

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Ayam Broiler

1. Definisi

Ayam broiler, disebut juga ayam pedaging yang merupakan jenis ras unggul yang diperoleh dari persilangan beberapa ras ayam dengan daya produktivitas tinggi, terutama dalam produksi daging ayam. Daging unggas khususnya daging ayam merupakan sumber protein hewani yang banyak diminati di Indonesia (Region, 2019). Ayam pedaging merupakan hasil persilangan dan sistem yang berkelanjutan, sehingga kualitas genetiknya dapat dikatakan baik, serta faktor lingkungan pendukung seperti pakan yang berkualitas, sistem kandang yang baik dan kesehatan. untuk pengobatan dan pencegahan penyakit. Taksonomi ayam broiler sebagai berikut:

Tabel II.1 Taksonomi Ayam Broiler

Kingdom	<i>Animalia</i>
Filum	<i>Chordata</i>
Kelas	<i>Aves</i>
Ordo	<i>Neonithe</i>
Familia	<i>Galliformis</i>
Genus	<i>Gallus</i>
Species	<i>Gallus domesticus</i>



Gambar II.1 Ayam Broiler (Sumber : Google Search, 2022)

Ayam Broiler memiliki keunggulan seperti daging lunak, ukuran tubuh besar, bentuk dada lebar, padatan dan berisi, efisiensi pakan tinggi (Pahlepi et al., 2015). Selain itu, keunggulan ayam broiler berasal dari proses seleksi yang sangat ketat untuk mencapai karakteristik genetik unggul dalam kondisi pemeliharaan yang terkendali termasuk nutrisi, suhu lingkungan, dan manajemen kandang (Umam 2015). Selain kelebihan ayam broiler, ada juga kelemahan yaitu mudah stress, sulit beradaptasi dan rentan terhadap infeksi patogen sehingga memiliki resiko kematian yang tinggi (Badriyah dan Ubaidillah, 2013).

2. Prevalensi

Data dari Badan Pusat Statistik (BPS) menyatakan bahwa konsumsi ayam per kapita di Indonesia masih relatif rendah dibandingkan rata-rata dunia. Penduduk Indonesia hanya mengkonsumsi 0,14 kg ayam ras atau ayam kampung per minggu pada tahun 2021. Namun, konsumsi daging ayam per kapita di dalam negeri pada tahun 2021, jika dibandingkan, meningkat sebesar 9,23 % tahun demi tahun, bahkan 0,13 kg. Jumlah tersebut merupakan yang tertinggi dalam sepuluh

tahun terakhir. Berdasarkan tren, konsumsi daging ayam per kapita di Indonesia juga akan meningkat antara tahun 2011 dan 2021. Peningkatan terbesar terjadi pada tahun 2014, yaitu sebesar 19,77% dari 0,09 kg menjadi 0,10 kg per minggu. Selain itu, konsumsi per kapita daging ayam di Indonesia lebih tinggi dibandingkan daging sapi atau kerbau. Diketahui setiap penduduk Indonesiahanya akan mengkonsumsi 0,009 kg daging sapi atau kerbau per minggu pada tahun 2021. Tingginya konsumsi daging ayam dibandingkan daging sapi atau kerbau disebabkan karena harganya yang relatif lebih murah. Produksi ayam jauh lebih tinggi daripada daging sapi atau kerbau. Produksi ayam khususnya ayam broiler sebanyak 3,43 juta ton pada 2021. Tahun lalu hanya diproduksi 437.783 ton daging sapi dan 20.972 ton daging kerbau.

