

MEKANISME TIMBULNYA RESISTENSI ANTIBIOTIK PADA INFEKSI BAKTERI

Oleh :

Sunarjati Sudigdoadi

Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

PENDAHULUAN

Obat yang digunakan sebagai pengobatan penyakit infeksi telah diketahui sejak abad ke – 17 yaitu ditemukannya kinin untuk pengobatan malaria dan emetin untuk pengobatan amubiasis. Walaupun demikian kemoterapi sebagai ilmu baru dimulai pada dekade pertama pada abad ke – 20 oleh Paul Ehrlich. Penemuan sulfonamid yang segera digunakan di klinik pada tahun 1935 dapat menanggulangi masalah infeksi dengan hasil yang memuaskan, dan kemudian pada tahun 1940 diketahui bahwa Penisilin yang ditemukan oleh Alexander Fleming pada tahun 1929 sangat efektif untuk pengobatan penyakit infeksi (Brooks dkk, 1998).

Antibiotik merupakan bahan kimiawi yang dihasilkan oleh organisme seperti bakteri dan jamur, yang dapat mengganggu mikroorganisme lain. Biasanya bahan ini dapat membunuh bakteri (bakterisidal) atau menghambat pertumbuhan bakteri (bakteriostatik) atau mikroorganisme lain. Beberapa antibiotik bersifat aktif terhadap beberapa spesies bakteri (berspektrum luas) sedangkan antibiotik lain bersifat lebih spesifik terhadap spesies bakteri tertentu (berspektrum sempit) (Bezoen dkk, 2001).

Antibiotik telah terbukti bermanfaat bagi kehidupan manusia sejak mulai awal ditemukannya sampai sekarang. Namun penggunaannya yang terus menerus meningkat dapat menimbulkan berbagai masalah. Masalah terpenting adalah timbulnya galur bakteri resisten terhadap berbagai jenis antibiotik yang dapat menyebabkan pengobatan penyakit infeksi dengan antibiotik tidak lagi efisien atau bahkan menjadi lebih mahal. Selain hal tersebut di atas masalah lain yang timbul adalah efek samping obat yang cukup serius dan dampak yang paling buruk adalah bila kemudian tidak ada lagi antibiotik yang dapat digunakan dan mampu untuk eradikasi bakteri penyebab infeksi sehingga dapat mengancam jiwa penderita (Sudarmono, 1986).

Antibiotik tidak saja digunakan untuk keperluan terapi pada manusia, namun juga digunakan pada berbagai bidang seperti pada bidang peternakan yaitu dalam hal profilaksis infeksi pada hewan di berbagai peternakan hewan atau penggunaan pada tanaman. Akibat dari hal tersebut maka timbul pemaparan yang terus menerus dan berlebihan dari flora tubuh manusia dan hewan terhadap antibiotik sehingga menyebabkan terjadinya proses seleksi bakteri yang resisten terhadap antibiotik pada suatu populasi bakteri dan terjadi transfer dari satu jenis bakteri ke bakteri yang lain (Parker, 1982).

Pemberian antibiotik berspektrum luas serta kombinasinya yang secara rutin merupakan penatalaksanaan penyakit infeksi oleh para klinisi, merupakan salah satu faktor penunjang terjadinya perubahan pola bakteri penyebab infeksi dan pola resistensi terhadap berbagai antibiotik. Mortalitas dan morbiditas yang tinggi pada penderita dengan infeksi serius yang dirawat di rumahsakit adalah tantangan terbesar yang dihadapi para klinisi di rumahsakit dalam mengobati penyakit infeksi (Jones, 1996).

