 2nd International Conference on Instrumentation, Communications, Information Technology, and Biomedical Engineering, 2011

Publication

17

Antwerpen, M.H.. "DNA microarray for detection of antibiotic resistance determinants in *Bacillus anthracis* and closely related *Bacillus cereus*", *Molecular and Cellular Probes*, 200704

Publication

<1%

18

ghsaindonesia.files.wordpress.com

Internet Source

<1%

19

academic.oup.com

Internet Source

<1%

20

delmarzf.blogspot.com

Internet Source

<1%

21

apps.who.int

Internet Source

<1%

22

adoc.tips

Internet Source

<1%

23

docobook.com

Internet Source

<1%

24

www.farmakoterapi.com

Internet Source

<1%

Exclude quotes On

Exclude matches < 10 words

Exclude bibliography On