

MEKANISME RESISTENSI TERHADAP ANTI MIKROBA

Donaliazarti

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Lubuk Sikaping
Jl. Jenderal Sudirman No. 33 Pauah, Kab. Pasaman – Sumatera Barat – Indonesia
E-mail : donaliazarti@gmail.com

Kata Kunci:

antimikroba,
mikroorganisme,
mekanisme resistensi
antimikroba

ABSTRAK

Resistensi terhadap antimikroba adalah resistensi mikroorganisme terhadap antimikroba yang sebelumnya efektif terhadap infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme tersebut. Resistensi bakteri terhadap antimikroba dapat terjadi pada setiap obat dan merupakan masalah utama dalam pengobatan infeksi di rumah sakit dan di masyarakat. Infeksi yang disebabkan mikroorganisme resisten sering gagal terhadap pengobatan standar, menyebabkan masa perawatan lebih lama, memerlukan biaya lebih mahal, dan bahkan menyebabkan kematian. Mekanisme resistensi bakteri terhadap antimikroba bervariasi dan terus berkembang di antaranya inaktivasi antimikroba, inhibisi masuknya antimikroba ke tempat target, perubahan molekul target tempat antimikroba berikatan, peningkatan produksi molekul target dan perubahan enzim yang mengaktifkan antimikroba. Resistensi secara genetik dapat bersifat intrinsik atau didapat. Mekanisme resistensi didapat terjadi melalui mutasi gen kemudian diturunkan secara vertikal atau melalui transfer gen horizontal. Mutasi dapat terjadi secara spontan atau adaptif, karena zat yang terdapat di lingkungan (mutagen) seperti zat kimia, radiasi dan cahaya ultraviolet. Mekanisme utama penyebaran resistensi terhadap antimikroba adalah dengan transfer gen secara horizontal. Materi genetik yang ditransfer dalam bentuk *mobile* berupa plasmid, transposon dan integron serta dapat dipindahkan dengan berbagai mekanisme di antaranya konjugasi, transformasi dan transduksi.

Keywords:

Antimicrobial,
microorganism,
mechanisms of bacterial
resistance

ABSTRACT

Resistance to antimicrobials is the resistance of microorganisms to antimicrobials that were previously effective against infections caused by these microorganisms. Bacterial resistance to antimicrobials can occur with any drug and is a major problem in the treatment of infections in hospitals and in the community. Infections caused by resistant microorganisms often fail standard treatments, resulting in prolonged treatment period, being more expensive, and even causing death. The mechanisms of bacterial resistance to antimicrobials vary and continue to develop, including antimicrobial inactivation, inhibition of entry of antimicrobials to the target site, changes in target molecules where antimicrobials bind, increased production of target molecules and changes in enzymes that activate antimicrobials. Genetic resistance can be intrinsic or acquired. Acquired resistance mechanisms occur through gene mutations then passed down vertically or through horizontal gene transfer. Mutations can occur spontaneously or adaptively, due to substances present in the environment (mutagens) such as chemicals, radiation and ultraviolet light. The main mechanism for the spread of antimicrobial resistance is by horizontal gene transfer. Genetic material that is transferred in a mobile form is in the form of plasmids, transposons and integrons and can be transferred by various mechanisms including conjugation, transformation and transduction.

Info Artikel

Tanggal dikirim: 05-09-22
Tanggal direvisi: 15-09-22
Tanggal diterima: 25-09-22
DOI Artikel:
10.36341/cmj.v5i3.3274

PENDAHULUAN

Resistensi bakteri terhadap antimikroba dapat terjadi pada setiap obat dan merupakan masalah utama dalam pengobatan infeksi di rumah sakit dan masyarakat [1],[2]. Infeksi yang disebabkan mikroorganisme resisten sering gagal terhadap pengobatan standar, menyebabkan masa perawatan lebih lama, memerlukan biaya lebih mahal, dan bahkan menyebabkan kematian. Pasien terinfeksi akan tetap infeksius dalam jangka waktu lama

sehingga meningkatkan penyebaran bakteri resisten ke sekitarnya [2],[3].

