



**ANTIMICROBIAL RESISTANCE  
MAJOR GLOBAL CRISIS (AMR)  
(WHO)**

**BACTERIAL EVOLUTION: THE ROAD  
TO RESISTANCE**

Materi yang disampaikan pada Webinar  
tanggal 20 Juli 2024 yang diselenggarakan  
oleh Farmasipedia



# TREN BARU DALAM PENGUNAAN ANTIBIOTIKA: RESISTENSI DAN ALTERNATIF BARU

URIP HARAHAHAP

PRODI MAGISTER DAN DOKTOR ILMU  
FARMASI FAKULTAS FARMASDI USU  
2024



**FARMASIPEDIA**

**FARMASIPEDIA**

Sekretariat : Komplek Ruko Jcity, Jalan. Karya Wisata Blok. B 17-18, Medan Johor  
Telp (061)42007979 - 085270030596

No : 478/U/SEK/VI/2024

04 Juni 2024

Perihal : Permohonan Menjadi Narasumber

Kepada Yth :

Prof. Dr. Urip Harahap, Apt

di

Tempat

Dengan Hormat,

Berhubung akan dilaksanakannya “**Seminar Farmasi : Antibiotik dan Kortikosteroid Update**” oleh Farmasipedia. Maka, bersamaan dengan surat ini, kami sebagai panitia pelaksana memohon kepada Ibu untuk dapat menjadi salah satu narasumber dalam acara yang akan dilaksanakan pada :

Hari/tgl : Sabtu, 20 Juli 2024

Topik Presentase : Tren Peranan dalam Penggunaan Antibiotik: Resistensi dan Alternatif Baru

Waktu Presentase : 08.30 s/d 10.00 WIB

Tempat : Zoom Meeting & Live Streaming Youtube

Demikian surat ini kami sampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Hormat kami,

Ketua Panitia

Muhammad Rimba Ferdianto

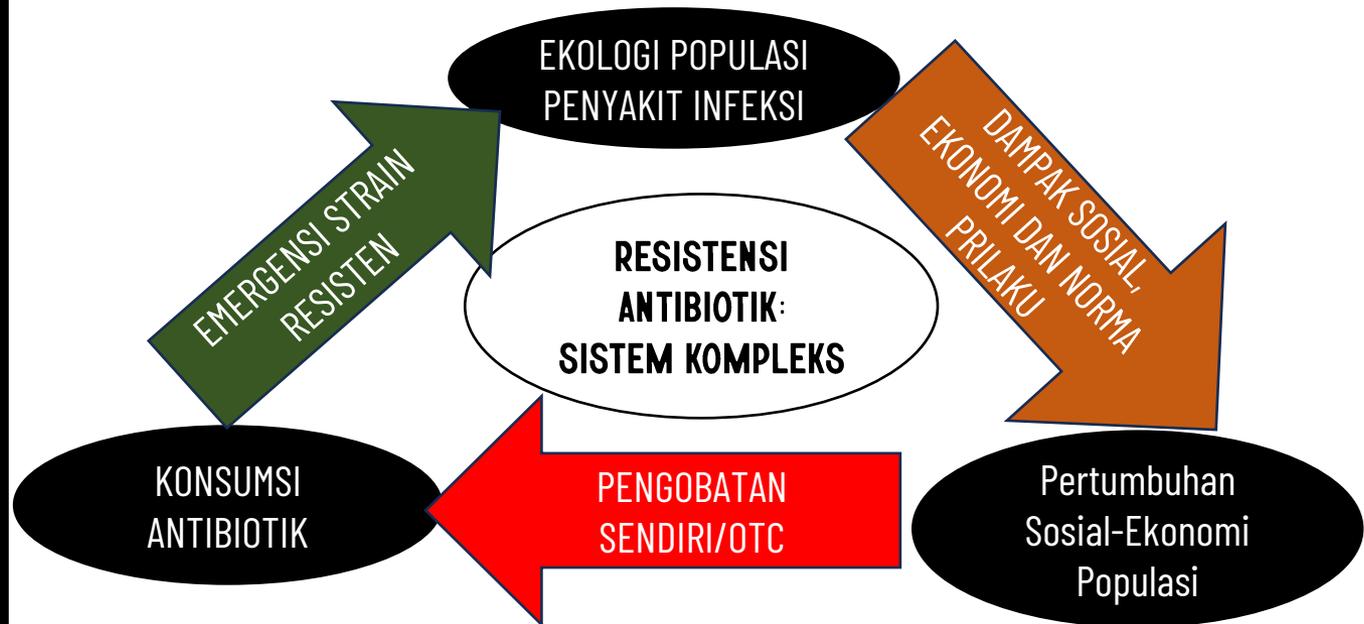
**SEMINAR FARMASI : ANTIBIOTIK  
DAN KORTIKOSTEROID  
UPDATE**

# ANTIBIOTIC DRUG-RESISTANCE AS A COMPLEX SYSTEM



Resistensi antibiotik: sistem terintegrasi, dipengaruhi oleh ekologi populasi infeksi, pertumbuhan sosial-ekonomi populasi, dan konsumsi antibiotik oleh individu dalam populasi

Bagaimana interaksi infeksi dengan host, penyebaran dan dinamikanya, serta bagaimana infeksi bertahan atau menyebar dalam populasi.



Frekuensi dan bagaimana penggunaan AB oleh individu pada populasi. Penggunaan berlebihan/tidak tepat, misal tak menghabiskan semua dosis/ menggunakan AB untuk infeksi virus → mendorong resistensi.

Tingkat pendapatan, pendidikan, infrastruktur, dan layanan kesehatan bisa mempengaruhi cara menggunakan AB, misalnya, mengakses AB lebih mudah atau peningkatan perawatan kesehatan yang tidak tepat.

Resistensi bukan sistem terpisah dan parsial, tetapi hasil interaksi ketika faktor itu: ekologi piopulasi infeksi, pertumbuhan sosial-ekonomi, dan konsumsi AB. Misal: pertumbuhan populasi dan tingginya mobilitas mempercepat penyebaran infeksi (penyakit menular). Kemudahan dan keluasan akses terhadap AB berpotensi kesalahan penggunaa yan akan memperparah masalah resistensi.



Pengatasan harus pendekatan holistik dan multi-sektoral, seperti konsep *One Health* (pendekatan kolaboratif, multi-sektoral, dan transdisipliner baik skala lokal, nasional, dan global untuk mencapai hasil yang optimal (kesehatan manusia, hewan, dan lingkungan)

## 1. TUJUAN PENYAJIAN

1. Menjelaskan tren baru dalam penggunaan antibiotika
2. Mengidentifikasi penyebab dan dampak resistensi antibiotika
3. Mengeksplorasi alternatif baru yang muncul sebagai solusi

## 2. Pengertian dan Fungsi Antibiotika

### Definisi antibiotika

- Antibiotik adalah senyawa atau zat yang digunakan untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri dan mikroorganisme lainnya yang menyebabkan infeksi.
- Antibiotik bekerja berbagai cara, seperti mengganggu sintesis dinding sel bakteri, menghambat fungsi protein esensial bakteri, atau merusak materi genetik bakteri. Antibiotik tidak efektif terhadap virus, jamur, atau parasit.

## PENGERTIAN DAN DEFINISI

## 2. Pengertian dan Fungsi Antibiotika

### Definisi antibiotika

- Antibiotik pertama yang ditemukan adalah penisilin oleh Alexander Fleming pada tahun 1928.
- Sejak itu, berbagai jenis antibiotik telah dikembangkan dan digunakan untuk mengobati berbagai infeksi bakteri .

Mayo Clinic. "Antibiotics: Are you misusing them?"

History.com Editors. "Penicillin Discovered

World Health Organization. "Antibiotic resistance

## 2. Pengertian dan Fungsi Antibiotika

### Definisi antibiotika (CONT..)

- Antibiotik pertama yang ditemukan adalah penisilin, yang ditemukan oleh Alexander Fleming pada tahun 1928.
- Sejak itu, berbagai jenis antibiotik telah dikembangkan dan digunakan untuk mengobati berbagai infeksi bakteri

MedlinePlus. "Antibiotics.

### Sejarah singkat penggunaan antibiotika

- memberikan gambaran tentang perkembangan antibiotik dari penemuan awal hingga tantangan resistensi yang dihadapi saat ini
- Penggunaan AB diawali sejak Alexander Fleming menemukan penisilin. 1928
- *Penicillium notatum* menghasilkan zat yang mampu membunuh berbagai bakteri. Penemuan ini dianggap sebagai titik awal era antibiotik modern

Centers for Disease Control and Prevention.  
"Antibiotic Resistance Questions and Answers.

## 2. Pengertian dan Fungsi Antibiotika

### Sejarah penggunaan AB (cont..)

- Alexander Fleming, seorang ahli bakteriologi asal Skotlandia, menemukan bahwa kultur *Staphylococcus* yang ia tinggalkan secara tidak sengaja telah terkontaminasi oleh jamur *Penicillium*.
- Ia memperhatikan bahwa di sekitar koloni jamur, bakteri *Staphylococcus* tidak tumbuh. Fleming menyebut zat aktif yang dihasilkan oleh jamur ini sebagai "penicillin"

### Pengembangan dan Produksi Massal (1940-an)

- Meski ditemukan pada tahun 1928, penicillin baru mulai diproduksi secara massal pada awal 1940-an.
- Hal ini berkat kerja keras Howard Florey, Ernst Boris Chain, dan rekan-rekannya yang berhasil mengisolasi dan memurnikan penicillin untuk digunakan dalam pengobatan.
- Penicillin pertama kali digunakan secara luas pada Perang Dunia II untuk mengobati infeksi pada tentara, yang secara signifikan menurunkan angka kematian akibat infeksi luka

The History of Antibiotics." (2023). Centers for Disease Control and Prevention (CDC

Fleming, A. (1929). "On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*." *British Journal of Experimental Pathology*, 10(3), 226-236.

## 2. Pengertian dan Fungsi Antibiotika

### Penemuan Antibiotik Lain

- Penemuan penicillin memicu penelitian lebih lanjut yang mengarah pada ditemukannya berbagai jenis antibiotik lain. Di antaranya adalah streptomycin (ditemukan pada tahun 1943 oleh Selman Waksman), yang merupakan antibiotik pertama yang efektif melawan tuberkulosis. Setelah itu, berbagai kelas antibiotik lain ditemukan, termasuk tetrasiklin, makrolida, dan sefalosporin

### Perkembangan Resistensi Antibiotik

- Sejak penggunaan luas antibiotik, masalah resistensi bakteri terhadap antibiotik mulai muncul. Bakteri dapat mengembangkan mekanisme yang membuat MIKROBA kebal terhadap efek antibiotik, sehingga menyebabkan infeksi yang lebih sulit diobati. Hal ini mendorong upaya berkelanjutan dalam penelitian dan pengembangan antibiotik baru serta strategi untuk mengatasi resistensi antibiotik.

Chain, E., Florey, H. W., Gardner, A. D., Heatley, N. G., Jennings, M. A., Orr-Ewing, J., & Sanders, A. G. (1940). "Penicillin as a chemotherapeutic agent." *The Lancet*, 236(6104), 226-228. Waksman, S. A. (1947). "What Is an Antibiotic or an Antibiotic Substance?" *Mycologia*, 39(5), 565-569.

The History of Antibiotics." (2023). Centers for Disease Control and Prevention (CDC

### 3. Fungsi utama antibiotika dalam pengobatan infeksi

- a. Menghentikan Pertumbuhan Bakteri (Bakteriostatik): Antibiotika yang bersifat bakteriostatik bekerja dengan menghambat pertumbuhan dan reproduksi bakteri. Dengan cara ini, sistem kekebalan tubuh memiliki kesempatan lebih baik untuk membunuh bakteri yang tersisa dan mengendalikan in
- b. Membunuh Bakteri (Bakterisida): Antibiotika yang bersifat bakterisida langsung membunuh bakteri. Antibiotika ini bekerja dengan merusak dinding sel bakteri, mengganggu sintesis protein atau asam nukleat, atau mengganggu fungsi penting lainnya di dalam sel bakteri, sehingga menyebabkan kematian bakteri
- c. Mencegah Penyebaran Infeksi: Dengan membunuh bakteri atau menghambat pertumbuhannya, antibiotika membantu mencegah penyebaran infeksi ke bagian tubuh lain atau ke orang lain