MEKANISME KERJA ANTIBIOTIK PADA SEL BAKTERI

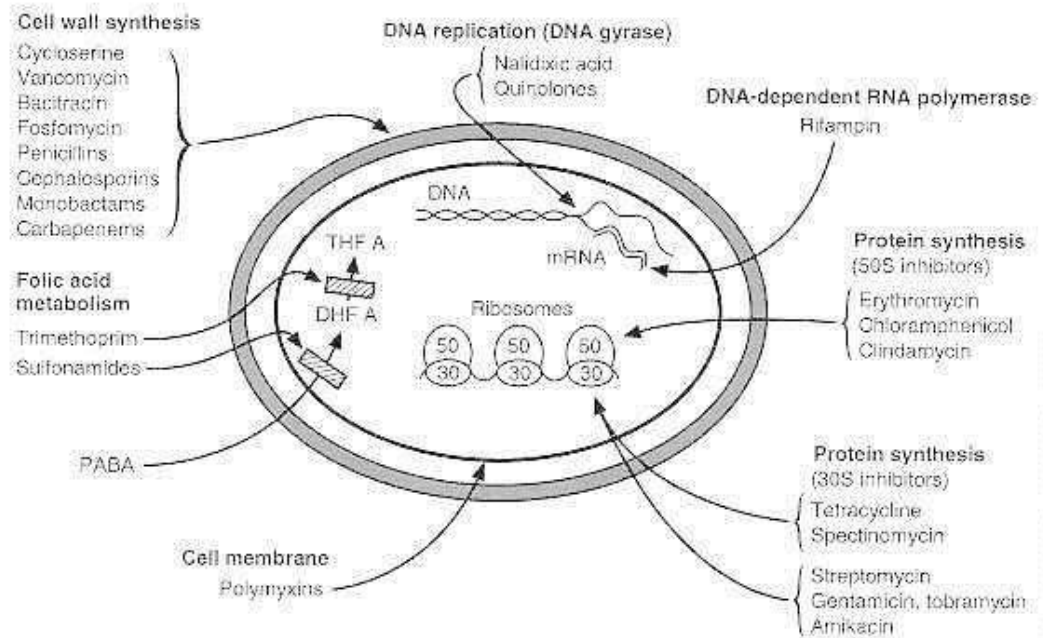
Membunuh mikroorganisme relatif mudah apabila tidak memandang selektivitas, sebab mikroorganisme dapat dibunuh dengan berbagai cara yaitu dengan pemanasan, radiasi serta penggunaan bahan kimia yang kuat seperti asam yang pekat. Namun untuk membunuh secara spesifik tanpa merusak sel dan jaringan pada hospes akan lebih sulit. Berdasarkan formulasi yang dikemukakan oleh Paul Ehrlich pada tahun 1906 yang diinginkan adalah khemoterapi spesifik dengan prinsip toksisitas selektif.

Antibiotik mempunyai peran vital pada pengobatan penyakit infeksi pada abad ke 20 yaitu sejak ditemukannya Penisilin pada era tahun 1920an. Selanjutnya ratusan antibiotik telah diproduksi dan disintesis untuk penggunaan klinik. Banyaknya jumlah serta variasi antibiotik yang ada pada saat ini memberi kesempatan yang lebih luas kepada para klinisi di dalam pemakaiannya. Namun perkembangan ini juga membuat para klinisi sulit untuk menentukan pengobatan penyakit infeksi. Untuk mengatasi hal

ini terlebih dahulu perlu diketahui mekanisme kerja obat-obat antimikroba terhadap sel bakteri penyebab infeksi (Brooks dkk, 1998).

Secara umum mekanisme kerja antibiotik pada sel bakteri dapat terjadi melalui beberapa cara yaitu :

- a. Menghambat sintesis dinding sel bakteri.
- b. Menghambat fungsi membran plasma.
- c. Menghambat sintesis asam nukleat.
- d. Menghambat sintesis protein melalui penghambatan pada tahap translasi dan transkripsi material genetik.
- e. Menghambat metabolisme folat



Gambar 1. Mekanisme kerja antibiotik pada bakteri (Neu dan Gootz, 2001)