B. Bakteri Enterobacteriaceae

Enterobacteriaceae adalah suatu *family* kuman yang terdiri dari sejumlah besar spesies bakteri yang sangat erat hubungannya satu dengan lainnya. Hidup di usus besar manusia dan hewan, tanah, air, dan dapat pula ditemukan pada dekomposisi material. Karena hidupnya yang pada keadaan normal di dalam usus besar manusia, kuman ini sering disebut kuman enteric atau basel enteric. Sebagian besar kuman enteric tidak menimbulkan penyakit pada host bila kuman tetap berada di dalam usus besar, tetapi pada keadaan-keadaan dimana terjadi perubahan pada host atau bila ada kesempatan memasuki bagian tubuh yang lain,

banyak diantara kuman enteric ini mampu menimbulkan penyakit pada tiap jaringan di tubuh manusia (Cianci et al. 2019).

Bakteri anggota *Enterobacteriaceae* memiliki ukuran sel yang kecil, gram negatif, tidak membentuk spora, dan fakultatif anaerobik. Bentuk selnya adalah kokobasil atau batang. Organisme ini dapat mengasimilasi gula-gula dan mereduksi nitrat menjadi nitrit. Seluruh anggota famili *Enterobacteriaceae* negatif oksidase (Cianci et al. 2019) dan memiliki reaksi katalase yang beragam. Beberapa genus bersifat motil karena adanya flagela, kecuali spesies *Shigella*, *Klebsiella*, dan *Tatumella*. Hampir seluruh spesies dapat tumbuh dengan baik pada kisaran suhu 37°C, namun beberapa dapat tumbuh lebih baik pada suhu 25 – 30°C (Cianci et al. 2019).

C. *Escherichia coli*

1. Bakteri *Escherichia coli* dan sistematikanya

Escherichia coli adalah kelompok bakteri coliform yang masih termasuk dalam famili *Enterobacteriaceae*. *Enterobacteriaceae* adalah bakteri usus, atau bakteri yang dapat hidup dan bertahan hidup di saluran pencernaan. *Escherichia coli* adalah bakteri Gram-negatif, anaerobik fakultatif, tidak membentuk spora, berbentuk batang yang merupakan flora usus alami mamalia (Yang dan Wang 2014). Beberapa strain bakteri tersebut memberikan manfaat bagi manusia, seperti mencegah kolonisasi saluran pencernaan manusia dengan bakteri patogen.

Namun, ada beberapa kelompok lain yang dapat menyebabkan penyakit yang disebut *E. coli* pada manusia.

Escherichia coli patogen pertama kali diidentifikasi sebagai penyebab diare pada tahun 1935. *Escherichia coli* patogen penyebab diare atau disebut juga *Diarrheagenic E. coli* merupakan penyebab diare (DEC) terdiri dari enam jenis yaitu *Enterotoxigenic E.coli* (ETEC), *Enteropatogenic E.coli* (EPEC), *Enterohemorrhagic E. coli* (EHEC), *Enteroinvasive E.coli* (EIEC), *Enteroaggregative E.coli* (EAEC), dan *diffusely adherent E. coli* (DAEC). Empat jenis *E. coli* seperti yang disebutkan tadi yaitu, ETEC, EPEC, EHEC, dan EIEC, dapat menyebabkan penyakit yang berasosiasi dengan makanan (*foodborne illness*). Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa EAEC merupakan bakteri yang mencemari makanan dan menyebabkan diare (Kagambega et al. 2012).

Escherichia coli merupakan bakteri anaerob fakultatif, yaitu bakteri yang dapat hidup baik dengan maupun tanpa oksigen dan secara morfologi termasuk dalam gram negatif berbentuk batang pendek (*Cocobacillus*), gemuk dengan ukuran 0,4 - 0,7 μm x 1,4 μm . tidak memiliki simpai, memiliki flagela, aktif bergerak, dan tidak memiliki spora (Rashella, 2012). Taksonomi *Escherichia coli* adalah sebagai berikut:

Tabel II. 2 Taksonomi *Escherichia coli*

Kingdom	<i>Bacteria</i>
Filum	<i>Proteobacteria</i>
Kelas	<i>Gamma Proteobacteria</i>
Ordo	<i>Enterobacteriales</i>
Familia	<i>Enterobacteriaceae</i>
Genus	<i>Escherichia</i>
Species	<i>Escherichia coli</i>