Resistensi terhadap antimikroba berkembang dengan cepat di seluruh dunia [4]. Penisilin pertama kali diperkenalkan pada tahun 1944 dan semua strain *Staphylococcus aureus* sensitif terhadap obat ini, namun pada tahun 1955, kurang dari sepertiga yang masih sensitif. Resistensi juga cepat terjadi pada batang negatif Gram dan saat ini banyak strain yang telah resisten terhadap lima belas obat

[5].

Faktor yang berperan meningkatkan kejadian resistensi adalah penggunaan antimikroba yang meluas dan tidak rasional, penyebaran infeksi dalam populasi, dan kemampuan materi genetik untuk berpindah antar bakteri [4],[5]. Mekanisme resistensi tersebut bervariasi dan terus berkembang [6]. Satu bakteri dapat memiliki lebih dari satu mekanisme resistensi [7]. Dengan mengetahui variasi jenis mekanisme resistensi bakteri terhadap antimikroba, maka klinisi dapat menerapkan metode pemberian antimikroba yang lebih baik untuk menghadapi resistensi tersebut. Tinjauan pustaka ini akan membahas tentang berbagai mekanisme resistensi bakteri terhadap antimikroba.

METODE

Dalam artikel review ini penulis menggunakan metode pengumpulan data primer. Data primer yang penulis gunakan merupakan hasil pencarian langsung oleh peneliti secara online dengan menggunakan mesin pencari online yaitu google scholar. Pencarian data dilakukan dengan menggunakan kata kunci “antimicrobial”, “resistance bacterial”, “antimikroba”, “antibiotic” dan “bacterial resistance”. Pencarian lebih lanjut dilakukan secara manual dengan skringing data primer yang sesuai agar dapat digunakan sebagai pustaka artikel. Pustaka artikel yang penulis inklusi adalah pustaka yang berhubungan dengan resistensi antibiotik pada terapi pengobatan jerawat. Pencarian data primer menghasilkan 35 jurnal dan setelah melalui tahap skringing jurnal yang digunakan sebagai pustaka sebanyak 27 jurnal dari tahun 1996 hingga 2016.

Mekanisme Resistensi terhadap Antimikroba

Mekanisme resistensi bakteri terhadap antimikroba bervariasi dan terus berkembang [6]. Satu bakteri dapat memiliki lebih dari satu mekanisme [7].

Inaktivasi Antimikroba

Inaktivasi antimikroba oleh enzim terutama terjadi pada antimikroba yang merupakan produk alam [8]. Inaktivasi dapat terjadi dalam beberapa cara:

- a. Hidrolisis
Beberapa antimikroba memiliki ikatan kimia yang rentan terhadap hidrolisis. Salah satu enzim hidrolisis tersebut adalah beta laktamase yang memecah cincin beta laktam pada penisilin/ sefalosporin [8],[11–13]. Banyak bakteri negatif Gram dan positif Gram menghasilkan enzim ini dan lebih dari 200 beta laktamase yang berbeda telah diidentifikasi. Enzim hidrolisis lainnya adalah esterase yang berhubungan dengan resistensi makrolid dan epoksidase yang berhubungan dengan resistensi fosfomisin [12], [14].
- b. Transfer gugus
Enzim yang berperan adalah transferase yang menginaktivasi antimikroba dengan cara substitusi kimia (gugus adenil, fosfor atau asetil dipindahkan ke molekul antimikroba). Antimikroba yang sudah dimodifikasi akan berubah ikatannya dengan target, contohnya aminoglikosida dan kloramfenikol [12-14].
- c. Reduksi oksidasi
Proses ini jarang digunakan oleh bakteri patogen. Contohnya adalah oksidasi tetrasiklin oleh enzim TetX [12].