### 3. Fungsi utama antibiotika dalam pengobatan infeksi

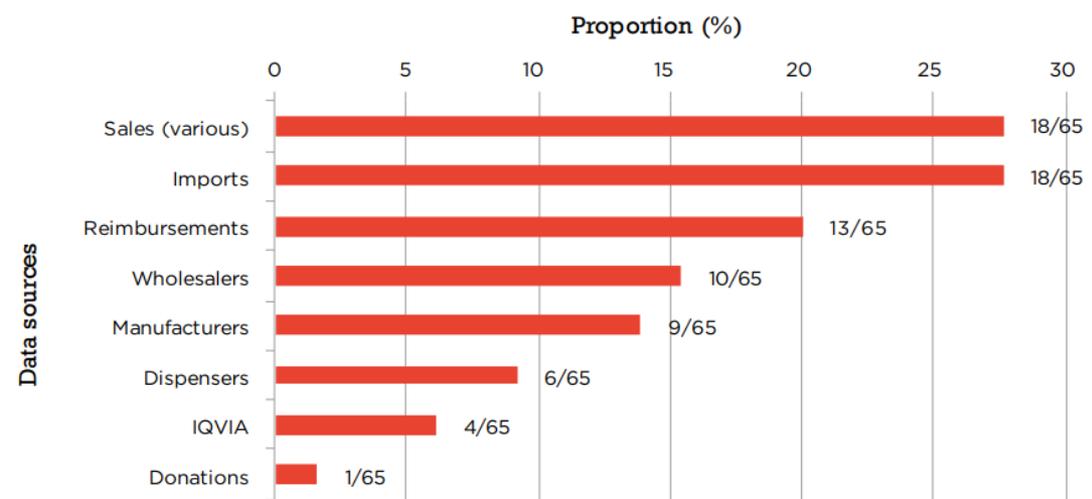
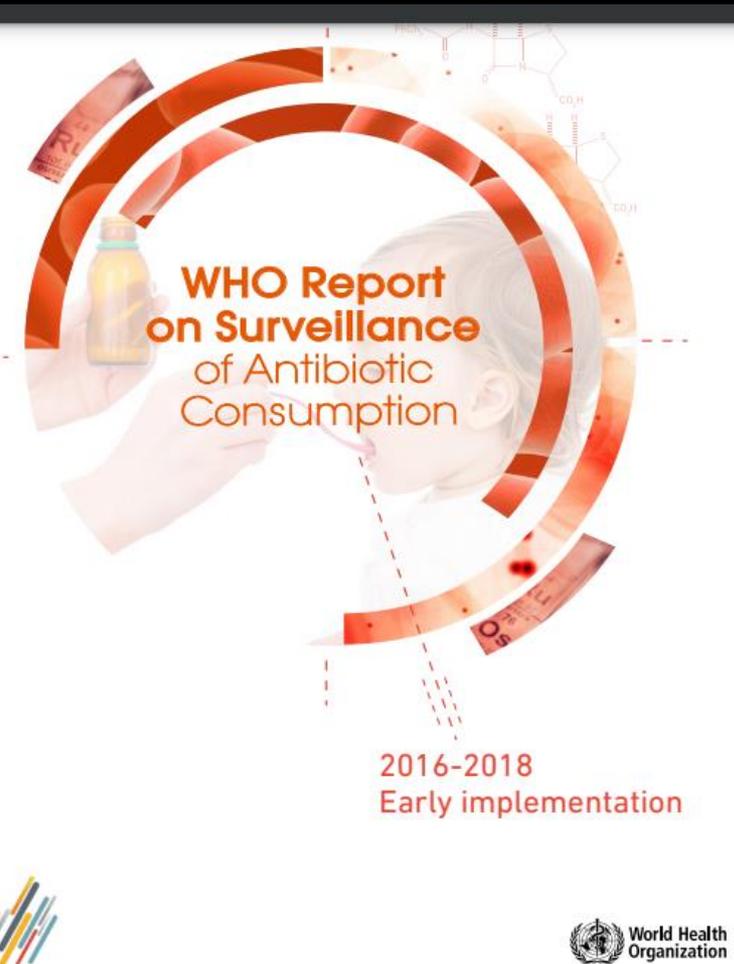
d. Mengurangi Gejala Penyakit: Dengan mengurangi jumlah bakteri dalam tubuh, antibiotika membantu mengurangi gejala penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri, seperti demam, peradangan, nyeri, dan lain-lain.

e. Mengurangi Risiko

Komplikasi: Pengobatan infeksi dengan antibiotika dapat mencegah komplikasi serius yang bisa terjadi akibat infeksi bakteri yang tidak diobati atau diobati dengan tidak adekuat. Contohnya termasuk sepsis (infeksi darah), abses, dan kerusakan organ.

## 4. Data dan Statistik Terkini

### a. Statistik penggunaan antibiotika global



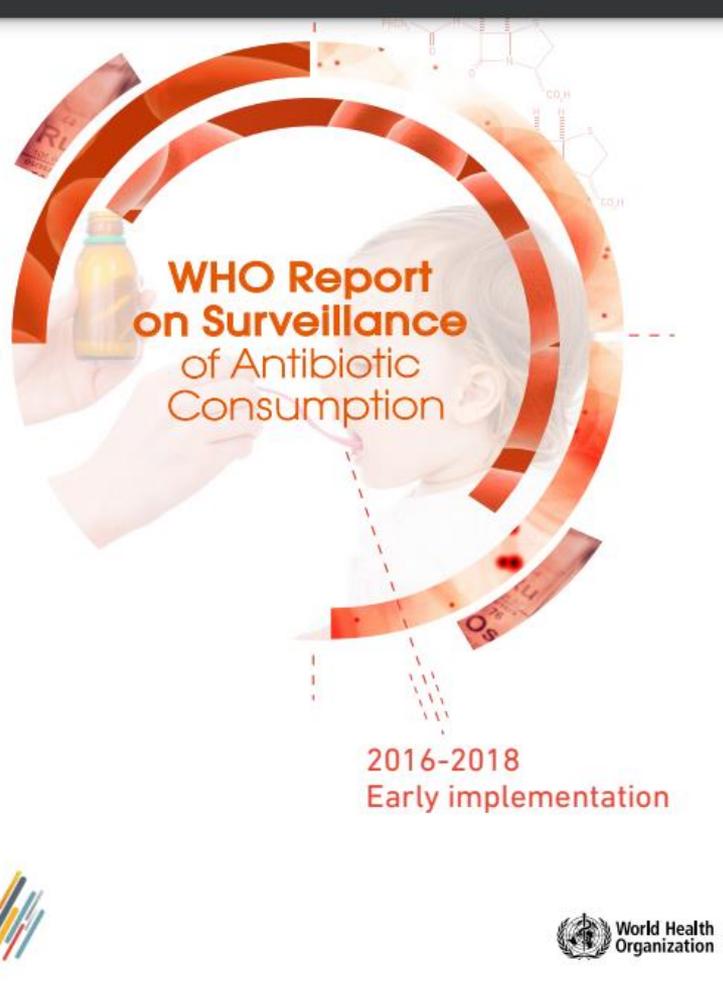
\*Multiple entries are possible

Data sources used for national estimates of antimicrobial consumption in 65 countries and areas\*

- Data ini menunjukkan terjadi peningkatan yang signifikan konsumsi antibiotik secara global dari tahun 2000 - 2018.
- Tingkat konsumsi antibiotik meningkat dari 9,8 DDD (*Defined Daily Doses* atau *Dosis Harian Terdefinisi*) per 1.000 penduduk per hari menjadi 14,3 DDD per 1.000 penduduk per hari selama periode tersebut → peningkatan sebesar 46 persen.
- jumlah antibiotik yang digunakan oleh populasi dunia setiap harinya telah meningkat hampir setengah kali lipat dalam rentang waktu 18 tahun.

## 4. Data dan Statistik Terkini

### a. Statistik penggunaan antibiotika global



Konsumsi antibiotik di Inggris pada tahun 2019 dan perubahannya selama periode 2014-2019:

- Tahun 2019, total konsumsi AB di Inggris 706 ton.
- Dari jumlah tersebut, manusia mengonsumsi 68% atau 478 ton
- Sementara itu, hewan mengonsumsi 32% (228 ) ton
- Antara tahun 2014 dan 2019, total jumlah AB yang dikonsumsi manusia dan hewan di Inggris turun sebesar 28%.

## 4. Data dan Statistik Terkini

### a. Statistik penggunaan antibiotika global



Konsumsi AB global pada tahun 2018 berbanding tahun 2000.

- Tahun 2018, diperkirakan konsumsi AB global 14,3 DDD (Defined Daily Doses per 1.000 penduduk per hari).
- Terdapat interval ketidakpastian 95% untuk perkiraan ini, yaitu antara 13,2 -15,6 DDD per 1.000 penduduk/hari.
- Total konsumsi AB global tahun 2018 sekitar 40,2 miliar DDD, dengan interval ketidakpastian antara 37,2 - 43,7 miliar DDD.
- Tahun 2000, konsumsi AB global 9,8 DDD per 1.000 penduduk/hari, dengan interval ketidakpastian 9,2 - 10,5 DDD per 1.000 penduduk/hari.
- Berarti terjadi peningkatan sebesar 46% konsumsi AB global dari tahun 2000- 2018.

Lancet Planet Health 2021 Dec;5(12):e893-e904. doi: 10.1016/S2542-5196(21)00280-1. Epub 2021 Nov 12.

## **Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000-18: a spatial modelling study**

- **Analisis Data:** Studi ini menganalisis 209 survei yang antara tahun 2000 dan 2018, melibatkan 284.045 anak dengan infeksi saluran pernapasan bawah.
- **Variasi Penggunaan AB:** Ditemukan variasi besar penggunaan AB di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, dengan tingkat terendah di Afrika sub-Sahara dan tertinggi di Eropa Timur dan Asia Tengah.
- **Tingkat Konsumsi Global:** Perkiraan konsumsi AB global: 14,3 DDD per 1.000 penduduk/hari tahun 2018, meningkat 46% dari 9,8 DDD per 1.000 penduduk/hari pada tahun 2000.
- **Perbedaan Spasial (geografis):** Konsumsi AB bervariasi signifikan, dari 5,0 DDD per 1.000 per hari di Filipina hingga 45,9 DDD per 1.000 per hari di Yunani tahun 2018.
- **Tren Kelas Antibiotik:** Konsumsi fluoroquinolones dan sefalosporin generasi ketiga di Afrika Utara, Timur Tengah, dan Asia Selatan meningkat pesat
- **Sumber Data:** Tren konsumsi AB dianalisis menggunakan data dari IQVIA, WHO, dan ESAC-net untuk beberapa wilayah studi Global Burden of Disease.

## 4. Data dan Statistik Terkini

### b. Tren peningkatan resistensi antibiotika

- Tren peningkatan resistensi antibiotika adalah masalah global yang serius.
- Resistensi antibiotika terjadi ketika bakteri menjadi kebal terhadap efek antibiotika, yang berarti pengobatan infeksi bakterial menjadi lebih sulit atau bahkan tidak efektif.

## BEBERAPA TREN UTAMA YANG MENGGAMBARAKAN PENINGKATAN RESISTENSI ANTIBIOTIKA

### 1. Peningkatan Kasus Resistensi pada Bakteri Patogen

Bakteri patogen seperti *Staphylococcus aureus* resisten terhadap methicillin (MRSA), *Escherichia coli* resisten terhadap berbagai antibiotika

Bakteri gram negatif seperti *Klebsiella pneumoniae* dan *Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap **carbapenem**, dan semakin sering ditemukan di berbagai belahan dunia.

Bakteri-bakteri tersebut adalah infeksi yang sulit diobati dan sering memerlukan terapi alternatif yang lebih mahal dan toksik.

## 4. Data dan Statistik Terkini

### b. Tren peningkatan resistensi antibiotika

World Health Organization (WHO) -Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report”

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - (Antibiotic Resistance Threats Report)

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) -Antimicrobial resistance surveillance in Europe report”

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

The Lancet Infectious Diseases

## BEBERAPA TREN UTAMA YANG MENGGAMBARAKAN PENINGKATAN RESISTENSI ANTIBIOTIKA

### 2. Penyebaran Global Resistensi Antibiotika.

- Resistensi antibiotika tidak mengenal batas geografis.
- Perdagangan internasional, perjalanan manusia, dan migrasi hewan telah memfasilitasi penyebaran bakteri resisten antibiotika ke berbagai wilayah.
- Resistensi ini telah teridentifikasi di negara maju maupun berkembang, menunjukkan bahwa masalah ini bersifat universal

## 4. Data dan Statistik Terkini

### b. Tren peningkatan resistensi antibiotika

World Health Organization (WHO) -Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report”

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - (Antibiotic Resistance Threats Report)

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) -Antimicrobial resistance surveillance in Europe report”

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

The Lancet Infectious Diseases

## BEBERAPA TREN UTAMA YANG MENGGAMBARAKAN PENINGKATAN RESISTENSI ANTIBIOTIKA

### 3. Overpreskripsi dan Penggunaan Antibiotika yang Tidak Tepat.

- Penggunaan AB yang berlebihan dan tidak sesuai indikasi baik dalam pengobatan manusia maupun hewan peliharaan serta dalam industri peternakan telah berkontribusi besar terhadap peningkatan resistensi.
- Misalnya, pemberian antibiotika untuk infeksi virus atau penggunaan antibiotika sebagai promotor pertumbuhan pada ternak

## 4. Data dan Statistik Terkini

### b. Tren peningkatan resistensi antibiotika

World Health Organization (WHO) -Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report”

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - (Antibiotic Resistance Threats Report)

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) -Antimicrobial resistance surveillance in Europe report”

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

The Lancet Infectious Diseases

## BEBERAPA TREN UTAMA YANG MENGGAMBARAKAN PENINGKATAN RESISTENSI ANTIBIOTIKA

### 4. Kurangnya Pengembangan Antibiotika Baru

- Selama beberapa dekade terakhir, hanya sedikit antibiotika baru yang berhasil dikembangkan dan dipasarkan.
- Faktor ekonomi dan ilmiah menjadi kendala utama dalam pengembangan antibiotika baru.
- Kurangnya investasi dalam penelitian dan pengembangan antibiotika baru menghambat kemampuan untuk menghadapi bakteri yang telah resisten terhadap obat-obatan yang ada

## 4. Data dan Statistik Terkini

### b. Tren peningkatan resistensi antibiotika

World Health Organization (WHO) -Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report”

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - (Antibiotic Resistance Threats Report)

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) -Antimicrobial resistance surveillance in Europe report”

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

The Lancet Infectious Diseases

## BEBERAPA TREN UTAMA YANG MENGGAMBARAKAN PENINGKATAN RESISTENSI ANTIBIOTIKA

### 5. Dampak pada Kesehatan dan Ekonomi

- Peningkatan resistensi antibiotika berdampak besar pada kesehatan masyarakat.
- Infeksi yang disebabkan oleh bakteri resisten lebih sulit dan lebih mahal untuk diobati, memerlukan perawatan yang lebih lama, dan sering kali mengakibatkan kematian.
- Selain itu, biaya perawatan kesehatan meningkat secara signifikan, membebani sistem kesehatan global.

Menghadapi tren ini, penting untuk mengimplementasikan strategi terpadu, melibatkan pengawasan yang ketat, penggunaan antibiotika yang bijak, pengembangan antibiotika baru, dan edukasi publik tentang bahaya resistensi antibiotika

# 4. Data dan Statistik Terkini

## C. Dampak ekonomi dan kesehatan masyarakat

O'Neill, J. (2014). Review on Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations.