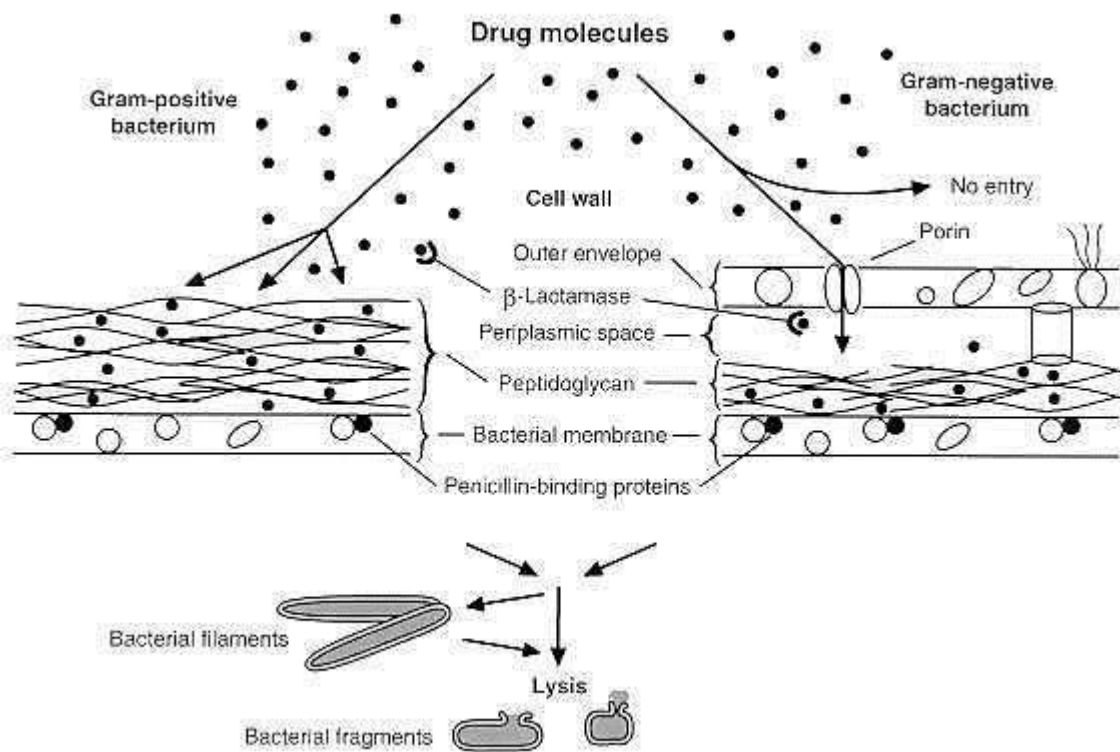
a. Penghambatan pada sintesis dinding sel.

Bakteri mempunyai dinding sel yang merupakan lapisan luar dan kaku untuk mempertahankan bentuk sel dan mengatur tekanan osmotik di dalam sel. Dinding sel bakteri Gram positif mempunyai struktur dinding sel yang berbeda dengan bakteri Gram negatif. Dinding sel bakteri Gram positif mengandung peptidoglikan dan teikhoat atau asam teikuronat dengan atau tanpa envelop yang terdiri dari protein dan

polisakarida, sedangkan dinding sel bakteri Gram negatif mengandung peptidoglikan, lipopolisakarida, lipoprotein, fosfolipid dan protein.

Dinding sel mengandung polimer mukopeptida kompleks (murein dan peptidoglikan) yang berbeda secara kimiawi yaitu terdiri dari polisakarida dan polipeptida. Polisakarida mengandung gula asam amino N-asetilglukosamin dan asam asetil muramat. Asam asetil muramat ini hanya dimiliki oleh sel bakteri. Pada gula asam amino menempel rantai peptida pendek dan ikatan silang dari rantai peptida ini mempertahankan kekakuan dinding sel.

Tempat kerja antibiotik pada dinding sel bakteri adalah lapisan peptidoglikan. Lapisan ini sangat penting dalam mempertahankan kehidupan bakteri dari lingkungan yang hipotonik, sehingga kerusakan atau hilangnya lapisan ini akan menyebabkan hilangnya kekakuan dinding sel dan akan mengakibatkan kematian (Neu dan Gootz, 2001).



Gambar 2. Dinding sel bakteri Gram positif dan Gram negatif dan masuknya antibiotik melalui porin pada dinding bakteri Gram negatif (Neu dan Gootz, 2001)

Semua antibiotik golongan β -laktam bersifat inhibitor selektif terhadap sintesis dinding sel bakteri dengan demikian aktif pada bakteri yang dalam fase pertumbuhan. Tahap awal pada kerja antibiotik ini dimulai dari pengikatan obat pada reseptor sel bakteri yaitu pada protein pengikat penisilin (PBPs=*Penicillin-binding proteins*). Setelah obat melekat pada satu atau lebih reseptor maka reaksi transpeptidasi akan dihambat dan selanjutnya sintesis peptidoglikan akan dihambat. Tahap berikutnya adalah inaktivasi serta hilangnya inhibitor enzim-enzim autolitik pada dinding sel. Akibatnya adalah aktivasi enzim-enzim litik yang akan menyebabkan lisis bakteri.

Antibiotik lain seperti basitrasin, teikoplanin, vankomisin, ristosetin dan novobiosin menghambat tahap awal pada sintesis peptidoglikan. Karena tahap awal dari sintesis berlangsung pada membran sitoplasma maka agar menjadi efektif antibiotik ini harus mengadakan penetrasi melalui membran.

Resistensi terhadap penisilin disebabkan pembentukan enzim yang merusak penisilin yaitu enzim β -laktamase. Enzim ini akan menyebabkan terbukanya cincin β -laktam pada penisilin dan sefalosporin sehingga merusak aktivitas antimikroba.