Inhibisi Masuknya Antimikroba ke Tempat Target

Inhibisi masuknya antimikroba ke tempat target terjadi melalui:

- a. Perubahan permeabilitas membran
Bakteri negatif Gram relatif lebih resisten terhadap antimikroba karena sifat dinding selnya. Bakteri negatif Gram memiliki membran luar yang terdiri dari lapisan dalam fosfolipid dan lapisan luar lipid A lipopolisakarida. Komposisi membran luar ini memperlambat masuknya obat sehingga transpor obat diperantarai oleh protein porin seperti yang terjadi pada beta laktam, kloramfenikol, dan fluorokuinolon. Mutasi yang

menyebabkan perubahan pada jumlah, ukuran dan selektivitas porin akan merubah kecepatan masuknya antimikroba ke dalam sitoplasma bakteri (Kayser *et al.*, 2005; Harvey *et al.*, 2007; Bockstael & Aerschot, 2008; Dzidic *et al.*, 2008; Tortora *et al.*, 2010).

b. Efluks antimikroba

Beberapa molekul protein di membran plasma bakteri negatif Gram berperan sebagai pompa yang akan mengeluarkan antimikroba. Hal ini terjadi terutama pada molekul obat yang bersifat hidrofobik. Mutasi menyebabkan ekspresi pompa yang berlebihan sehingga antimikroba tidak dapat mencapai konsentrasi efektif. Pompa bisa spesifik untuk obat tertentu atau dapat memompa beberapa obat sehingga berperan dalam *multidrug resistance* (MDR). *Pseudomonas aeruginosa* memiliki protein membran yang mampu memompa beberapa antibiotik seperti tetrasiklin, siprofloksasin, kloramfenikol, eritromisin, dan golongan beta laktam [1], [8], [11], [12].

Perubahan Molekul Target Tempat Antimikroba Berikatan

Antimikroba memiliki molekul target yang berbeda-beda dan perubahan pada molekul tersebut akan menyebabkan resistensi di antaranya:

a. Perubahan struktur peptidoglikan

Peptidoglikan merupakan komponen penting pada dinding sel bakteri. Antimikroba beta laktam akan berikatan dengan *penicillin binding protein* (PBP) dan menghambat sintesis peptidoglikan. Perubahan PBP menurunkan afinitas antimikroba. Vankomisin menghambat sintesis dinding sel dengan mengikat residu *acyl-D-alanyl-D-alanine* pada prekursor peptidoglikan. Perubahan *acyl-D-alanyl-D-alanine* menjadi *acyl-D-alanyl-D-lactate* atau *acyl-D-alanyl-D-serine* akan menghambat ikatan vankomisin [8], [12].

b. Inhibisi sintesis protein

Sejumlah antibiotik seperti aminoglikosida, tetrasiklin, dan makrolid memiliki mekanisme kerja menghambat sintesis protein pada berbagai tahap. Perubahan komponen sel untuk sintesis protein tersebut misalnya mutasi pada 23S *ribosomal ribonucleic acid* (rRNA), 16S rRNA menyebabkan antimikroba tidak dapat bekerja sehingga menetralkan efek antimikroba ini [8], [12], [14].

c. Inhibisi sintesis *deoxyribonucleic acid* (DNA)

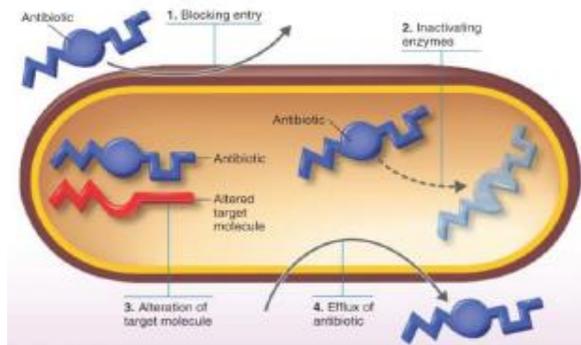
Fluorokuinolon menghambat enzim DNA girase sehingga mencegah replikasi bakteri. Resistensi disebabkan mutasi pada gen yang mengode enzim sehingga menurunkan afinitas antimikroba terhadap enzim tersebut [8], [11], [12].

Peningkatan Produksi Molekul Target

Antimikroba sulfonamid menyerupai *para-amino benzoic acid* (PABA), suatu substrat untuk reaksi kimia sel. Resistensi sulfonamid terjadi melalui peningkatan masif produksi PABA sedangkan resistensi trimetoprim disebabkan peningkatan produksi enzim dihidrofolat reduktase yang merupakan target antimikroba tersebut [11].