Smith, R., Coast, J. (2013). The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ*, 346, f1493.

Centers for Disease Control and Prevention. (2019). Antibiotic Resistance

Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC.

World Health Organization. (2014). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva, Switzerland: WHO.

Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., et al. (2013). Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(12), 1057-1098.

Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., et al. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modeling analysis.

## 1. DAMPAK EKONOMI

### a. Biaya Pengobatan yang Meningkat

- Pasien dengan infeksi yang telah resisten t membutuhkan pengobatan yang lebih mahal dan kompleks.
- Antibiotik alternatif yang masih efektif biasanya lebih mahal ketimbang antibiotik umum.
- Perawatan medisnya lebih lama di rumah sakit juga meningkatkan biaya perawatan kesehatan secara keseluruhan .

## 4. Data dan Statistik Terkini

### C. Dampak ekonomi dan kesehatan masyarakat

The Lancet Infectious Diseases, 19(1), 56-66. Dyar, O. J., Huttner, B., Schouten, J., Pulcini, C. (2017). What is antimicrobial stewardship? *Clinical Microbiology and Infection*, 23(11), 793-798.

Spellberg, B., Bartlett, J. G., Gilbert, D. N. (2013). The future of antibiotics and resistance. *New England Journal of Medicine*, 368(4), 299-302.

Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277-283.

## 1. DAMPAK EKONOMI

### b. Produktivitas yang Menurun

- Infeksi lebih sulit diobati menyebabkan pasien harus beristirahat lebih lama, baik di rumah sakit maupun di rumah, sehingga mengurangi produktivitas kerja.
- Hal ini berdampak negatif pada ekonomi karena kehilangan jam kerja dan potensi produktivitas tenaga kerja keseluruhan .

### c. Biaya Sosial

- Masyarakat harus menanggung beban biaya tambahan melalui peningkatan premi asuransi kesehatan atau subsidi pemerintah untuk kesehatan masyarakat.
- Biaya tidak langsung lainnya termasuk pengeluaran untuk penelitian dan pengembangan antibiotik baru, serta kampanye kesehatan publik untuk mengurangi penyalahgunaan antibiotik

## 4. Data dan Statistik Terkini

### C. Dampak ekonomi dan kesehatan masyarakat

The Lancet Infectious Diseases, 19(1), 56-66. Dyar, O. J., Huttner, B., Schouten, J., Pulcini, C. (2017). What is antimicrobial stewardship? *Clinical Microbiology and Infection*, 23(11), 793-798.

Spellberg, B., Bartlett, J. G., Gilbert, D. N. (2013). The future of antibiotics and resistance. *New England Journal of Medicine*, 368(4), 299-302.

Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277-283.

## 2. DAMPAK KESEHATAN MASYARAKAT

### a. Meningkatnya Morbiditas dan Mortalitas:

- Infeksi yang resisten terhadap antibiotik lebih sulit diobati dan dapat menyebabkan komplikasi serius sehingga meningkatkan angka morbiditas (kesakitan) dan mortalitas (kematian). Penyakit yang sebelumnya dapat diobati dengan mudah menjadi ancaman yang lebih serius.

### b. Penyebaran Infeksi yang Lebih Cepat:

- Ketika antibiotik tidak efektif, infeksi dapat menyebar lebih cepat dan lebih luas di masyarakat.
- Ini termasuk infeksi yang diperoleh di rumah sakit yang dapat menyebar ke pasien lain jika sistem imunnya lemah

## 4. Data dan Statistik Terkini

### C. Dampak ekonomi dan kesehatan masyarakat

The Lancet Infectious Diseases, 19(1), 56-66. Dyar, O. J., Huttner, B., Schouten, J., Pulcini, C. (2017). What is antimicrobial stewardship? *Clinical Microbiology and Infection*, 23(11), 793-798.

Spellberg, B., Bartlett, J. G., Gilbert, D. N. (2013). The future of antibiotics and resistance. *New England Journal of Medicine*, 368(4), 299-302.

Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277-283.

## 2. DAMPAK KESEHATAN MASYARAKAT

### c. Pilihan Pengobatan yang Terbatas:

- Tingginya resistensi menyebabkan pilihan pengobatan efektif terbatas untuk infeksi tertentu. Ini sangat membahayakan pasien penderita penyakit kronis atau pasien yang menjalani prosedur medis yang memerlukan pencegahan infeksi (seperti operasi besar).

### d. Dampak pada Kesehatan Global:

- Resistensi antibiotik tidak mengenal batas negara dan dapat menyebar melalui perjalanan internasional.
- Ini menjadi tantangan besar bagi kesehatan global dan memerlukan koordinasi internasional untuk pengendalian dan pencegahannya .

# 5. Penyebab Resistensi Antibiotika

World Health Organization (WHO)  
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)  
Journal of Antimicrobial Chemotherapy

## 1. PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA YANG BERLEBIHAN

Hubungan antara penggunaan antibiotika yang berlebihan dengan resistensi antibiotika:

- a. Pemilihan Antibiotika yang Tidak Tepat:** Penggunaan AB yang tidak sesuai dengan jenis infeksi atau bakteri penyebab akan mempercepat munculnya resistensi. Mis., penggunaan AB spektrum luas untuk infeksi yang sebenarnya bisa diatasi dengan AB spektrum sempit
- b. Dosis dan Durasi yang Tidak Tepat:** Penggunaan AB dosis yang tidak cukup atau durasi terlalu singkat tidak sepenuhnya membunuh bakteri. Bakteri yang tidak mati akan berkembang dan menjadi resisten terhadap AB tersebut. Sebaliknya, penggunaan yang terlalu lama juga bisa memicu resistensi karena memberi peluang waktu yang lebih untuk bakteri beradaptasi dan mengembangkan resistensi

## 5. Penyebab Resistensi Antibiotika

World Health Organization (WHO)  
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)  
Journal of Antimicrobial Chemotherapy

### 1. PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA YANG BERLEBIHAN

Hubungan antara penggunaan antibiotika yang berlebihan dengan resistensi antibiotika:

- c. Penggunaan Antibiotika untuk Infeksi Virus:** AB tidak efektif melawan virus, namun sering digunakan untuk mis flu/pilek lazimnya disebabkan virus. Penggunaan AB yang tidak perlu ini secara selektif akan menekan bakteri normal, mendorong perkembangan bakteri resisten
- c. Penggunaan di Sektor Pertanian dan Peternakan:** Penggunaan AB dalam pertanian dan peternakan, baik untuk pengobatan, pencegahan penyakit, dan untuk mempercepat pertumbuhan hewan, juga berkontribusi terhadap resistensi. AB yang digunakan pada hewan bisa masuk ke rantai makanan manusia dan lingkungan, menyebarkan resistensi bakteri
- d. Kurangnya Kepatuhan Pasien:** Pasien yang tidak menghabiskan regimen AB atau tidak mematuhi petunjuk penggunaan, menyebabkan bakteri yang tidak sepenuhnya terbunuh menjadi resisten

## 5. Penyebab Resistensi Antibiotika

### 2. PENGGUNAAN YANG TIDAK SESUAI (MISUSE)

Penyebab Utama Misuse Antibiotika

- a. **Penggunaan Antibiotika untuk Infeksi Virus:** Banyak orang menggunakan antibiotika untuk mengobati infeksi virus, seperti flu atau pilek. Antibiotika efektif melawan bakteri, bukan virus, sehingga penggunaannya dalam kasus infeksi virus tidak hanya tak bermanfaat, tetapi juga menodorong resistensi.
- b. **Penggunaan yang Tidak Tepat Durasi dan Dosisnya:** Tidak menyelesaikan seluruh dosis AB yang diresepkan atau menggunakan dosis yang lebih rendah dari yang seharusnya akan menyebabkan bakteri yang lebih lemah mati, sedangkan yang kuat dapat bertahan dan berkembang terus baik.
- c. **Penggunaan Antibiotika Spektrum Luas yang Tidak Tepat:** AB spektrum luas dapat membunuh berbagai jenis bakteri, termasuk bakteri yang baik untuk membantu melawan infeksi. Penggunaan yang tidak tepat akan menyebabkan ketidakseimbangan mikrobioma tubuh dan memicu pertumbuhan bakteri resisten.

## 5. Penyebab Resistensi Antibiotika

### 2. PENGGUNAAN YANG TIDAK SESUAI (MISUSE)

Penyebab Utama Misuse Antibiotika

#### d. Penggunaan Antibiotika Tanpa Resep Dokter:

Mengonsumsi antibiotika tanpa konsultasi dan resep dokter sering kali mengakibatkan penggunaan yang tidak sesuai, baik dari segi jenis antibiotika, dosis, maupun durasi pengobatan.

#### b. Penggunaan Antibiotika dalam Pertanian dan

**Peternakan:** Antibiotika sering dititipkan ke pakan ternak untuk mencegah penyakit dan mempercepat pertumbuhan. Penggunaan yang berlebihan dapat menyebabkan bakteri resisten berkembang dalam lingkungan pertanian, yang kemudian dapat menular ke manusia melalui rantai makanan

## 5. Penyebab Resistensi Antibiotika

WHO Report (2017): Dampak penggunaan antibiotika di sektor peternakan terhadap resistensi antibiotika

FDA Report (2020): pedoman untuk mengurangi penggunaan antibiotika dalam peternakan, termasuk melarang penggunaan antibiotika sebagai promotor pertumbuhan dan memerlukan pengawasan veteriner untuk penggunaan antibiotika

"Frontiers in Microbiology": penggunaan AB dalam peternakan berkontribusi signifikan terhadap resistensi antibiotika pada bakteri patogen manusia melalui jalur lingkungan dan pangan .

### 3. PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA DALAM PERTANIAN DAN PETERNAKAN

- a. **Promosi Pertumbuhan:** Antibiotika sering digunakan sebagai zat aditif dalam pakan hewan untuk meningkatkan efisiensi pertumbuhan dan konversi pakan. Ini terutama berlaku pada ayam, babi, dan sapi potong.
- b. **Pencegahan Penyakit:** Peternak menggunakan antibiotika untuk mencegah penyakit yang dapat menyebar dengan cepat di antara hewan yang dipelihara dalam kondisi padat.
- c. **Pengobatan Infeksi:** Antibiotika digunakan untuk mengobati hewan yang sakit guna memastikan mereka tetap sehat dan produktif.

## 5. Penyebab Resistensi Antibiotika

### 4. PENULARAN RESISTENSI MELALUI MEKANISME GENETIK

Penularan resistensi melalui mekanisme genetik merupakan salah satu penyebab utama berkembangnya resistensi antibiotika, melibatkan transfer materi genetik yang mengkodekan resistensi antibiotik dari satu bakteri ke bakteri lainnya

- a. **Konjugasi:** proses ketika dua bakteri berkontak langsung dan transfer DNA terjadi melalui pilus konjugatif. Plasmid, yang lazimnya mengandung gen resisten, dapat berpindah dari satu bakteri ke bakteri lain. Konjugasi adalah metode yang sangat efisien untuk menyebarkan gen resisten di antara populasi bakteri.
- b. **Transformasi:** Dalam mekanisme ini, bakteri mengambil DNA bebas dari lingkungan sekitarnya, yang biasanya berasal dari bakteri yang sudah mati atau pecah. Jika DNA yang diambil mengandung gen resisten, maka bakteri yang mengambilnya akan memperoleh resistensi tersebut.

## 5. Penyebab Resistensi Antibiotika

### 4. PENULARAN RESISTENSI MELALUI MEKANISME GENETIK

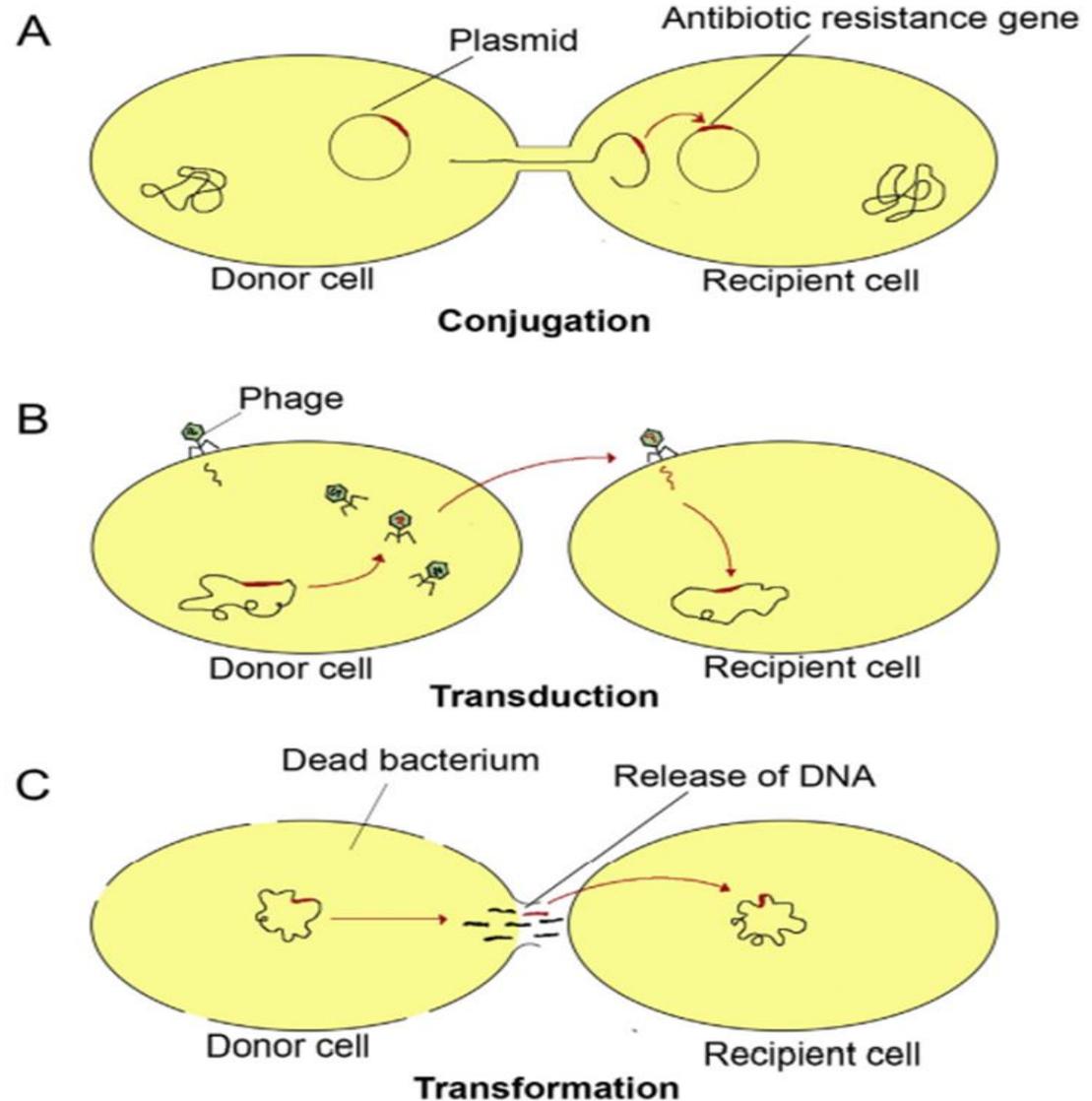
- c. **Transduksi:** Ini adalah proses transfer genetik yang dimediasikan oleh bakteriofag, yaitu virus yang menginfeksi bakteri. Bakteriofag dapat menginfeksi bakteri dan membawa DNA dari bakteri sebelumnya, termasuk gen resistensi, ke bakteri baru yang mereka infeksi.
  