Tabel 1. Mekanisme kerja antibiotik.

Inhibitor sintesis dinding sel	Inhibitor fungsi ribosom
Menghambat enzim biosintetik	Inhibitor unit 30S
Fosfomisin	Aminoglikosida
Sikloserin	Tetrasiklin
Berikatan dengan molekul pembawa	Inhibitor unit 50 S
Basitrasin	Kloramfenikol
Berikatan dengan substrat dinding sel	Makrolid
Vankomisin	Asam fusidat
Menghambat polimerisasi dan perlekatan peptidoglikan pada dinding sel	Inhibitor metabolisme folat
Penisilin	Inhibitor asam pterolat sintetase
Sefalosporin	Sulfonamid
Karbapenem	Inhibitor dihidrofolat reduktase
Monobaktam	Trimetoprim
Inhibitor membran sitoplasma	
Merusak membran sitoplasma	
Tirosidin	
Polimiksin	
Membuat pori pada membran	
Gramisidin	
Inhibitor sintesis asam nukleat	
Inhibitor replikasi DNA	
Kuinolon	
Nitroimidazol	
Inhibitor RNA polimerase	
Rifampin	

Dikutip dari Neu dan Gootz (2001)

b. Penghambatan pada fungsi membran plasma.

Contoh antimikroba yang bekerja melalui mekanisme ini adalah amfoterisin B, kolistin, imidazol, polien dan polimiksin.

Sitoplasma pada sel-sel hidup berikatan dengan membran sitoplasma yang berperan di dalam barrier permeabilitas selektif, berfungsi di dalam transport aktif dan mengontrol komposisi internal dari sel. Bila fungsi integritas membran sel ini terganggu maka ion dan makromolekul akan keluar dari sel dan akan menghasilkan kerusakan dan kematian sel. Membran sitoplasma bakteri dan jamur mempunyai struktur yang berbeda dengan sel-sel hewan dan dapat lebih mudah dirusak oleh beberapa bahan kimia atau obat. Sebagai contoh adalah polimiksin B yang bekerja pada bakteri gram negatif yang mengandung lipid bermuatan positif pada permukaannya. Polimiksin mempunyai aktivitas antagonis Mg^{2+} dan Ca^{2+} yang secara kompetisi menggantikan Mg^{2+} atau Ca^{2+} dari gugus fosfat yang bermuatan negatif pada lipid membran. Polimiksin ini menyebabkan disorganisasi permeabilitas membran sehingga asam nukleat dan kation-kation akan pecah dan sel akan mengalami kematian. Biasanya polimiksin tidak digunakan untuk pemakaian sistemik karena dapat berikatan dengan berbagai ligand pada jaringan tubuh dan juga bersifat toksik terhadap ginjal dan sistem saraf.

Gramisidin juga merupakan antibiotik yang aktif pada membran sel yang bekerja melalui pembentukan pori pada membran sel dan biasanya hanya digunakan secara topikal. Polien bekerja pada membran sel jamur dengan mengadakan ikatan pada sterol yang ada pada membran sel jamur yang tidak ada pada sel bakteri, sebaliknya polimiksin inaktif terhadap jamur (Brooks dkk., 1998).

c. Penghambatan melalui sintesis asam nukleat.

Rifampin menghambat pertumbuhan bakteri melalui pengikatan pada *DNA-dependent RNA polymerase*. Rantai polipeptida dari enzim polimerase melekat pada faktor yang menunjukkan spesifisitas di dalam pengenalan letak promoter dalam proses transkripsi DNA. Rifampin berikatan secara nonkovalen dan kuat pada subunit RNA polimerase dan mempengaruhi proses inisiasi secara spesifik sehingga mengakibatkan hambatan pada sintesis RNA bakteri. Resistensi terhadap rifampin terjadi karena perubahan pada RNA polimerase akibat mutasi kromosomal.

Semua kuinolon dan fluorokuinolon menghambat sintesis DNA bakteri melalui penghambatan DNA girase.

d. Penghambatan pada sintesis protein.

Mekanisme kerja antibiotik golongan ini belum diketahui secara jelas. Bakteri memiliki ribosom 70S sedangkan mamalia memiliki ribosom 80S. Subunit dari masing-masing tipe ribosom, komposisi kimiawi dan spesifisitas fungsionalnya jelas berbeda sehingga dapat dijelaskan mengapa obat-obat antimikroba dapat menghambat sintesis protein pada ribosom bakteri tanpa menimbulkan efek pada ribosom mamalia

Pada sintesis protein mikroba secara normal, pesan pada mRNA secara simultan dibaca oleh beberapa ribosom yang ada di sepanjang untai RNA yang disebut sebagai **polisom**.