**Gambar II.2 *Escherichia coli* (Sumber : Marzuki R. A, 2013)**

Bakteri ini terbungkus dalam kapsul atau mikrokapsul terbuat dari asam polisakarida dan juga dapat menghasilkan fimbriae atau pili. Fimbria merupakan rangkaian hidrofobik dan memiliki efek panas atau organ tertentu, yaitu adhesi, metabolisme fermentasi dan respirasi. Suhu optimum untuk pertumbuhan

Escherichia coli adalah 37 °C pada media yang mengandung pepton 1% sebagai sumber karbon dan nitrogen (Hidayahati, 2012).

Escherichia coli sensitif terhadap penisilin yaitu enzim transpeptidase dan D-alanin carboxypeptidase. Kerusakan dinding sel bakteri dengan menghambat sintesis peptidoglikan menyebabkan resistensi penisilin pada *Escherichia coli*. Membran dalam terdiri dari peptidoglikan, 1-10% dinding sel dan lipoprotein, sedangkan membran luar terdiri dari 30% lipoprotein, 20-25% fosfolipid, 40-45% protein, yang berfungsi sebagai pelindung inti sel terhadap lingkungan luar. Resistensi yang tampak didasarkan pada perubahan permeabilitas selubung sel mikroba, yang mekanismenya adalah mencegah sintesis protein di ribosom, yaitu mencegah penggabungan aminoasil-t-RNA pada fase pemanjangan (Hidayahati, 2012).

2. Prevalensi *Escherichia coli* pada pangan

Tingkat prevalensi bakteri *Escherichia coli* di Indonesia yang tinggi, dikarenakan oleh proses penanganan hewan yang belum baik. Kontaminasi *Escherichia coli* pada makanan terjadi melalui tanah, udara, air, debu, saluran pencernaan, kontak tangan manusia, dan pengaruh hewan seperti kecoa dan lalat (Mu'arofah et al. 2020). Kontaminasi pada daging ayam juga dapat bersumber dari air yang digunakan untuk mencuci ayam, peralatan yang digunakan pedagang untuk memotong ayam dan peralatan lain yang bersentuhan langsung dengan daging, dan juga higiene dari tempat pemotongan ayam itu sendiri. Meletakkan

karkas atau bagian tubuh ayam langsung di atas tanah setelah menyembelih ayam yang sudah dicuci dapat mengakibatkan kontaminasi dengan sisa-sisa karkas, seperti darah, bulu, kotoran, dan isi perut sendiri (Ramadhani *et al.*, 2020).

Kontaminasi *Escherichia coli* pada ayam biasanya berasal dari ruangan, peralatan dan meja tempat pemotongan ayam, serta dari air yang digunakan untuk menangani ayam selama proses pemotongan. Selain itu, peningkatan jumlah *Escherichia coli* juga dipengaruhi oleh faktor pola makan. Pertumbuhan mikroba patogen jauh dari kontaminasi awal dapat terjadi selama distribusi dan penyimpanan baik di pabrik maupun lokasi ritel.

Penelitian oleh Mashaki menemukan bahwa 16,25% daging ayam dari Alborz, Iran dinyatakan positif mengandung *Escherichia coli*. Studi sebelumnya juga menemukan bahwa beberapa sampel daging ayam dari pasar lokal di Indonesia menunjukkan kontaminasi mikroba, antara lain *S. aureus* (6,7%), *Salmonella sp.* (85%) dan *Escherichia coli* (90,03%). Kontaminasi produk unggas, termasuk daging ayam broiler mentah, dengan mikroorganisme patogen, terutama bakteri, telah menjadi salah satu masalah yang paling menantang dalam industri makanan di seluruh dunia (Wardhana *et al.* 2021).