- d. **Transposon dan Integron:** Transposon, elemen genetik yang dapat berpindah dari satu lokasi ke lokasi lain dalam genom. Transposon dapat membawa gen resistensi AB dan menyebarkannya antar bakteri atau dalam genom bakteri itu sendiri. Integron adalah elemen genetik yang dapat menangkap dan menggabungkan gen-gen yang mengkode resistensi antibiotik dari lingkungan

## 5. Penyebab Resistensi Antibiotika

### Mekanisme transfer gen horizontal.

- DNA bakteri dapat ditransfer dari satu bakteri ke bakteri lain melalui transfer gen horizontal., meliputi:
  - Konjugasi
  - Transduksi
  - Transformasi.
- A. Konjugasi: proses transfer DNA melalui kontak fisik langsung antara sel donor dan sel penerima.
- B. Transduksi adalah transfer DNA dari satu bakteri ke bakteri lain oleh bakteriofag.
- C, Transformasi, bakteri mengambil fragmen DNA bebas yang dilepaskan ke lingkungan dan memasukkannya ke dalam genomnya sendiri.

## 4. PENULARAN RESISTENSI MELALUI MEKANISME GENETIK



## 5. Penyebab Resistensi Antibiotika

### 4. PENULARAN RESISTENSI MELALUI MEKANISME GENETIK

Mekanisme dan Dampaknya

- a. **Konjugasi melalui Plasmid R:** Plasmid R (resistensi) mengandung gen pengkode resistensi terhadap beragam AB. Mis: plasmid yang mengandung gen **blaCTX-M-15** dapat menyebarkan resistensi terhadap AB  $\beta$ -laktam, termasuk sefalosporin generasi ke 3, di antara berbagai bakteri gram negatif seperti *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*
- a. **Transformasi oleh Gen Resistensi di Lingkungan:** Pneumococcus (*Streptococcus pneumoniae*) mengambil DNA yang mengandung gen resistensi dari lingkungan  $\rightarrow$   $\uparrow$  resistensi terhadap AB, mis: penicillin dan makrolida .
- a. **Transduksi oleh Bakteriofag:** Misalnya, bakteriofag yang menginfeksi *Staphylococcus aureus* dapat membawa **gen mecA**, yang mengkode resistensi terhadap methicillin, menyebabkan munculnya strain MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) .
- a. **Mobilisasi oleh Transposon dan Integron:** Integron dapat menangkap gen resistensi AB dan menggabungkannya ke dalam genom bakteri, memungkinkan penyebaran resistensi yang cepat terhadap beberapa kelas AB. Contoh, integron kelas 1 sering ditemukan pada bakteri gram negatif dan dapat menggabungkan beberapa gen resistensi dalam satu elemen genetik .

## 6. Dampak Resistensi

### 1. TANTANGAN DALAM PENGOBATAN INFEKSI

- a. **Pengobatan yang Tidak Efektif:** AB yang biasa digunakan kurang efektif/tidak efektif mengatasi infeksi → pengobatan infeksi lebih sulit dan perlu penggunaan AB yang lebih kuat atau kombinasi obat yang lebih kompleks.
- b. **Peningkatan Morbiditas dan Mortalitas:** Infeksi yang tidak bisa diobati secara efektif dengan AB standar → ↑ angka kesakitan dan kematian. Pasien yang terkena infeksi resisten seringkali mengalami komplikasi yang lebih serius dan membutuhkan waktu pemulihan yang lebih lama.
- c. **Perpanjangan Durasi Penyakit:** Infeksi yang resisten terhadap AB bertahan lebih lama karena pertumbuhan bakteri penyebab infeksi sukar dikendalikan. Ini tidak hanya memperpanjang durasi penyakit pasien, tetapi juga meningkatkan risiko penularan infeksi ke orang lain.
- d. **Biaya Pengobatan yang Lebih Tinggi:** Pengobatan infeksi resisten AB biasanya lebih mahal karena perlu AB alternatif yang lebih mahal, durasi perawatan lebih lama, serta kemungkinan perlu perawatan intensif di rumah sakit. Ini membebani sistem kesehatan dan meningkatkan biaya kesehatan secara keseluruhan.

## 6. Dampak Resistensi

### 1. TANTANGAN DALAM PENGOBATAN INFEKSI

**e. Pilihan Terapi Terbatas:** Ketika bakteri resisten terhadap beberapa jenis AB, pilihan AB menjadi terbatas. Ini menjadi masalah bagi pasien yang alergi atau kontraindikasi terhadap AB tertentu, sehingga mengurangi opsi terapeutik yang aman dan efektif.

**f. Penyebaran Infeksi yang Lebih Luas:** Resistensi dapat menyebabkan penyebaran infeksi yang lebih luas di masyarakat dan di lingkungan perawatan kesehatan. Bakteri resisten dapat menyebar dari orang ke orang, menyebabkan wabah infeksi yang sulit dikendalikan.

**e. Kebutuhan untuk Penelitian dan Pengembangan Obat Baru:** Resistensi antibiotik mendorong kebutuhan mendesak untuk penelitian dan pengembangan antibiotik baru. Namun, pengembangan obat baru perlu waktu lama dan biaya yang tinggi, serta tidak selalu menjamin kesuksesan menemukan obat yang efektif.

## 6. Dampak Resistensi

World Health Organization (WHO). (2020). "Antimicrobial resistance.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2021).

"Antibiotic Resistance Threats in the United States

Mayo Clinic. (2021). "Antibiotic resistance: What is it and why is it a problem?

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2022). "Antimicrobial resistance in the EU/EEA

## 2. MENINGKATNYA MORBIDITAS DAN MORTALITAS

### a. Meningkatnya Morbiditas :

- i. **Infeksi Lebih Parah dan Berkepanjangan:** Bakteri yang resisten menyebabkan infeksi lebih parah karena lebih sulit diobati, waktu pemulihan lebih lama. Pasien bisa saja mengalami gejala yang lebih berat, memerlukan rawat inap yang lebih lama, dan membutuhkan perawatan yang lebih intensif
- ii. **Komplikasi Medis:** Infeksi yang tidak efektif diobati dengan AB standar dapat menyebabkan komplikasi serius, seperti sepsis (infeksi darah), gagal organ, dan penyebaran infeksi ke seluruh tubuh. Komplikasi ini meningkatkan risiko kesehatan dan memerlukan intervensi medis yang lebih kompleks

### b. Meningkatnya Mortalitas

- i. **Kematian Akibat Infeksi yang Tidak Dapat Diobati:** Ketika bakteri resisten terhadap beragam AB, pilihan AB sangat terbatas. Infeksi mestinya mudah diobati dengan AB standar bisa fatal karena tidak ada lagi AB yang efektif. Misalnya, infeksi pneumonia, infeksi aliran darah, dan infeksi luka bedah → kematian
- ii. **Wabah Penyakit yang Sulit Dikendalikan:** Resistensi juga meningkatkan risiko wabah penyakit yang sulit dikendalikan. Penyakit menular oleh bakteri resisten → menyebar lebih cepat dan lebih luas → ↑jumlah kasus penyakit dan kematian

## 6. Dampak Resistensi

CDC menyatakan: resistensi AB menyebabkan biaya perawatan kesehatan tambahan sekitar \$20 miliar setiap tahun di AS

WHO) juga menyebutkan bahwa resistensi AB meningkatkan biaya medis karena perlu AB yang lebih mahal dan perawatan yang lebih lama di rumah sakit

## 3. PENINGKATAN BIAYA PERAWATAN KESEHATAN

- a. **Perawatan Lebih Lama:** Pasien yang terinfeksi resisten → waktu perawatan lebih lama di RS, karena sulit disembuhkan dengan AB standar dan terapi lebih kompleks dan berkepanjangan. Waktu rawat inap yang lebih lama → ↑ biaya akomodasi RS, perawatan, dan monitoring
- b. **Penggunaan Antibiotik Mahal:** Untuk mengatasi infeksi resisten, dokter seringkali harus menggunakan AB generasi terbaru yang lebih mahal dan selalunya jauh lebih mahal ketimbang AB standar yang sudah tidak efektif.
- c. **Biaya Diagnosis dan Laboratorium:** Kasus resistensi AB perlu uji laboratorium yang lebih intensif untuk menentukan jenis bakteri dan tingkat resistensinya. Tes ini sering kali lebih mahal dan membutuhkan teknologi serta sumber daya tambahan
- d. **Komplikasi Medis:** Infeksi yang tidak terkontrol akibat resistensi → komplikasi medis serius dan perlu intervensi medis lebih lanjut. Komplikasi ini dapat mencakup operasi tambahan, perawatan di ICU, dan rehabilitasi → semuanya menambah biaya perawatan.
- e. **Penggunaan Sumber Daya Kesehatan** Resistensi AB juga menambah beban kerja dan biaya bagi sistem kesehatan secara keseluruhan. Rumah sakit mungkin perlu mengalokasikan lebih banyak sumber daya untuk mengatasi dan mengelola infeksi ini, termasuk tambahan staf, peningkatan protokol kebersihan, isolasi pasien yang terkena infeksi resisten.

## 7. Strategi Mengurangi Resistensi

- World Health Organization (WHO). (2019). Antimicrobial resistance: Key facts. Diakses dari <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>Centers for
- Disease Control and Prevention (CDC). (2020). Be Antibiotics Aware: Smart Use, Best Care. Diakses dari <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/index.html>

### a. Edukasi dan Meningkatkan kesadaran masyarakat:

- i. Penggunaan Antibiotik di Peternakan:** Edukasi juga bisa menyertakan penggunaan AB dalam peternakan dan dampaknya terhadap resistensi AB yang bisa berdampak pada manusia melalui rantai makanan.
- ii. Sumber Edukasi:** Sumber edukasi dapat disebarakan melalui kampanye media sosial, brosur informatif di fasilitas kesehatan, seminar kesehatan masyarakat, atau kampanye pendidikan di sekolah-sekolah. Organisasi kesehatan seperti WHO dan CDC seringkali menyediakan materi edukasi yang dapat diakses secara bebas.

### b. Kebijakan penggunaan AB yang lebih ketat

- i. Pengurangan Penggunaan Antibiotika yang Tidak Perlu:** AB sering digunakan secara berlebihan atau tidak tepat, misalnya untuk infeksi virus yang tidak merespon AB. Kebijakan yang mengedukasi praktisi medis dan masyarakat tentang penggunaan yang bijak dapat mengurangi tekanan seleksi terhadap bakteri resisten.
- ii. Pembatasan Penggunaan Antibiotika Spektrum Luas:** AB spektrum luas seringkali digunakan sebagai opsi pertama dalam pengobatan empiris. Pengurangan penggunaan ini dapat membantu mengurangi tekanan seleksi terhadap bakteri yang rentan terhadap banyak jenis antibiotika.

## 7. Strategi Mengurangi Resistensi

### c. Edukasi dan Meningkatkan kesadaran masyarakat:

- i. **Pengertian Tentang Antibiotik:** Edukasi dimulai dengan pemahaman yang jelas tentang apa itu AB, bagaimana cara kerjanya, dan peran pentingnya dalam pengobatan infeksi bakteri. Banyak orang masih kurang paham tentang perbedaan antara **infeksi virus dan bakteri**, dan bahwa antibiotik hanya efektif untuk infeksi bakteri.
- ii. **Bahaya Resistensi Antibiotik:** Pentingnya menyadari bahwa penggunaan AB yang tidak tepat atau berlebihan dapat menyebabkan resistensi. Resistensi ini menyebabkan AB tidak efektif dalam mengobati infeksi yang bisa fatal pada kasus-kasus infeksi yang seharusnya dapat diatasi.
- iii. **Peran Individu dalam Penggunaan Antibiotik:** Mengajarkan masyarakat agar menggunakan AB sesuai dengan petunjuk dokter, pastikan AB dikonsumsi sesuai resep, dan tidak membagi antibiotik dengan orang lain atau menggunakan sisa antibiotik dari resep sebelumnya.