Perubahan Enzim yang Mengaktifkan Antimikroba

Sebagian antimikroba diproduksi dalam bentuk inaktif dan memiliki target spesifik berupa bakteri yang mampu mengubahnya menjadi molekul aktif. Contohnya pirazinamid (obat anti tuberkulosis), harus diubah dahulu menjadi asam pirazinoat oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Mutasi pada enzim yang mengubah pirazinamid menjadi asam pirazinoat akan menghambat aktivasi obat dan menyebabkan resistensi. Mekanisme resistensi ini juga terjadi pada isoniazid yaitu pada enzim KatG [11]. Beberapa mekanisme resistensi terhadap antimikroba dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme Terjadinya Resistensi [8]

Genetika Resistensi

Berbagai penelitian pada bakteri patogen telah mengidentifikasi sejumlah gen yang berhubungan dengan resistensi. Resistensi dapat bersifat intrinsik atau didapat [12].

Resistensi Intrinsik

Resistensi intrinsik menunjukkan bahwa bakteri tidak dipengaruhi oleh antimikroba karena sifat yang sudah dimiliki oleh bakteri tersebut. Contohnya adalah rendahnya permeabilitas membran sel sehingga banyak antimikroba yang sulit masuk; tidak adanya sistem transpor untuk antimikroba tertentu; dan tidak adanya target antimikroba pada bakteri [1].

Resistensi Didapat

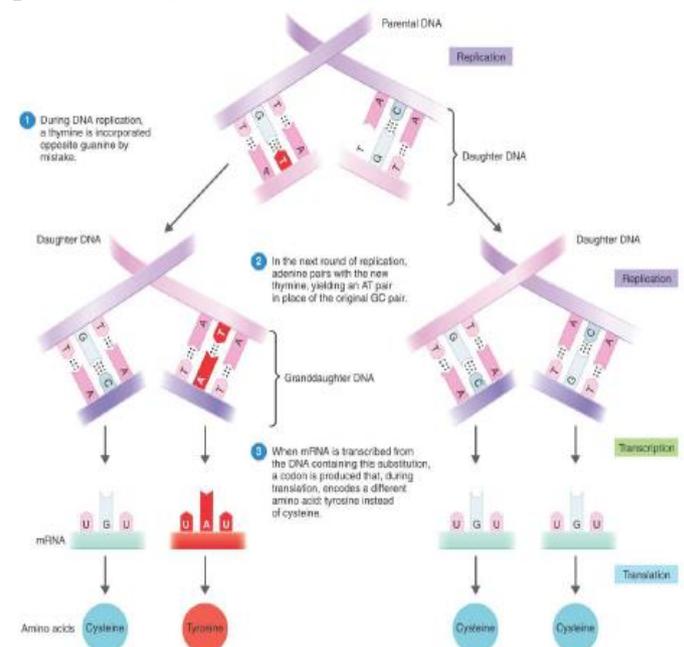
Resistensi didapat menunjukkan adanya perubahan pada bakteri yang awalnya sensitif terhadap antimikroba kemudian berubah menjadi resisten. Mekanisme resistensi didapat terjadi melalui mutasi gen kemudian diturunkan secara vertikal atau yang lebih umum melalui transfer gen horizontal [1], [5], [12].

Mutasi

Mutasi adalah perubahan basa nukleotida yang menyusun suatu gen. Sebagian mutasi tidak memberikan efek yang bermakna pada suatu organisme, sebagian lagi memberikan efek merugikan, dan beberapa mutasi lainnya meningkatkan kemampuan organisme untuk bertahan hidup. Contohnya mutasi yang berperan dalam resistensi terhadap antimikroba memberikan keuntungan

pada populasi bakteri yang secara regular terpapar antimikroba [8], [13], [15].

Mutasi dapat terjadi secara langsung atau tidak langsung karena zat yang terdapat di lingkungan (mutagen) seperti zat kimia, radiasi dan cahaya ultraviolet. Bentuk mutasi dapat berupa perubahan besar pada gen misalnya hilangnya sebagian besar kromosom atau mutasi titik yang terjadi ketika terdapat perubahan pada satu basa nukleotida misalnya substitusi, insersi atau delesi. Substitusi adalah proses penggantian satu basa nukleotida oleh basa lain yang berbeda (Gambar 2). Insersi adalah penambahan satu basa nukleotida ke dalam susunan DNA. Delesi adalah pengurangan satu basa nukleotida dari susunan DNA [8], [15], [16]. Perubahan basa pada suatu gen akan merubah susunan *messenger ribonucleic acid* (mRNA) hasil transkripsi gen tersebut yang akhirnya akan mengubah asam amino yang menyusun protein [8], [17].