Antibiotik yang bekerja melalui mekanisme ini adalah :

1. Aminoglikosida :

Mekanisme kerja dari streptomisin telah dipelajari jauh sebelum ditemukannya aminoglikosida yang lain seperti kanamisin, neomisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, dan sebagainya, namun diduga bahwa semua antibiotik ini mempunyai mekanisme kerja yang sama. Tahap awal adalah perlekatan aminoglikosida pada reseptor protein spesifik yaitu subunit 30S pada ribosom bakteri dan selanjutnya aminoglikosida akan menghambat aktivitas kompleks inisiasi dari pembentukan peptida (mRNA + "formyl methionine" + tRNA). Kemudian pesan mRNA akan dibaca salah oleh "regio pengenalan" pada ribosom, sehingga terjadi insersi asam amino yang salah pada peptida yang menghasilkan protein nonfungsional. Sebagai akibat terakhir perlekatan aminoglikosida akan menghasilkan pecahnya polisom menjadi **monosom** yang tidak mampu mensintesis protein

Resistensi kromosomal mikroba terhadap aminoglikosida tergantung pada tidak adanya reseptor protein spesifik pada subunit 30S dari ribosom. Resistensi melalui plasmid tergantung dari pembentukan enzim-enzim adenilat, fosforilat dan asetilat yang dapat merusak obat. Resistensi lain terjadi karena defek permeabilitas yaitu perubahan membran luar yang dapat menurunkan transport aktif aminoglikosida ke dalam sel sehingga obat tidak dapat mencapai ribosom. Mekanisme ini juga melalui plasmid.

2. Tetrasiklin :

Tetrasiklin berikatan dengan subunit 30S dari ribosom mikroba. Selanjutnya akan menghambat sintesis melalui penghambatan pada perlekatan aminoasil-tRNA. Akibatnya akan terjadi penghambatan di dalam pengenalan asam amino yang baru terbentuk pada rantai peptida.

Resistensi terhadap tetrasiklin terjadi karena perubahan permeabilitas envelop sel mikroba. Pada sel yang peka, obat akan berada pada lingkungan dan tidak akan meninggalkan sel, sedangkan pada sels-sel yang resisten obat tidak dapat di transportasikan secara aktif ke dalam sel atau akan hilang dengan cepat sehingga konsentrasi hambat minimal tidak dapat dipertahankan. Mekanisme dikontrol oleh plasmid.

3. Kloramfenikol :

Antibiotik ini berikatan dengan subunit 50S dari ribosom dan akan mempengaruhi pengikatan asam amino yang baru pada rantai peptida karena kloramfenikol menghambat peptidil transferase. Kloramfenikol bersifat bakteriostatik dan pertumbuhan mikroorganisme akan berlangsung lagi apabila antibiotik ini menurun. Resistensi bakteri terhadap kloramfenikol disebabkan bakteri menghasilkan enzim kloramfenikol asetiltransferase yang dapat merusak aktivitas obat. Pembentukan enzim ini berada di bawah kontrol plasmid.

4. Makrolid : eritromisin, azitromisin, klaritromisin.

Obat-obat ini berikatan dengan subunit 50S ribosom dengan tempat ikatan pada 23S tRNA. Selanjutnya akan berpengaruh dalam pembentukan inisiasi kompleks pada sintesis rantai peptida atau berpengaruh pada reaksi translokasi aminoasil. Beberapa bakteri resisten terhadap makrolid tidak memiliki reseptor yang tepat pada ribosom melalui metilasi tRNA. Mekanisme ini dapat melalui kontrol plasmid atau kromosom.

5. Linkomisin, klindamisin :

Antibiotik golongan ini bekerja dengan berikatan pada subunit 50S ribosom mikroba dengan tempat ikatan, aktivitas antibakteri dan cara kerja seperti makrolid. Mutasi pada kromosom menimbulkan resistensi karena tidak terjadi ikatan pada subunit 50S ribosom.

e. Penghambatan pada metabolisme folat.

Trimetoprim dan sulfonamid mempengaruhi metabolisme folat melalui penghambatan kompetitif biosintesis tetrahidrofolat yang bekerja sebagai pembawa 1 fragmen karbon yang diperlukan untuk sintesis DNA, RNA dan protein dinding sel.