## 67 Strategi Mengurangi Resistensi

- World Health Organization (WHO). (2015). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020). Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2021). Antimicrobial Resistance in the EU/EEA (EARS-Net

### d. Kebijakan penggunaan AB yang lebih ketat

- iii. **Peningkatan Pengawasan dan Pengendalian:** Mengimplementasikan kebijakan yang membatasi akses ke AB tertentu atau mengharuskan persetujuan sebelum penggunaan dapat membantu mengontrol penggunaan yang tidak tepat.
- iv. **Promosi Penggunaan Alternatif:** Mendorong penggunaan terapi non-antibiotika, seperti vaksinasi yang tepat dan pemakaian probiotik, dapat mengurangi kebutuhan akan antibiotika.
- v. **Edukasi dan Kesadaran Masyarakat:** Mengedukasi masyarakat tentang bahaya resistensi antibiotika dan pentingnya mengikuti petunjuk dokter serta mengonsumsi antibiotika sesuai resep dapat mengubah persepsi dan perilaku dalam penggunaan antibiotika.

## 7. Strategi Mengurangi Resistensi

- Mouton JW, Muller AE, Canton R, Giske CG, Kahlmeter G, Turnidge J. "Resistance Exercise: How Antibiotic Resistance Arises and What to Do About It." CRC Press, 2017
- Hanaki H, Labarca J, Yamagishi Y, Kaku M. "Point-of-care testing for infectious diseases: Past, present, and future." *Journal of Infection and Chemotherapy*, Volume 25, Issue 9, September 2019, Pages 675-687.
- Didelot X, Bowden R, Wilson DJ, Peto TEA, Crook DW. "Transforming clinical microbiology with bacterial genome sequencing." *Nature Reviews Genetics*, Volume 13, Pages 601-612 (2012).
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. "Metabolic phenotyping in clinical and surgical environments." *Nature*, Volume 491, Pages 384-392 (2012).

### e. Pengembangan uji diagnostik yang cepat dan akurat

- i. Pengembangan Uji Kepekaan Cepat:** Uji sensitivitas AB yang cepat memungkinkan dokter mengetahui dengan cepat AB apa yang paling efektif. Teknologi seperti uji sensitivitas seperti mikrofluida telah dikembangkan untuk memberikan hasil dalam beberapa jam, dibandingkan dengan metode konvensional yang memerlukan waktu hari.
- ii. Uji Molekuler Point-of-Care:** Teknologi ini memungkinkan dokter melakukan deteksi cepat terhadap patogen infeksius dan profil resistensinya langsung di tempat pelayanan kesehatan, seperti rumah sakit atau klinik. Contohnya adalah PCR berbasis alat seluler atau alat berbasis lab-on-a-chip.
- iv. Uji Genetik Berbasis Next-Generation Sequencing (NGS):** NGS memungkinkan pengembangan metode diagnostik yang sangat sensitif untuk mengidentifikasi patogen dan profil resistensi antimikroba dengan akurasi tinggi. Ini dapat mengarah pada pengobatan yang lebih tepat sasaran dan mengurangi penggunaan AB yang tidak perlu
- v. Uji Biomarker dan Metabolomik:** Pendekatan ini memanfaatkan pola metabolit atau biomarker spesifik yang dikaitkan dengan infeksi bakteri dan respons terhadap antibiotik. Teknik ini sedang dikembangkan untuk mempercepat diagnosis dan pemilihan antibiotik yang tepat

## 7. Strategi Mengurangi Resistensi

- World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance. Available from: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Healthcare-Associated Infections (HAI). Available from: <https://www.cdc.gov/hai/index.html>
- ECDC) - Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. <https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-antimicrobial-resistance>).

### d. Pengendalian infeksi di fasilitas kesehatan

- i. Penerapan Praktik Higiene yang Baik:** Mencakup mencuci tangan secara teratur, menggunakan sarung tangan dan alat pelindung diri lainnya dengan benar, serta praktik sanitasi yang tepat di semua area fasilitas kesehatan
- ii. Penggunaan AB yang Rasional:** Memutuskan penggunaan AB hanya jika diperlukan, dengan mempertimbangkan hasil tes laboratorium dan panduan penggunaan AB lokal yang mempertimbangkan pola resistensi lokal.
- iii. Kontrol Infeksi Nosokomial:** Pencegahan infeksi di fasilitas kesehatan sangat penting untuk mengurangi penggunaan AB yang berlebihan. Langkah-langkah termasuk isolasi pasien, sterilisasi alat-alat medis, dan pengelolaan limbah medis yang tepat.
- iv. Pendidikan dan Pelatihan:** Melakukan pelatihan yang teratur kepada staf kesehatan tentang penggunaan antibiotik yang rasional, praktik higiene, dan pengendalian infeksi nosokomial.
- v. Monitoring dan Pelaporan:** Memantau pola resistensi AB di fasilitas kesehatan dan melaporkan temuan kepada personel terkait untuk tindakan yang tepat.

## 8. Alternatif Baru dalam Pengobatan Infeksi

### a. Terapi fag (bakteriofag)

- Terapi fag, atau terapi bakteriofag, adalah metode pengobatan yang menggunakan virus yang disebut bakteriofag untuk mengobati infeksi bakteri.
- Bakteriofag adalah virus yang secara alami menginfeksi dan menghancurkan bakteri tertentu.
- Terapi fag telah menjadi subjek penelitian intensif karena potensinya untuk mengatasi infeksi bakteri yang resisten terhadap antibiotik
- Proses terapi fag dimulai dengan isolasi bakteriofag yang spesifik untuk jenis bakteri yang menyebabkan infeksi. Setelah diidentifikasi, bakteriofag ini dikembangkan dalam kultur dan kemudian diberikan kepada pasien dalam berbagai bentuk, seperti melalui suntikan intravena atau oral.
- Bakteriofag bekerja dengan menginfeksi bakteri yang bersangkutan dan menghancurkannya, sehingga membantu menangani infeksi tanpa merusak bakteri **baik** dalam tubuh.

## 8. Alternatif Baru dalam Pengobatan Infeksi

### a. Terapi fag (bakteriofag) (cont..)

- Keuntungan utama terapi fag, kemampuannya menargetkan bakteri secara spesifik tanpa mengganggu mikroflora normal. Berpotensi mengurangi efek samping ketimbang AB konvensional dan mengatasi masalah resistensi AB yang semakin meningkat.
- Ditemukan beberapa tantangan dalam pengembangan dan penerapannya, seperti kesulitan menemukan bakteriofag yang tepat, serta ketidakpastian mengenai stabilitas dan efektivitasnya dalam tubuh manusia yang demikian kompleks

## 8. Alternatif Baru dalam Pengobatan Infeksi

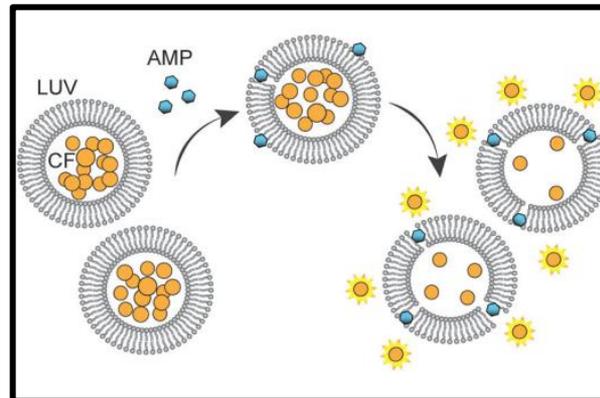
AMPs halt growth and kill bacterial cells by permeabilizing the cytoplasmic membrane (CM), thus destroying the proton-motive force (pmf) that drives ATP production

### b. Penggunaan Antimicrobial Peptides (AMP)-*host-defense peptides*

- AMP: molekul kecil (12-50 asam amino), bagian dari sistem kekebalan bawaan terdapat pada berbagai organisme: manusia, hewan, tumbuhan, dan bakteri.
- AMP berpotensi besar untuk pengobatan infeksi yang resisten terhadap AB konvensional karena mekanisme kerjanya unik dan spektrum aktivitas antimikrobanya luas (*broad spectrum*)

#### Mekanisme Kerja Peptida Antimikroba

- Disrupsi Membran Sel:** AMP bersifat amfipatik (bersifat hidrofilik dan hidrofobik), sehingga dapat berinteraksi dengan membran lipid sel mikroba. AMP mampu berpenetrasi ke membran dan membentuk pori atau lubang → kebocoran ion dan molekul penting → kematian sel mikroba.



Many AMPs kill bacteria by inducing membrane disruption and leakage of bacterial content.



# Mode-of-Action of Antimicrobial Peptides: Membrane Disruption vs. Intracellular Mechanisms

*Aurélie H. Benfield and Sónia Troeira Henriques\**

*School of Biomedical Sciences, Institute of Health & Biomedical Innovation, and Translational Research Institute, Australian Research Council Centre of Excellence for Innovations in Peptide and Protein Science, Queensland University of Technology, Brisbane, QLD, Australia*

Antimicrobial peptides are an attractive alternative to traditional antibiotics, due to their physicochemical properties, activity toward a broad spectrum of bacteria, and mode-of-actions distinct from those used by current antibiotics. **In general, antimicrobial peptides kill bacteria by either disrupting their membrane, or by entering inside bacterial cells to interact with intracellular components.** Characterization of their mode-of-action is essential to improve their activity, avoid resistance in bacterial pathogens, and accelerate their use as therapeutics. Here we review experimental biophysical tools that can be employed with model membranes and bacterial cells to characterize the mode-of-action of antimicrobial peptides.

**Keywords:** peptide-lipid interactions, bacterial membrane, cellular uptake, biophysical methodologies, peptide therapeutics

OPEN ACCESS

**Edited by:**  
Lorenzo Stella

## 8. Alternatif Baru dalam Pengobatan Infeksi

### b. Penggunaan Antimicrobial Peptides (AMP)-*host-defense peptides* (*conn..t*)

#### Mekanisme Kerja Peptida Antimikroba

- ii. **Penghambatan Sintesis Biomolekul:** Beberapa AMPs dapat menghambat sintesis DNA, RNA, atau protein mikroba →ganggu fungsi seluler esensial →kematian sel.
- iii. **Modulasi Sistem Kekebalan:** AMPs juga dapat berperan sebagai imunomodulator →mengaktifkan atau memperkuat respons imun inang terhadap infeksi.

#### Keunggulan Peptida Antimikroba:

- Spektrum Aktivitas Luas: AMPs efektif melawan berbagai patogen termasuk bakteri, virus, jamur, dan parasit.
- Mengurangi Risiko Resistensi: Karena mekanisme kerjanya yang multifaset, patogen lebih sulit mengembangkan resistensi terhadap AMPs dibandingkan antibiotik tradisional.
- Imunomodulasi: Selain membunuh patogen secara langsung, AMPs juga meningkatkan respons imun tubuh.

## 8. Alternatif Baru dalam Pengobatan Infeksi

Mahlapuu, M., Håkansson, J., Ringstad, L., & Björn, C. (2016). Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6, 194

Zhang, L., & Gallo, R. L. (2016). Antimicrobial peptides. *Current Biology*, 26(1), R14-R19.

Guilhelmelli, F., Vilela, N., Albuquerque, P., Derengowski Lda, S., Silva-Pereira, I., & Kyaw, C. M. (2013). Antibiotic development challenges: the various mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance. *Frontiers in Microbiology*, 4, 353.

### b. Penggunaan Antimicrobial Peptides (AMP)-*host-defense peptides (cont..)*

#### Tantangan Pengembangan

- i. **Stabilitas dan Toksisitas:** AMPs dapat mengalami degradasi proteolitik dan mungkin bersifat toksik bagi sel inang pada konsentrasi tinggi.
- i. **Biaya Produksi:** Sintesis dan produksi AMPs dalam skala besar bisa mahal.
- ii. **Delivery yang Efektif:** Memastikan AMPs mencapai target infeksi dengan efektif tanpa dipecah atau dinetralisasi oleh tubuh merupakan tantangan lain

Penelitian dan pengembangan lebih lanjut terus dilakukan untuk mengatasi tantangan-tantangan ini dan meningkatkan efikasi serta keamanan AMPs sebagai terapi infeksi yang resisten.

## 8. Alternatif Baru dalam Pengobatan Infeksi

Probiotik yang sering digunakan termasuk bakteri dari genus *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, dan *Saccharomyces*.