3. Sindrom klinis yang ditimbulkan

Gejala klinis yang disebabkan oleh strain *Escherichia coli* patogen umumnya bertanggung jawab atas tiga jenis infeksi pada manusia, yaitu infeksi saluran cerna menyebabkan diare, infeksi saluran kemih, dan meningitis neonatal.

Infeksi gastrointestinal, yang sering dikaitkan dengan makanan, disebabkan oleh kelompok *E. coli* penyebab diare seperti EHEC, ETEC, EIEC, yang bertanggung jawab atas diare akut dan berat, sedangkan kelompok EPEC, EAEC, dan DAEC dengan diare sedang untuk diare kronis.

Infeksi bakteri dalam darah dapat menyebabkan sepsis, yang menyebabkan sistem kekebalan tubuh bereaksi berlebihan. Zat kimia dilepaskan ke dalam darah dan menyebabkan respons peradangan di seluruh tubuh. Kondisi ini mengancam jiwa dan dapat menyebabkan kegagalan organ dan kematian. Kehadiran sepsis menyebabkan gejala seperti kebingungan, demam, menggigil, mual, muntah, kesulitan bernapas. Infeksi bakteri pada luka kulit dapat menyebabkan kemerahan dan pembengkakan pada kulit. Cairan juga bisa bocor dari luka. Infeksi pernapasan yang disebut pneumonia terjadi ketika bakteri menginfeksi paru-paru dan saluran udara. Beberapa gejala yang biasanya muncul seperti batuk, yang seringkali disertai dengan lendir atau dahak yang kental, kesulitan bernapas, kelelahan, sesak napas, demam dan menggigil, mual dan muntah, diare, suhu tubuh rendah.

4. Struktur Antigen

Escherichia coli memiliki tiga struktur antigenik utama yang membedakan kelompok serotipe, yaitu sel, kapsul, dan flagela. Dinding sel *Escherichia coli* berbentuk lipopolisakarida yang bersifat pirogenik dan menghasilkan endotoksin

dan tergolong O-antigen yang digunakan untuk menentukan serogrup. Kapsul K *Escherichia coli* atau antigen merupakan polisakarida yang dapat melindungi membran luar sistem fagositik dan komplemen serta dapat juga digunakan untuk klasifikasi. *Escherichia coli* flagela terdiri dari protein yang bersifat antigenik, dikenal sebagai antigen H, untuk menentukan serotipe. Faktor virulensi *Escherichia coli* juga disebabkan oleh enterotoksin, hemolisin, tumbukan, siderofor dan molekul pengikat besi (Suparno, 2013).

D. Extended-Spectrum Beta-Lactamases

1. Definisi dan Prevalensi

Extended Spectrum Beta- Lactamases adalah enzim yang mempunyai kemampuan dalam menghidrolisis antibiotika golongan *penicillin*, *cephalosporin* generasi satu, dua, dan tiga serta golongan *monobactam* dan menyebabkan resistensi ke seluruh antibiotika tersebut (Biutifasari 2018). Resistensi termasuk sefalosporin spektrum luas generasi ketiga, ESBL menyebabkan resistensi terhadap penisilin, sefalosporin, dan antibiotik aztreonam, serta kelas antibiotik lain, termasuk aminoglikosida, trimetoprim-sulfametoksazol, dan kuinolon.

Secara epidemiologis, prevalensi *Extended Spectrum Beta Lactamases* bervariasi di berbagai negara. Prevalensi ESBL yang dihasilkan oleh *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* bervariasi dari 42,7% di Amerika Latin, 5,8% di Amerika Utara, 2-31% di Eropa, dan 4,8-12% di Asia (Yessy. 2021). Sebuah

penelitian di lima rumah sakit di Indonesia pada tahun 2013 menunjukkan prevalensi bakteri penghasil ESBL sebesar 32-68% (Kuntaman, 2013).