MEKANISME RESISTENSI BAKTERI

Obat-obat antimikroba tidak efektif terhadap semua mikroorganisme. Spektrum aktivitas setiap obat merupakan hasil gabungan dari beberapa faktor, dan yang paling penting adalah mekanisme kerja obat primer. Demikian pula fenomena terjadinya resistensi obat tidak bersifat universal baik dalam hal obat maupun mikroorganismenya.

Perubahan-perubahan dasar dalam hal kepekaan mikroorganisme terhadap antimikroba tanpa memandang faktor genetik yang mendasarinya adalah terjadinya keadaan-keadaan sebagai berikut :

1. Dihasilkannya enzim yang dapat menguraikan antibiotik seperti enzim penisilinase, sefalosporinase, fosforilase, adenilase dan asetilase.
2. Perubahan permeabilitas sel bakteri terhadap obat.
3. Meningkatnya jumlah zat-zat endogen yang bekerja antagonis terhadap obat.
4. Perubahan jumlah reseptor obat pada sel bakteri atau sifat komponen yang mengikat obat pada targetnya.

Tabel 2. Mekanisme resistensi antibiotik

Perubahan target

- Modifikasi menjadi insensitif
- Penurunan fungsi fisiologik dari target
- Sintesis enzim

Pencegahan mencapai target

- Efflux obat
- Kegagalan obat memasuki sel

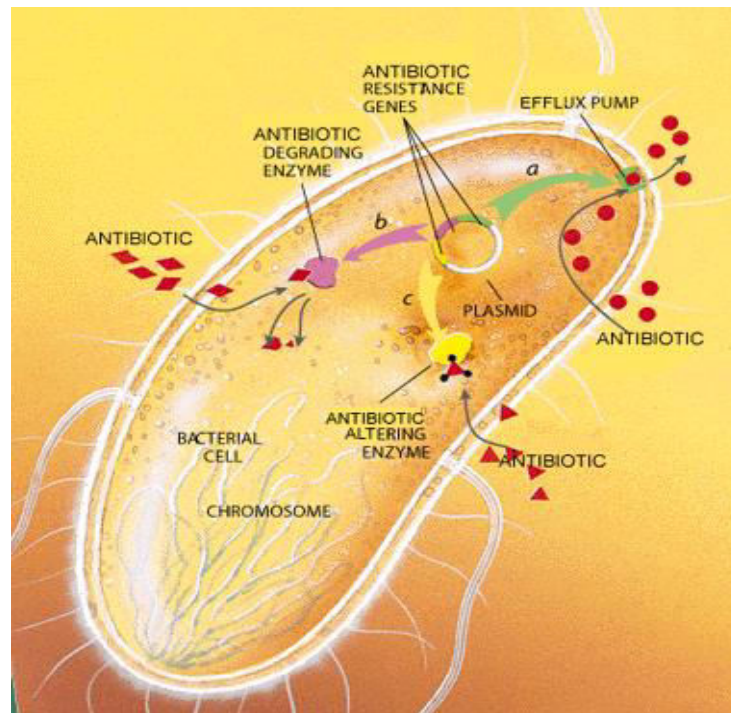
Inaktivasi antibiotik

- Destruksi obat
- Modifikasi obat sehingga gagal berikatan dengan target

Kegagalan dalam mengubah bentuk prekursor inaktif menjadi aktif

Dikutip dari Neu dan Gootz, 2001

Resistensi bakteri dapat terjadi secara intrinsik maupun didapat. Resistensi intrinsik terjadi secara khromosomal dan berlangsung melalui multiplikasi sel yang akan diturunkan pada turunan berikutnya. Resistensi yang didapat dapat terjadi akibat mutasi khromosomal atau akibat transfer DNA.



Gambar 3. Bakteri resisten antibiotik
(Dikutip dari Levy , 1998)

Sifat resistensi terhadap antibiotik melibatkan perubahan genetik yang bersifat stabil dan diturunkan dari satu generasi ke generasi lainnya, dan setiap proses yang menghasilkan komposisi genetik bakteri seperti mutasi, transduksi (transfer DNA melalui bakteriofaga), transformasi (DNA berasal dari lingkungan) dan konjugasi (DNA berasal dari kontak langsung bakteri yang satu ke bakteri lain melalui pili) dapat menyebabkan timbulnya sifat resisten tersebut. Proses mutasi, transduksi dan transformasi merupakan mekanisme yang terutama berperan di dalam timbulnya resistensi antibiotik pada bakteri kokus Gram positif, sedangkan pada bakteri batang Gram negatif semua proses termasuk konjugasi bertanggung jawab dalam timbulnya resistensi (Sande, 1990).