### c. Terapi probiotik dan prebiotik

**Terapi prebiotik dan probiotik:** adalah salah satu pendekatan inovatif penanganan infeksi resisten. Fokus kedua terapi ini memodulasi mikrobiota usus untuk meningkatkan kesehatan dan menekan resistensi dan pendekatannya berbeda dengan AB konvensional

**i. Terapi Probiotik:** Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang ketika dikonsumsi dalam jumlah cukup, bermanfaat kesehatan bagi inang

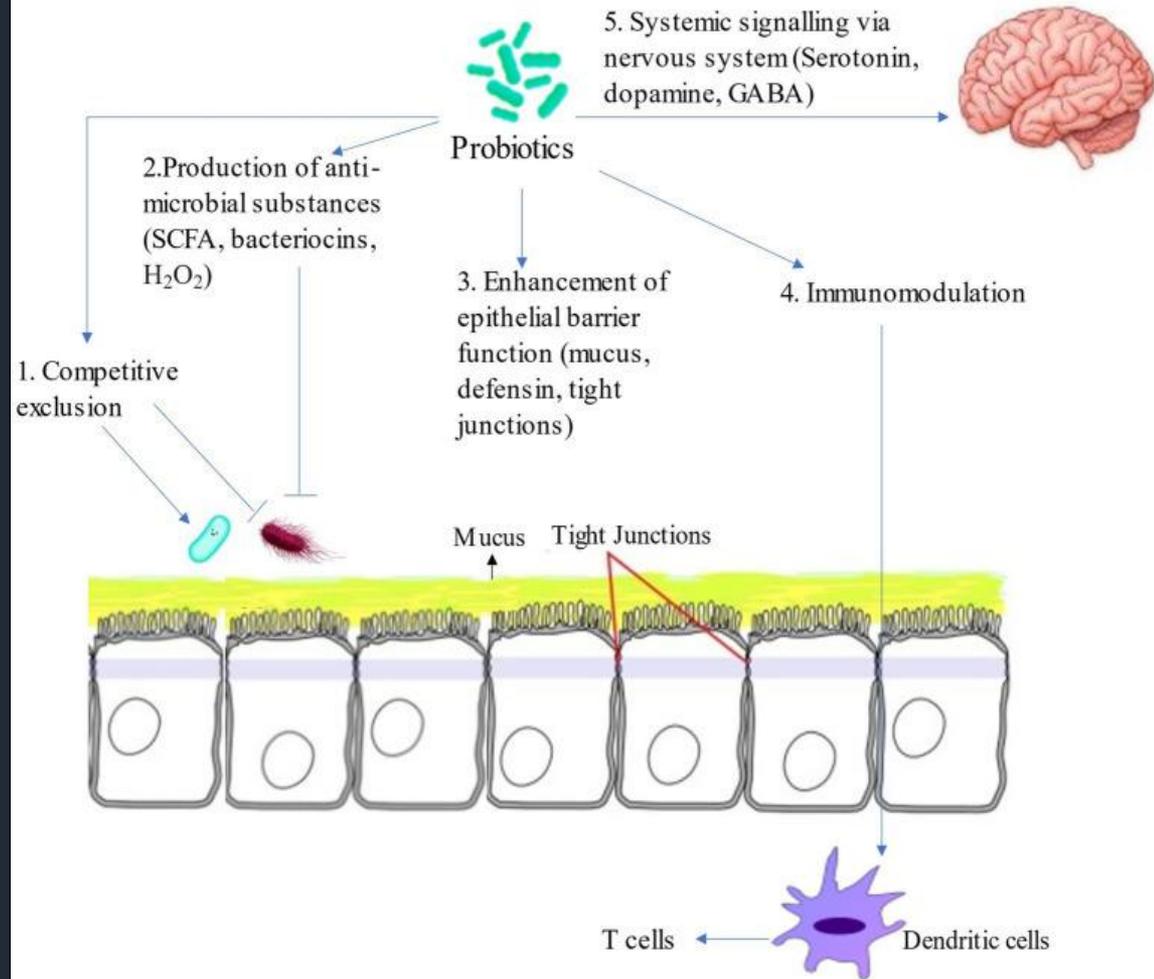
- **Kompetisi Ruang dan Nutrisi dengan patogen:** Probiotik menempati tempat dan memakan nutrisi yang diperlukan oleh patogen → hambat pertumbuhan patogen.
- **Produksi Bakteriosin:** Beberapa probiotik menghasilkan antimikroba yang disebut bakteriosin → dapat membunuh/menghambat pertumbuhan patogen.
- **Stimulasi Sistem Imun:** Probiotik dapat meningkatkan respons imun tubuh terhadap patogen melalui stimulasi sel imun dan produksi sitokin.
- **Modulasi pH Usus:** Probiotik menurunkan pH usus melalui produksi asam laktat, sehingga menciptakan lingkungan yang tidak bersahabat bagi patogen

## 8. Alternatif Baru dalam Pengobatan Infeksi

### PROBIOTICS

1. Probiotik bekerja dengan cara bersaing dengan patogen untuk mendapatkan nutrisi dan reseptor untuk menempel, sehingga patogen sulit bertahan hidup dan menempel pada mukosa usus.
2. Probiotik menghasilkan zat anti-mikroba yang menghambat pertumbuhan patogen.
3. Probiotik meningkatkan fungsi barier epitel dengan meningkatkan produksi lendir dan meningkatkan ekspresi **tight junction proteins** sehingga mencegah pergerakan patogen dari usus ke dalam darah.
4. Probiotik mengatur kekebalan tubuh dengan memodulasi pematangan dan fungsi sel dendritik sehingga meningkatkan aktivitas sel T yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan imun.
5. Probiotik juga mengatur produksi neurotransmitter termasuk serotonin, dopamin, dan asam gamma aminobutirat (GABA).

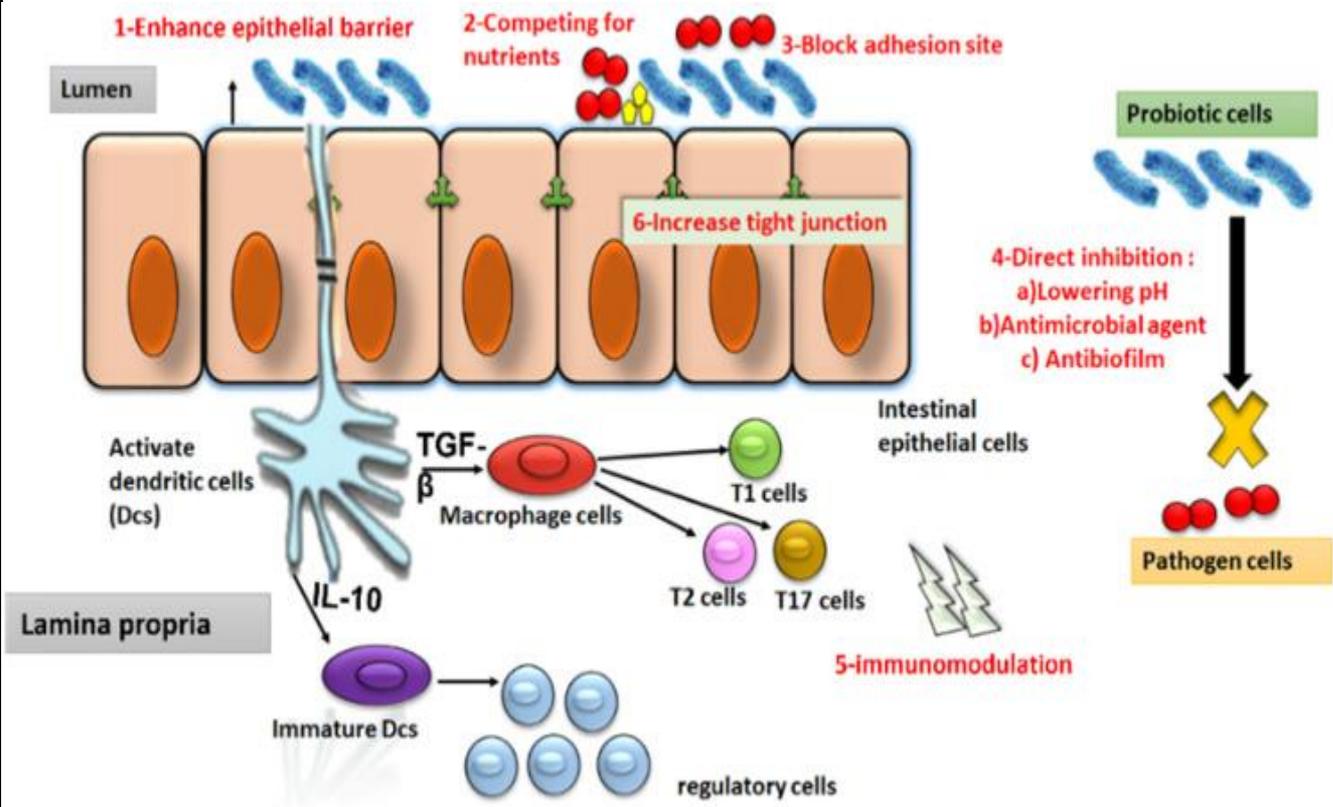
### THE MAIN MECHANISMS OF PROBIOTICS ACTION.



# 8. Alternatif Baru dalam Pengobatan Infeksi

## PROBIOTICS

### MECHANISM OF PROBIOTICS ACTION.



## 8. Alternatif Baru dalam Pengobatan Infeksi

Probiotik yang sering digunakan termasuk bakteri dari genus *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, dan *Saccharomyces*.

### c. Terapi probiotik dan prebiotik

#### i. Terapi Probiotik (lanjutan):

##### Studi Klinis dan Efikasi:

- *Lactobacillus* spp. dan *Bifidobacterium* spp. mampu mencegah diare terkait penggunaan antibiotik (*antibiotic-associated diarrhea*, AAD) dan infeksi *Clostridioides difficile*.
- *Saccharomyces boulardii* digunakan secara efektif untuk mengobati diare akut dan diare terkait antibiotik.

#### ii. Terapi Prebiotik

**Prebiotik:** komponen makanan non-cerna, mendorong pertumbuhan dan aktivitas bakteri yang menguntungkan di usus besar. Terapi prebiotik mendukung keberadaan dan fungsi probiotik alami dalam tubuh.

##### Mekanisme Kerja

- **Stimulasi Pertumbuhan Bakteri Bermanfaat:** Prebiotik seperti fruktooligosakarida (FOS), galaktooligosakarida (GOS), dan inulin mendukung pertumbuhan bakteri ***Bifidobacterium*** dan ***Lactobacillus***.
- **Produksi Asam Lemak Rantai Pendek (SCFA):** Fermentasi prebiotik oleh mikrobiota usus menghasilkan SCFA (seperti asetat, propionat, dan butirat) yang penting untuk kesehatan usus dan pengaturan sistem imun.

## 8. Alternatif Baru dalam Pengobatan Infeksi

Sanders, M. E., & Klaenhammer, T. R. (2001). The scientific basis of *Lactobacillus acidophilus* NCFM functionality as a probiotic. *Journal of Dairy Science*, 84, E319-E331.

Hempel, S., Newberry, S. J., Maher, A. R., Wang, Z., Miles, J. N., Shanman, R., ... & Shekelle, P. G. (2012). Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 307(18), 1959-1969

Roberfroid, M., Gibson, G. R., Hoyles, L., McCartney, A. L., Rastall, R., Rowland, I., ... & Cummings, J. H. (2010). Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition*, 104, S1-S63.

Saulnier, D. M., Kolida, S., & Gibson, G. R. (2009). Microbiology of the human intestinal tract and approaches for its dietary modulation. *Current Pharmaceutical Design*, 15(13), 1403-141

### c. Terapi probiotik dan prebiotic (cont...)

#### ii. Terapi Prebiotik

##### Studi Klinis dan Efikasi.

- Prebiotik terbukti membantu mengurangi risiko infeksi usus dan peradangan.
- Kombinasi prebiotik dan probiotik (sinbiotik) menunjukkan potensi meningkatkan efek klinis pada pasien dengan berbagai kondisi infeksius

##### Tantangan dan Prospek

**Tantangan:** adanya variabilitas respons antar individu terhadap probiotik dan prebiotic; regulasi yang ketat terkait keamanan dan efikasinya diperlukan serta kebutuhan untuk studi lebih lanjut dengan desain klinis yang ketat.

**Prospek:** meningkatnya trend resistensi AB, probiotik dan prebiotik menawarkan solusi potensial yang lebih alami dan target spesifik, serta efek samping yang lebih rendah ketimbang AB tradisional.

## 8. Alternatif Baru dalam Pengobatan Infeksi

Ling LL, et al. "A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance." Nature. 2015

Eyal Z, et al. "A novel pleuromutilin is active against Mycobacterium abscessus and Mycobacterium tuberculosis." Front Microbiol. 2016

### d. Pengembangan AB baru dengan MOA yang berbeda dari AB yang sudah ada

#### i. Teixobactin Mekanisme

- Teixobactin: targetnya → lipid II dan lipid III (penting untuk biosintesis dinding sel bakteri), bertindak dengan cara mengikat dua prekursor peptidoglikan ini → mengganggu pembentukan dinding sel → kematian sel bakteri.
- Karena targetnya lipid (esensial) bagi kehidupan bakteri dan perubahannya sangat sedikit → berkembangnya resistensi terhadap teixobactin sangat rendah

#### ii. Lefamulin Mekanisme

- Lefamulin: adalah pleuromutilin, bekerja menghambat sintesis protein bakteri dengan cara mengikat situs peptidil transferase pada subunit ribosomal 50S → mengganggu elongasi peptida dan menghambat sintesis protein yang esensial bagi bakteri.
- Lefamulin efektif melawan berbagai bakteri gram positif termasuk strain resisten seperti MRSA dan Streptococcus pneumoniae resisten

## 8. Alternatif Baru dalam Pengobatan Infeksi

Ling LL, et al. "A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance." Nature. 2015

Eyal Z, et al. "A novel pleuromutilin is active against Mycobacterium abscessus and Mycobacterium tuberculosis." Front Microbiol. 2016

Ito A, et al. "Cefiderocol (S-649266), a new siderophore cephalosporin against gram-negative pathogens: nonclinical and clinical data." J Antimicrob Chemother. 2017.

### d. Pengembangan AB baru dengan mekanisme kerja yang berbeda dari AB yang sudah ada

#### ii. Cefiderocol

##### Mekanisme

- Teixobactin: targetnya → lipid II dan lipid III (penting untuk biosintesis dinding sel bakteri), bertindak dengan cara mengikat dua prekursor peptidoglikan ini → mengganggu pembentukan dinding sel → kematian sel bakteri.
- Karena targetnya lipid (esensial) bagi kehidupan bakteri dan perubahannya sangat sedikit → berkembangnya resistensi terhadap teixobactin sangat rendah

#### iii. Lefamulin

##### Mekanisme

- Cefiderocol: AB siderophore cephalosporin → *multiple mechanism*  
**Pertama:** cefiderocol menggunakan sistem pengambilan zat besi bakteri untuk masuk ke sel bakteri, yang meningkatkan penyerapan antibiotik.
- **Kedua,** cefiderocol menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat protein pengikat penisilin (PBP). Antibiotik ini efektif melawan bakteri gram negatif, termasuk strain resisten seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii*.

## 8. Alternatif Baru dalam Pengobatan Infeksi

### d. Pengembangan AB baru dengan MOA yang berbeda dari AB yang sudah ada (cont...)

#### iv. Plazomicin

##### Mekanisme

- Plazomicin: AB aminoglikosida yang diubah untuk menghindari resistensi enzimatik, bekerja dengan mengikat ribosom bakteri dan mengganggu sintesis protein → kematian bakteri.
- Plazomicin sangat efektif melawan Enterobacteriaceae resisten karbapenem dan strain yang memproduksi enzim betalaktamase spektrum luas (ESBL).