Hasil kajian AMR Kemenkes 2016 tentang resistensi antibiotik di 8 rumah sakit dengan indikator bakteri ESBL *E.coli* dan *K.pneumoniae* memiliki prevalensi rata-rata 60%. Oleh karena itu, penentuan prevalensi Enterobacteriaceae penyebab bakteremia dalam praktik klinis merupakan dasar yang penting untuk penatalaksanaan sepsis secara empiris, kemungkinan disebabkan oleh Enterobacteriaceae penghasil ESBL, di rumah sakit. Antibiotik beta-laktam berperan penting dalam menghambat sintesis dinding sel. Cincin beta-laktam yang melekat pada protein pengikat penisilin (PBP) menghentikan proses sintesis dinding sel. Proses penghentian sintesis dinding sel menyebabkan kematian sel. Hal ini disebabkan ketidakseimbangan osmotik yang disebabkan oleh kegagalan sintesis.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mu'arofah, dkk pada tahun 2020, dengan judul "Detection Of *Extended Spectrum B-Lactamase* (ESBL) Gene Patterns Of Enterobacteriaceae In Broiler Chicken Meat Sold In Traditional Markets In The East Surabaya", diketahui bakteri penghasil ESBL ditemukan pada 33 (33%) ayam pedaging sampel ayam dengan tiga puluh positif *E. coli*, dan tiga sampel positif dari *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Klasifikasi Extended-Spectrum Beta-Lactamases

Beta-lactamase dikelompokkan menjadi 2 yaitu klasifikasi berdasarkan fungsinya (Bush-Jacoby-Mederos functional classification) dan klasifikasi molekular (Ambler molecular). *Beta-lactamase* secara fungsional dibagi berdasarkan kesamaan fungsi substrat dan profil inhibitor. Klasifikasi ini lebih relevan karena berdasarkan *beta-lactamase* inhibitor dan *beta-lactamase* substrate. Kelompok 1 Sefalosporinase yang dihambat oleh asam klavulanat, kelompok 2 enzim dengan spektrum luas yang umumnya dihambat oleh asam klavulanat (kecuali kelompok 2d dan 2f), dan kelompok 3 ada metallo beta laktamase (Thenmozhi, Moorthy, Sureshkumar, 2014).

Beta-lactamase secara molekular berdasarkan pada urutan asam amino dan nukleotidanya. Klasifikasi ini dibagi menjadi A, B, C dan D. Kelas A, C, dan D merupakan serine-based mechanism sedangkan kelas B atau metallo beta-lactamase membutuhkan ion zinc. (Lalitha, 2017)

3. Struktur dan Mekanisme Kerja

Semua ESBL memiliki serine yang terletak active sites kecuali sebagian kecil class B, grup Metallo β -laktamase. Kelompok ini memiliki banyak kesamaan asam amino dengan penicillin binding proteins (PBPs). β -laktamase akan menyerang ikatan amida di cincin β -laktam penicillin, dan cephalosporin serta menghasilkan penicillinoic acid dan cephalosporic acid sehingga senyawa

anti bakteri menjadi tidak aktif. Plasmid yang memiliki ukuran $\geq 80\text{Kb}$ dan bertanggung jawab terhadap pembawa gen ESBL. Pada organisme penghasil ESBL juga sering resisten terhadap antibiotik golongan *aminoglycoside*, *fluoroquinolon*, *tetracycline*, *chloramphenicol* dan *sulfamethoxazole*, *trimethoprin*. (Pratama, Djide, and Massi 2019)

Kehadiran organisme ESBL memproduksi dalam infeksi klinis dapat mengakibatkan kegagalan pengobatan jika salah satu kelas di atas obat yang digunakan ESBL bisa sulit untuk dideteksi karena mereka memiliki tingkat yang berbeda dari aktivitas terhadap berbagai cephalosporin. Jika ESBL terdeteksi, semua penicillin, cephalosporin, dan aztreonam harus dilaporkan sebagai resisten, bahkan jika dalam hasil tes invitro menunjukkan kerentanan.