Telah diketahui lebih dari dua dekade bahwa penyebaran sifat resisten secara cepat dan luas dapat terjadi di antara spesies bakteri yang sama maupun yang berbeda, bahkan juga di antara genus yang berbeda melalui perantaraan plasmid (faktor R). Pada resistensi dengan perantaraan plasmid, mikroorganisme mendapatkan kemampuan tambahan dalam bentuk produksi enzim dan pada mutasi terjadi perubahan struktur di dalam sel bakteri (Brooks, 1998).

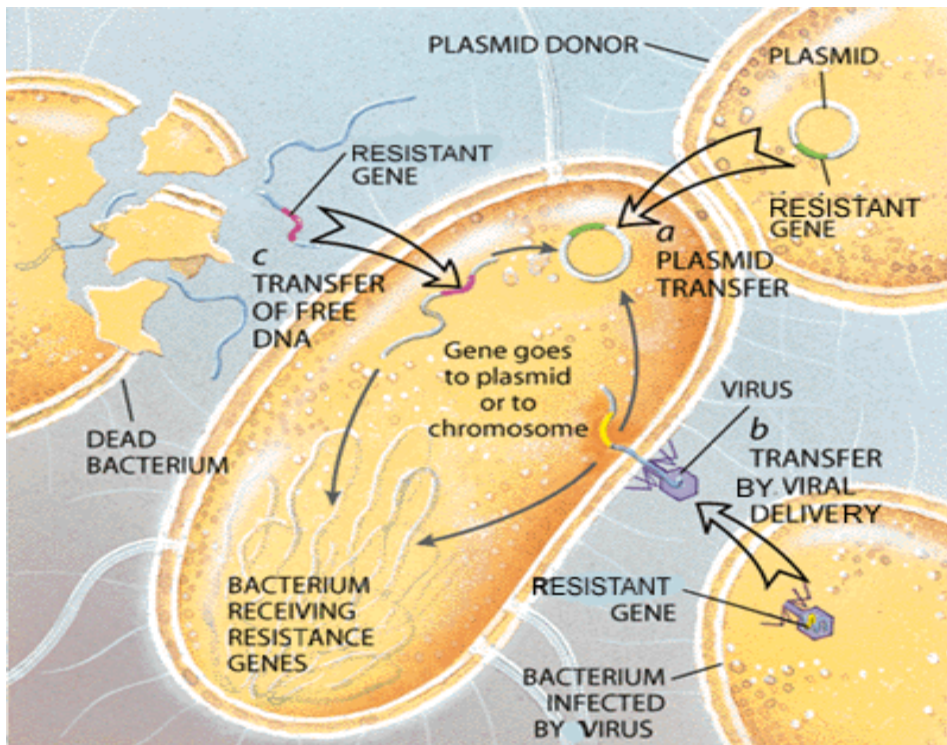
Resistensi akibat mutasi.

Seperti proses mutasi khromosom yang lain, mutasi yang menimbulkan keadaan resisten terhadap antibiotik juga merupakan peristiwa spontan, terjadi secara acak, tidak dipengaruhi frekuensinya oleh kondisi seleksi atau antibiotik, kecuali antibiotik tersebut sendiri adalah mutagen yang mampu meningkatkan angka mutasi. Perubahan yang terjadi pada mutasi biasanya mengenai satu pasangan basa pada urutan nukleotida gen.

Mutasi khromosom mengakibatkan perubahan struktur sel bakteri antara lain perubahan struktur ribosom yang berfungsi sebagai “target site”, perubahan struktur dinding sel atau membran plasma menjadi impermeabel terhadap obat, perubahan reseptor permukaan dan hilangnya dinding sel bakteri menjadi bentuk L (“L-form”) atau sferoplast. Penggunaan antibiotik secara luas dan dalam jangka waktu yang lama merupakan proses seleksi, sehingga galur mutan akan berkembang biak menjadi dominan di dalam populasi.

Resistensi dengan perantaraan plasmid.

Plasmid R ditemukan sekitar tahun 1960-an dan telah menyebar luas pada populasi bakteri komensal maupun patogen. Plasmid adalah elemen genetik ekstrakromosom yang mampu mengadakan replikasi secara otonom. Pada umumnya plasmid membawa gen pengkode resisten antibiotik. Resistensi yang diperantarai oleh plasmid adalah resistensi yang umum ditemukan pada isolat klinik. Gen yang berlokasi pada plasmid lebih mobil bila dibandingkan dengan yang berlokasi pada kromosom. Oleh karena itu gen resistensi yang berlokasi pada plasmid dapat ditransfer dari satu sel ke sel lain.