- Pengembangan AB baru dengan mekanisme yang berbeda adalah langkah penting mengatasi tantangan infeksi resisten.
- Dengan menargetkan aspek kritis dari biologi bakteri yang berbeda, AB ini menjanjikan untuk pengobatan yang lebih efektif dan mengurangi kemungkinan berkembangnya resistensi lebih lanjut.

## 9. Studi Kasus

### 1. Contoh sukses penerapan terapi alternatif

- **Penggunaan Terapi Fag (Phage Therapy).** Jurnal *Nature Medicine* melaporkan kasus pasien dari infeksi *Mycobacterium abscessus* setelah menjalani terapi fag yang gagal oleh AB konvensional (Dedrick, R. M., et al. 2019)
- **Penggunaan Ekstrak Tumbuhan dan Minyak Atsiri.** Beberapa ekstrak tumbuhan dan minyak atsiri terbukti memiliki aktivitas antibakteri yang signifikan. Hasil penelitian yang terbit di jurnal *Frontiers in Microbiology*, minyak atsiri dari **oregano** dan **thyme** dapat menghambat pertumbuhan bakteri yang resisten terhadap antibiotik (Nostro, A., et al. (2004)
- **Terapi Probiotik.** Hasil studi yang diterbitkan di jurnal *Microbial Pathogenesis*, probiotik (*Lactobacillus*) menekan infeksi bakteri *Clostridium difficile* yang resisten (Gareau, M. G., et al. 2010)
- **Penggunaan Antimikroba Peptida (AMPs).** AMPs efektif melawan berbagai strain bakteri resisten, termasuk MRSA (Mansour, S. C., et al. 2014)

## 9. Studi Kasus

Organisasi Tripartit (FAO, WHO, dan WOAHA) bekerjasama dengan Pemerintah Indonesia dalam proyek A (MR MPTF), membantu Indonesia dalam pengendalian AMR dengan pendekatan *One Health* sejak tahun 2021



Penguatan sistem penggunaan antimikroba dan penurunan laju AMR

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). Strategi Nasional Penanggulangan Resistensi Antimikroba (SNAPRA) 2020-2024

World Health Organization (WHO). (2021). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2020.

Food and Agriculture Organization (FAO). (2021). Tackling antimicrobial use and resistance in food-producing animals in Indonesia

## 2. Hasil penelitian terbaru mentasi reistensi

### a. Pendekatan One Health di Indonesia:

- *One Health*: pendekatan kolaboratif, multisektoral, dan transdisipliner untuk mencapai kesehatan optimal, melibatkan manusia, hewan, dan lingkungan.
- Di Indonesia, pendekatan *One Health* diimplementasikan dalam berbagai program untuk mengatasi tantangan kesehatan, termasuk penanganan AMR.
- Pengendalian resistensi difokuskan pada kolaborasi multisektoral melibatkan kesehatan manusia, hewan, dan lingkungan. Proyek ini melibatkan Organisasi Pangan dan Pertanian (FAO), Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), dan Organisasi Dunia untuk Kesehatan Hewan (WOAH)
  - Kolaborasi Antar Sektor
  - Penguatan Sistem Pengawasan
  - Pengendalian Penggunaan Antibiotik
  - Edukasi dan Kesadaran Masyarakat
  - Penelitian dan Pengembangan
  - Kerja Sama Internasional

## 9. Studi Kasus

### 2. Hasil penelitian terbaru mengatasi resistensi

#### b. Penggunaan Bakteriofag

Penggunaan virus yang dapat membunuh bakteri resisten semakin dipertimbangkan untuk menekan resistensi (UGM)

#### c. Ekstrak Tanaman

**Contoh:** Ekstrak daun kelor → aktivitas yang signifikan terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* (UGM)

**d. Program Pengendalian Penggunaan Antibiotik (PPRA):** didiskusikan pada penggunaan AB yang bijak dan terkontrol.

**e. Ruang lingkup:** edukasi tenaga kesehatan dan masyarakat terkait penggunaan AB yang tidak tepat (berlebihan dan indikasi yang tepat, membatasi penggunaan AB di pertanian dan kesehatan hewan (WHO)

## 10. INOVASI DAN PENELITIAN MASA DEPAN

### A. Teknologi dan pendekatan baru dalam pengembangan antibiotika

#### 1. Penemuan Antibiotik Baru

- **Penambangan Genomik:** Teknik ini menggunakan informasi genetik dari mikroorganisme untuk menemukan gen penghasil senyawa AB baru. Menggunakan teknologi sekuensing DNA, peneliti dapat mengidentifikasi dan memanfaatkan gen-gen yang sebelumnya tidak dikenal.
- **Metagenomik:** Mengambil sampel dari lingkungan yang kaya mikroorganisme dan memeriksa DNA total untuk menemukan gen penghasil antibiotik yang tidak bisa dikultur di laboratorium

#### 2. Optimalisasi Antibiotik yang Ada

- **Modifikasi Struktural:** Mengubah struktur kimia AB yang sudah ada untuk meningkatkan efektivitas dan mengurangi resistensi.
- **Kombinasi Terapi:** Menggunakan dua atau lebih AB secara bersamaan untuk memperlambat atau mencegah munculnya resistensi.

#### 3. Pendekatan Berbasis Peptida dan Protein

- **Antimikroba Peptida (AMP):** Molekul-molekul kecil AB ini bekerja dengan merusak membran sel bakteri.
- **Enzim Lisin:** Enzim ini dihasilkan oleh bakteriofag (virus yang menginfeksi bakteri) dan dapat menghancurkan dinding sel bakteri

## 10. INOVASI DAN PENELITIAN MASA DEPAN

### Sejarah Singkat CRISPR

- Pertama kali ditemukan tahun 1987 oleh Yoshizumi Ishin dkk., Univ, Osaka Jepang. Teridentifikasi urutan DNA berulang pada genom *E.coli*.
- Awal 2000-an: CRISPR adalah sistem kekebalan adaptif bakteri – pelindung dari serangan virus
- Teknologi pengeditan CRISPR-cas9: dikembangkan oleh Dr. Jennifer Doudna (UC Berkeley dan Dr. Emmanuelle Charpentier (Max Planck Unit for the Science of Pathogens, Berlin) dipublikasi di journal Science tahun 2012.

## A. Teknologi dan pendekatan baru dalam pengembangan AB (cont...)

### 4. Teknologi CRISPR

- **Clustered regularly interspaced palindromic repeats (CRISPR-Cas9):** Sistem pengeditan gen (genom) ini dapat digunakan untuk memotong gen resistensi antibiotik dari bakteri, mengembalikan sensitivitasnya
- CRISPR/Cas9: teknologi penyuntingan gen, melibatkan dua komponen penting: RNA pemandu untuk mencocokkan gen target yang diinginkan, dan Cas9 (protein 9 terkait CRISPR)—sebuah endonuklease untuk memutus DNA beruntai ganda, sehingga memungkinkan modifikasi genom

### Struktur dan Mekanisme

- Urutan CRISPR:** adalah urutan DNA pendek dan berulang terdapat dalam genom bakteri dan Archaea, berfungsi sebagai memori genetik dari infeksi virus sebelumnya.
- Protein Cas9:** Enzim yang bertindak sebagai gunting molekuler untuk memotong DNA pada lokasi tertentu. Cas9 dipandu oleh molekul RNA untuk menargetkan dan memotong DNA

## 10. INOVASI DAN PENELITIAN MASA DEPAN

Doudna, J.A., & Charpentier, E. (2014). *Science*, 346(6213).

Hsu, P.D., Lander, E.S., & Zhang, F. (2014). *Cell*, 157(6), 1262-1278.

### A. Teknologi dan pendekatan baru dalam pengembangan AB (cont..)

#### 4. Teknologi CRISPR

##### b. Cara Kerja CRISPR-Cas9

- **RNA Pemandu (gRNA):** Ilmuwan merancang gRNA untuk mencocokkan urutan DNA yang ingin diedit.
- **Pemotongan DNA:** Kompleks gRNA-Cas9 mengikat urutan DNA target. Cas9 memotong DNA pada situs spesifik ini
- **Perbaikan DNA:** Mekanisme perbaikan alami sel kemudian mulai bekerja. Peneliti dapat memanfaatkan mekanisme ini untuk memperkenalkan materi genetik baru atau untuk menonaktifkan gen.

##### c. Aplikasi:

**Penelitian Genetik:** CRISPR-Cas9 digunakan untuk mempelajari fungsi gen dengan membuat gene knockout.

**Terapi Medis:** Potensi pengobatan untuk gangguan genetik, kanker, dan infeksi **virus**.

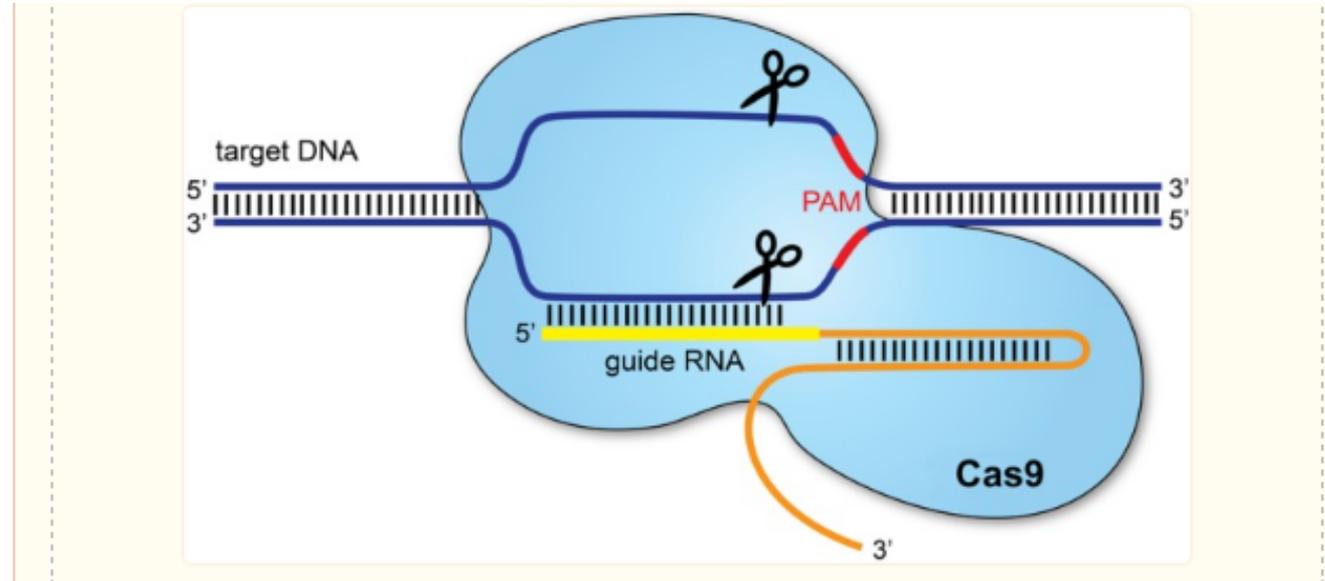
**Pertanian:** Pengembangan tanaman untuk ditingkatkan seperti ketahanan terhadap penyakit dan peningkatan nutrisi.

**Bioteknologi:** Rekayasa organisme untuk produksi biofuel, bioremediasi, dan lainnya

## 10. INOVASI DAN PENELITIAN MASA DEPAN

### A. Teknologi dan pendekatan baru dalam pengembangan AB (cont..)

#### 4. Teknologi CRISPR (lanjutan)



Gambar 1

Sistem CRISPR/Cas9.<sup>1</sup> Pengulangan palindromik yang diselengi secara teratur (CRISPR) mengacu pada urutan dalam genom bakteri. Mereka memberikan perlindungan terhadap serangan virus, bila dikombinasikan dengan serangkaian protein terkait CRISPR (Cas). Cas9, salah satu protein terkait, adalah endonuklease yang memotong kedua untai DNA. Cas9 diarahkan ke targetnya melalui bagian RNA. Ini dapat disintesis sebagai untai tunggal yang disebut RNA pemandu tunggal sintetik (sgRNA); bagian RNA yang berikatan dengan DNA genom adalah 18-20 nukleotida. Untuk memotong, rangkaian DNA spesifik antara 2 dan 5 nukleotida (urutan pastinya bergantung pada bakteri yang menghasilkan Cas9) harus terletak di ujung 3' RNA pemandu; ini disebut motif protospacer yang berdekatan (PAM). Perbaikan setelah pemotongan DNA dapat terjadi melalui dua jalur: penyatuan ujung non-homolog, biasanya mengarah pada penyisipan/penghapusan DNA secara acak, atau perbaikan yang diarahkan secara homologi di mana sepotong DNA homolog digunakan sebagai templat perbaikan. Hal terakhir inilah yang memungkinkan pengeditan genom secara tepat: bagian homolog DNA dengan perubahan urutan yang diperlukan dapat dikirimkan dengan Cas9 nuclease dan sgRNA, secara teoritis memungkinkan perubahan setepat pasangan

## 10. INOVASI DAN PENELITIAN MASA DEPAN

Jinek, M, et al., (2012).  
*Science*, 337 (6096), 816-821

Jansen, R., et al., (2002).  
*Molecular Microbiology*,  
43(6), 1565-1575

### A. Teknologi dan pendekatan baru dalam pengembangan AB (cont..)

#### 4. Teknologi CRISPR (lanjutan)

##### Penggunaan CRISPR terkait bakteri resisten terhadap AB:

- Mengidentifikasi dan menargetkan gen resisten → memetakan dan mempelajari gen-gen penyebab resisten bakteri terhadap AB → dikembangkan strategi baru untuk mengatasinya
- Menghapus atau menonaktifkan Gen resisten → mengembalikan sensitivitas
- Mengedit Pasmid (gen/DNA sirkular kecil di luar inti sel) pembawa gen resisten. CRISPR bisa memotong atau mengubah plasmid → gen resisten tidak bisa ditransfer/diekspresikan
- Merekayasa Bakteriofag (virus yang menginfeksi bakteri) direkayasa dengan CRISPR untuk membawa komponen sistem CRISPR-cas9 → menginfeksi bakteri resisten dan menggunakan CRISPR menargetkannya dan menghancurkannya
- Merekayasa Probiotik dengan CRISPR → menghasilkan enzim (molekul) dan menonaktifkan gen resisten/inhibisi mekanisme resistensi
- Fungsi pengawasan dan diagnostic: CRISPR bisa digunakan mendeteksi gen resisten dengan cepat dan akurat → penggunaan AB yang tepat → mengendalikan infeksi

## 10. INOVASI DAN PENELITIAN MASA DEPAN

Kaufmann, S. H. E., & Dorhoi,  
A. (2016). *Frontiers in  
Immunology*, 7, 535

*Arch Dis Child Educ Pract Ed.*  
2016 Aug; 101(4): 213–215.