Komite national clinical laboratory standards (NCCLS) telah mengembangkan kaldu mikrodilusi dan difusi cakram tes skrining menggunakan agen antimikroba yang dipilih. Sensitivitas skrining untuk ESBL pada organisme enterik dapat bervariasi tergantung pada agen antimikroba diuji.

E. Antibiotik

1. Definisi dan Jenis Antibiotik

Antibiotik merupakan zat alami, sintetis maupun semisintetis yang dapat mengganggu pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme dan digunakan sebagai pencegahan dan pengobatan infeksi pada manusia dan hewan (WHO,

2015a). Ditemukan pertama kali oleh Alexander Fleming saat menyadari bahwa jamur *Penicillium* dapat mencegah pertumbuhan stafilocokus. Konsentrat dari kultur jamur tersebut menunjukkan aktivitas antibiotik dan kurang menunjukkan toksisitas sebagai antibiotik. Streptomisin dan tetrasiklin dikembangkan pada tahun 1940an dan 1950an, diikuti dengan pesatnya perkembangan aminoglikosida, penisilin semisintetik, sefalosporin, kuinolon, dan antimikroba lainnya. Pesatnya perkembangan antibiotik, ternyata memiliki sisi lain, yaitu menunjukkan kemampuan yang luar biasa dari bakteri dalam mengembangkan resistensi. Terapi antibiotik dalam hal ini tidak lagi menjadi obat ajaib untuk semua infeksi, seperti yang diharapkan (Murray, Rosenthal, dan Pfaller, 2016).

Antibiotika dikelompokkan berdasarkan target kerjanya, yaitu mengganggu dinding sel, menghambat sintesa protein, menghambat sintesa asam nukleat, dan antimetabolit. Pada setiap kelompok, kemudian dibedakan lagi berdasarkan bahan aktifnya, seperti pada kelompok pengganggu dinding sel terbagi lagi menjadi beberapa golongan, yaitu beta laktam, vankomisin, isoniazid, ethambutol, sikloserin, ethionamid, basitrasin, polimixin, serta daptomisin (Murray, Rosenthal, dan Pfaller, 2016).

2. Resistensi Antibiotik

Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan masalah kesehatan global yang mengancam pengobatan penyakit infeksi dan menyebabkan

kecacatan dan kematian yang sangat serius di masyarakat kesehatan. Bakteri yang secara alami membawa gen resistensi antibiotik dapat mentransfer gen tersebut ke bakteri lain. Selain itu, bakteri dapat menghasilkan enzim yang menghambat kerja antibiotik (Aidara-Kane et al., 2013). Salah satu antibiotik yang digunakan adalah antibiotik golongan beta-laktam yang bekerja dengan cara menghambat dinding sel. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat, termasuk pemilihan, dosis, dan ketidakpatuhan pasien terhadap pengobatan, berperan dalam perkembangan resistensi antibiotik. Kemunculan dan penyebaran resistensi bakteri lebih sering terjadi sehingga penyakit sulit diobati, terutama infeksi ringan dan berat. Salah satu mekanisme resistensi bakteri Gram negatif yang termasuk dalam famili *Enterobacteriaceae* adalah produksi *extended-spectrum β -lactamases* (ESBLs).

Data WHO 2016 menunjukkan penggunaan antibiotik tanpa resep terjadi pada 64% dari total negara yang ada di Asia Tenggara. Menurut hasil penelitian pada 781 pasien rumah sakit di seluruh Indonesia, didapatkan 81% *Escherichia coli* resisten terhadap berbagai antibiotika, yaitu ampisilin (73%), kotrimoksazol (56%), kloramfenikol (43%), siprofloksasin (22%), dan gentamisin (18%) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Menurut Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013 yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan di Indonesia menunjukkan 86,1 % rumah tangga di Indonesia menyimpan antibiotik di rumah tanpa resep dokter