Gambar 4. Bakteri memperoleh gen resisten antibiotik
Dikutip dari Levy (1998)

Sifat resistensi dengan perantaraan plasmid biasanya berhubungan dengan sintesis protein yang bekerja secara enzimatik merusak obat atau memodifikasi obat menjadi bentuk yang tidak bersifat bakteriostatik-bakterisid. Sebagai ilustrasi dapat dilihat pada tabel 3 di bawah.

Tabel 3. Beberapa antimikroba dan mekanisme resistensi dengan perantaraaan plasmid.

Jenis antimikroba	Mekanisme resistensi Perantaraaan plasmid
Antibiotik β -laktam : penisilin, sefalosporin	β - laktamase
Aminoglikosida	N-asetilase, fosforilase
Kloramfenikol	Asetil transferase
Streptomisisn, spektinomisin	Fosforilase
Tetrasiklin	Perubahan sistem transport
Eritromisisn	Perubahan “ribosom binding site”

Dikutip dari Muhario (1986)

Reistensi dengan perantaraaan transposon.

Transposon dapat berupa *insertion sequence* dan transposon kompleks. Transposon adalah struktur DNA yang dapat bermigrasi melalui genom suatu organisme. Struktur ini bisa merupakan bagian dari plasmid dan bakteriofaga tapi dapat juga berasal dari khromosom bakteri.

Insertion sequence = IS (*simple transposon*) adalah elemen DNA yang bersifat *mobile* pada bakteri, biasanya hanya mengandung gen transposase. Struktur ini dapat mengubah urutan DNAnyanya sendiri dengan memotong dari lokasi DNA dan pindah ke tempat lain. Akibatnya IS menyebabkan susunan genom berubah, terjadi delesi, inversi, duplikasi dan fusi replikasi.

Transposon kompleks dapat berupa bagian dari plasmid tetapi juga dapat terjadi pada genom bakteri. Transposon terdiri dari gen yang mengkode enzim yang dapat memotong DNAnyanya sendiri sehingga dapat berpindah ketempat lain. Transposon kompleks mengandung satu gen atau lebih dengan fungsi yang berbeda-beda.

Bila transposon yang mengandung gen resisten mengadakan insersi pada plasmid maka akan dipindahkan ke sel lain. Dengan demikian bila plasmid mampu bereplikasi sendiri pada inang yang baru atau bila transposon pindah ke plasmid yang mampu mengadakan replikasi atau mengadakan insersi pada khromosom maka sel ini menjadi resisten terhadap antibiotik.

- Bezoen A, van Haren W, Hanekamp JC. 2001
Antibiotics : Use and Resistance Mechanisms. Human Health and Antibiotic Growth Promoters (AGPs), Geidelberg Appeal Nederland.
- Brooks GF, Butel JS, dan Morse SA. 1998.
Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 21st ed, Prentice Hall International Inc, , 145 – 176.
- Jones RN. 1996.
Impact of Changing Pathogens and Antimicrobial Susceptibility Patterns in the Treatment of Serious Infections in Hospitalized Patients. Amer J. Medicine, 100 (suppl 6A), 13S – 12S.
- Levy SB. 1998.
The challenge of antibiotic resistance. Scientific American, March, 1 – 11.
- Moehario LH. 1986.
Aspek genetik resistensi kuman. Simposium Perkembangan Antibiotik pada Penanggulangan Infeksi dan Resistensi Kuman, Jakarta.
- Neu HC, Gootz TD. 2001
Antimicrobial chemotherapy. Medmicro.
- Parker MT. 1982.
Antibiotic Resistance in Pathogenic Bacteria. WHO Chronicle, 36 (5) : 191 – 196.
- Sande AS, Kapusnik-Uner JE, dan Mandell GL. 1990.
Antimicrobial Agents, General Considerations. Dalam : Gilman AG, Rall TW, Nies AS, dan Taylor P (Eds), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., Pergamon Press, 1018 – 1046.
- Soedarmono P. 1986.
Kebijakan pemakaian antibiotika dalam kaitannya dengan terjadinya resistensi luman. Simposium Perkembangan Antibiotik pada Penanggulangan Infeksi dan Resistensi Kuman, Jakarta.