### B. Pendekatan Imunoterapi:

- **Vaksin:** Mengembangkan vaksin untuk mencegah infeksi bakteri tertentu sehingga mengurangi kebutuhan akan antibiotik. Atau menstimulasi imun spesifik untuk melawan infektor
- **Antibodi Monoklonal:** Antibodi yang dirancang untuk menetralkan bakteri pathogen (toksin) tertentu.
- **Terapi Berbasis Sitokin:** memodulasi respon imun tubuh terhadap infeksi bakteri dengan meningkatkan aktivitas sel imun untuk melawan patogen.
- **Modulator Imun:** Senyawa yang mampu meningkatkan atau menekan fungsi sistem imun

## 10. INOVASI DAN PENELITIAN MASA DEPAN

World Health  
Organization.  
World Antibiotic  
Awareness Week

### B. Kolaborasi antara peneliti, industri farmasi, dan pemerintah

- **Kerja sama riset dan pengembangan:** para akademisi dan industri farmasi mengembangkan AB baru
- **Pembentukan Konsorsium dan Aliansi:** Konsorsium dari berbagai *stakeholders* untuk mempercepat pengembangan antibiotik baru sesuai sumber daya masing-masing.
- **Pendanaan dan dukungan Pemerintah:** Pemerintah dapat mengalokasikan dana dan kebijakan untuk penelitian dan pengembangan AB baru; termasuk insentif pajak, subsidi penelitian, dan dukungan regulasi
- **Regulasi dan Kebijakan:** Pemerintah berperan penting menetapkan kebijakan yang mendorong agar AB digunakan secara bijak untuk mencegah resistensi, misalnya regulasi penggunaan AB di sektor kesehatan dan peternakan, serta mendukung inisiatif global
- **Edukasi dan Penyuluhan:** Kampanye edukasi oleh peneliti, pemerintah, dan industri farmasi untuk meningkatkan kesadaran tentang bahaya resistensi dan pentingnya penggunaan antibiotik yang bijaksana.

# 11. Summary

**AMR**



The threat of prevention and effective treatment of various bacterial infections whose incidence continues to increase

Optimasi guna AB  
R&D AB baru



Cegah  
Kendalikan

"Golden rules"

- Optimasi R/AB;
- ↑kesadaran guna AB
- Promosi praktik terbaik → ↓AMR

**New Antibiotic Developed That Is Effective against Treatment-Resistant Bacteria**

- **Resistensi:** sistem yang kompleks, bukan sistem terpisah dan parsial, tetapi hasil interaksi tiga faktor: ekologi piopulasi infeksi, pertumbuhan sosial-ekonomi, dan konsumsi AB.
- Peningkatan Resistensi Antibiotik: penggunaan AB berlebihan dan tidak tepat, meningkatkan resistensi
- Penggunaan AB Bijak dan terkontrol, edukasi kepada tenaga medis dan masyarakat umum tentang pentingnya resep yang tepat dan menghabiskan seluruh dosis

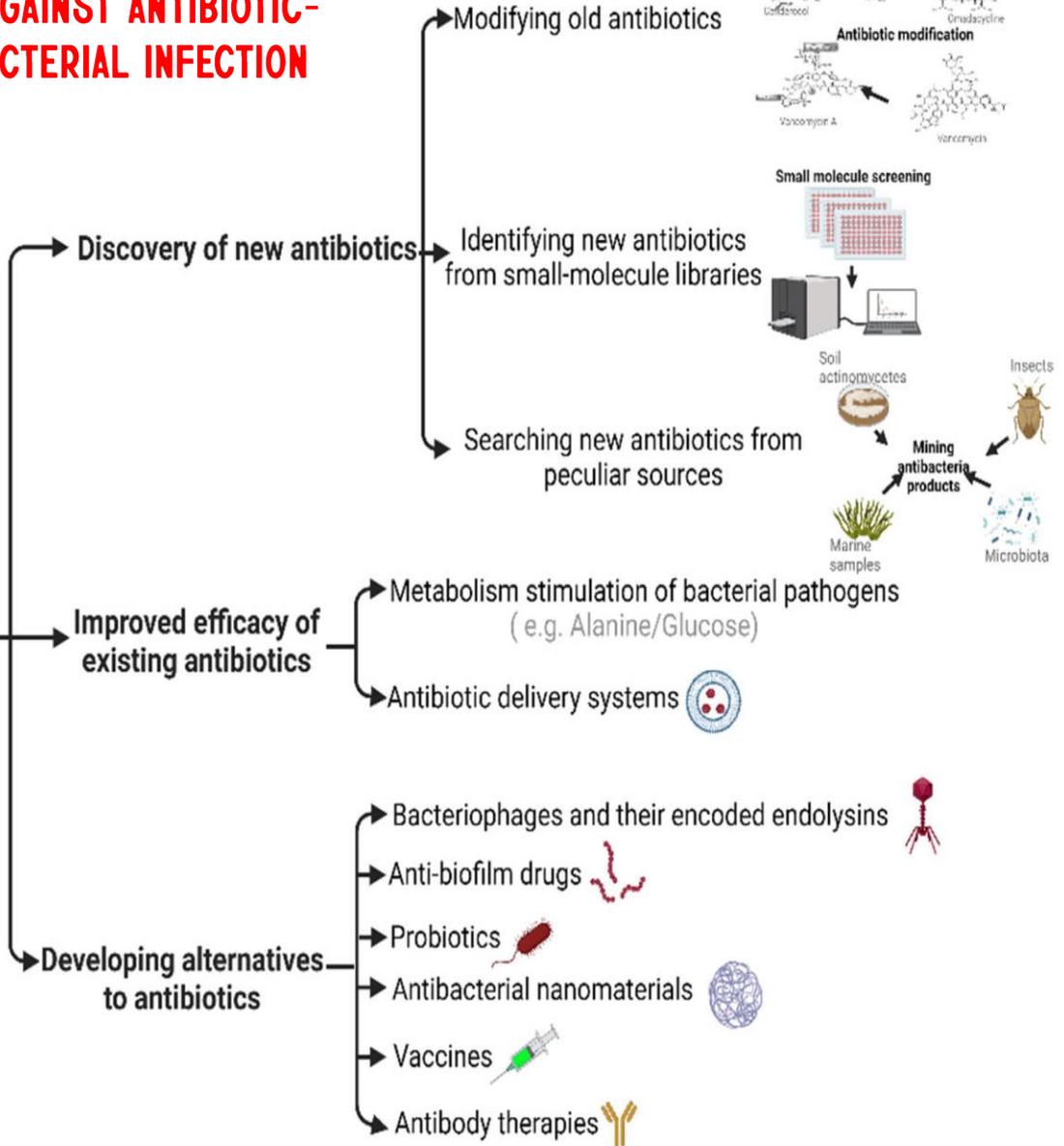
## 11. Summary

- Penelitian dan Pengembangan Alternatif Baru. Karena semakin tinggi resistensi, harus didorong pencarian dan pengembangan obat baru, seperti terapi fag, bakteriofag, probiotik, vaksin, dan pengembangan AB baru dengan mekanisme yang berbeda.
- Pendekatan *One Health*: Pendekatan holistik menggabungkan kesehatan manusia, hewan, dan lingkungan (*One Health*) penting untuk mengatasi resistensi. Kontrol penggunaan antibiotik tidak hanya pada manusia tetapi juga pada hewan dan pertanian sangat diperlukan.
- Regulasi dan Kebijakan yang Lebih Ketat: Pemerintah dan organisasi kesehatan di seluruh harus ada regulasi dan kebijakan yang lebih ketat untuk mengontrol penggunaan AB, mendorong pelaporan yang lebih baik terkait resistensi, dan mendukung penelitian untuk solusi alternatif.

# 11. Summary

## STRATEGIES AGAINST ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIAL INFECTION

Strategies against ARB infection



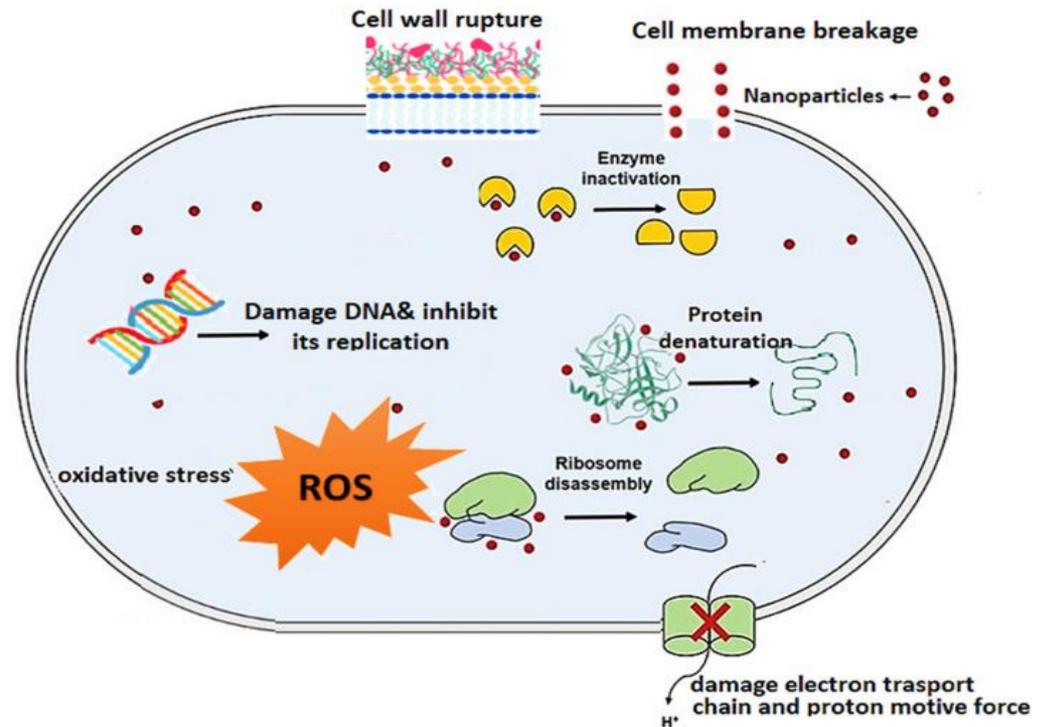
# 11. Summary

## NANOPARTICLES (NPS)

Nanopartikel (NPs) dianggap sebagai salah satu kandidat alternatif AB yang potensial untuk mengendalikan mikroorganisme yang resisten terhadap banyak obat

Wang, Y., et al. (2018)

### MECHANISM OF ACTION OF NANOPARTICLES IN BACTERIAL CELLS.



1. Merusak membran sel dan menghambat regulasi permeabilitas karena langsung menempel pada dinding sel bakteri.
2. Menghambat transportasi elektron dan fosforilasi oksidatif.
3. Mengubah metabolisme bakteri dengan mengganggu enzim, DNA, dan ribosom, sehingga mendeaktivasi protein dan enzim, pencegahan replikasi DNA, dan perubahan tingkat ekspresi gen.
4. Menghalangi perkembangan biofilm. Menyebabkan stres oksidatif dengan melepaskan spesies oksigen reaktif (ROS).
5. Memicu respon imun inang

# 11. Summary

## LIMITATIONS OF NPS

- Komplikasi toksik lokal dan sistemik serta menghambat aktivitas mikrobiota usus
- Partikel perak (Ag) menumpuk di berbagai organ seperti usus besar, paru-paru, sumsum tulang, hati, limpa, dan sistem limfatik → menyebabkan kerusakan dan/atau penurunan efektivitas serta disfungsi organ
- Partikel Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> dilaporkan toksik terhadap neuron
- Terjadi kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh partikel CuO, ZnO, atau TiO<sub>2</sub>.
- Akumulasi partikel logam di berbagai jaringan → merusak ginjal, toksisitas hati atau paru-paru
- Kurangnya teknik standar yang terdefinisi dengan baik yang tidak dipengaruhi oleh sifat-sifat partikel nano (NPs). Atau belum ada protokol yang konsisten dan tepat mengukur atau mengidentifikasi dampak atau sifat NPs tanpa bias yang mungkin timbul dari karakteristik fisik atau kimianya.

# Misusing and overusing **ANTIBIOTICS** puts us all at risk



Taking antibiotics when they are not needed accelerates emergence of antibiotic resistance, **one of the biggest threats to global health**

**You can help reduce antibiotic resistance**



**Overuse of antibiotics can cause bacteria to become resistant**, meaning current treatments will no longer work



**Always follow the advice of a qualified health care professional when taking antibiotics**



**It is the bacteria itself** not the person or the animal – that becomes resistant to antibiotics



When bacteria become resistant to antibiotics, **common infections will no longer be treatable**



Antibiotic resistant infections can lead to **longer hospital stays, higher medical costs and more deaths**



**Antibiotic resistant infections can affect anyone**, of any age, in any country



**TERIMA  
KASIH**

**“USE ANTIBIOTICS  
WISELY TO PREVENT  
RESISTANCE FROM  
GROWING”**