3. Mekanisme

Resistensi antibiotik adalah penurunan efektivitas suatu obat (misalnya antimikroba atau antineoplastik) untuk mengobati suatu penyakit atau kondisi. Bila antibiotik tidak mampu menghambat atau membunuh patogen maka disebut dengan kegagalan dosis atau toleransi obat (Shaikh et al., 2015). Ketika antibiotik dikonsumsi, bakteri dan flora normal yang rentan terhadap antibiotik tersebut akan mati, dan menyisakan strain bakteri yang tidak biasa untuk tetap tumbuh melalui seleksi Darwin. Bakteri resisten tersebut nantinya berkembangbiak dan menjadi populasi yang dominan, dan mampu mentransmisikan karakter resistennya ke bakteri yang lain (Founou, 2016). Terdapat beberapa mekanisme resistensi antibiotik, yaitu:

1) Inaktivasi antibiotik

a. Melalui hidrolisis

Ikatan kimia antibiotik yang memiliki ikatan kimia seperti amida dan ester rentan dengan hidrolitik. Diketahui beberapa enzim memiliki target perusakan pada ikatan ini, salah satunya adalah enzim extended spectrum beta lactamases (ESBL) yang memediasi semua resistensi terhadap penisilin, tiga generasi sefalosporin, dan aztreonam (Shaikh et al., 2015).

b. Melalui proses redoks

Proses redoks untuk menurunkan efektivitas antibiotik dapat ditemukan pada penghasil antibiotik streptogamin tipe A virginiamycin

M1, *Streptomyces virginiae* yang melindungi diri dari antibiotiknya sendiri dengan mengurangi kelompok keton menjadi alkohol. Sedangkan bakteri patogen yang mengoksidasi atau mereduksi antibiotik, jarang ditemui, contohnya yang dilakukan oleh enzim TetX yang melakukannya pada antibiotik tetrasiklin (Shaikh et al., 2015).

2) Kelompok enzim transferase

Enzim ini menginaktivasi antibiotik (aminoglikosida, kloramfenikol, streptogramin, makrolida atau rifampisin) melalui substitusi kimiawi (menambahkan golongan adenyl, phosphoryl atau acetyl pada molekul antibiotik), sehingga antibiotik mengalami gangguan saat akan melakukan pengikatan pada target (Shaikh et al., 2015).

3) Modifikasi target

Modifikasi target antibiotika menyebabkan antibiotika tidak dapat mengikat dengan benar pada target. Diyakini hal ini terjadi dengan menurunkan kepekaan terhadap inhibisi antibiotik, sehingga bakteri tetap dapat mempertahankan fungsi selulernya (Shaikh et al., 2015).

4) Penyebaran bakteri resisten antibiotik

Terdapat dua jalur utama biologis yang mempengaruhi evolusi dan perkembangan antibiotik resisten. Pertama, fenotip alami yang sudah ada sebelum bakteri alami ada, memfasilitasi terjadinya resistensi. Kesalahan genetik selama proses evolusi ditumpuk oleh bakteri pada gen dalam

kromosom atau plasmid yang kemudian di transmisikan ke sel progeni secara vertikal yang menjadikan resistensi bawaan atau alami. Kedua, terjadi pertukaran genetik antar spesies bakteri, yang dikenal sebagai *acquired resistance*. Hal ini merupakan proses transfer resistensi secara horizontal dari gen yang disimpan pada unsur genetik sel, seperti plasmid, integron, transposon, urutan insersi, dan elemen faga yang terjadi melalui konjugasi (donor DNA dari bakteri pendonor ke penerima melalui kontak antar sel dibantu oleh faktor fertilitas yang disebut *pili*), transformasi (DNA telanjang yang diambil oleh bakteri dari lingkungan), dan transduksi (bakteri faga sebagai vektor untuk memasukkan DNA ke bakteri penerima) (Founou, 2016).