Gambar 2. Substitusi Basa Nukleotida[8]

Mutasi dapat dibagi dua yaitu :

a. Mutasi spontan

Mutasi spontan terjadi secara acak sebagai *error* saat replikasi atau gagalnya perbaikan DNA rusak pada sel yang aktif

membelah, namun kesalahan spontan sangat jarang terjadi [8], [12], [17].

b. Mutasi adaptif

Mutasi ini terjadi pada sel yang tidak membelah atau yang membelah lambat [12]. Mutasi terjadi sebagai bagian dari adaptasi spesies terhadap lingkungannya [8]. Faktor yang berperan dalam proses ini adalah *stress responsive DNA polymerase* IV dan V yang meningkatkan mutasi. Antimikroba mampu menyebabkan timbulnya respons ini. Beberapa mutasi adaptif dapat bertahan dalam populasi bakteri dengan transfer gen [12].

Transfer Gen Horizontal

Mekanisme utama penyebaran resistensi terhadap antimikroba adalah dengan transfer materi genetik secara horizontal. Materi genetik yang ditransfer dalam bentuk *mobile* berupa plasmid, transposon, dan integron. Gen resisten kemudian dapat digabungkan ke kromosom bakteri dengan rekombinasi [12].

a. Plasmid

Plasmid merupakan DNA ekstrakromosomal berbentuk sirkular yang mengandung gen [8], [13]. Plasmid yang hanya membawa gen untuk transfer plasmid ke sel lainnya disebut Faktor F sedangkan plasmid yang juga membawa gen untuk resistensi terhadap antimikroba disebut Faktor R. Sebagian besar faktor R terdiri dari dua kelompok gen. Pertama disebut *resistance transfer factor* (RTF) mengandung gen untuk replikasi plasmid dan konjugasi. Kedua disebut *r determinant* memiliki gen yang mengode produksi enzim untuk inaktivasi antimikroba. Satu plasmid dapat memiliki beberapa gen resisten dan dapat dipindahkan antar genus bakteri yang berbeda [8].

b. Transposon dan transposisi

Transposon adalah segmen kecil DNA yang memiliki 700 sampai 40.000 pasangan basa. Transposon dapat berpindah dari satu regio ke regio lainnya

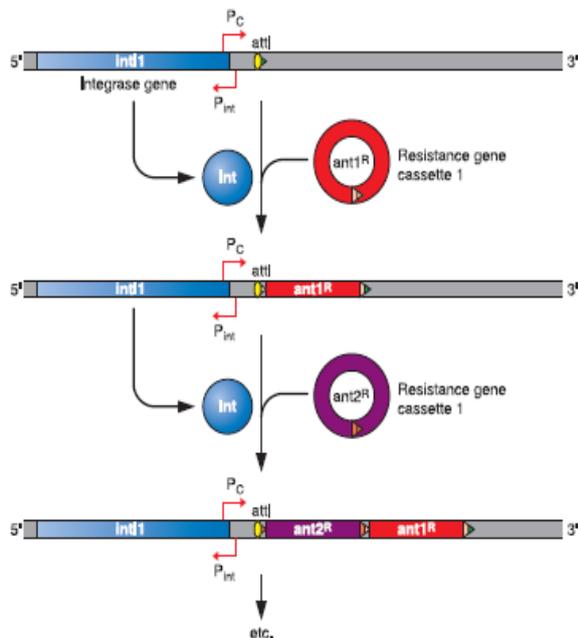
pada kromosom yang sama atau ke kromosom lain atau plasmid (transposisi). Semua transposon memiliki gen yang dibutuhkan untuk proses transposisinya yaitu gen *transposase*. Beberapa transposon yang kompleks juga mengandung gen lain berupa gen untuk resistensi antimikroba dan dapat dipindahkan ke dalam plasmid [5], [8], [14], [15], [17].

c. Integron

Integron adalah materi genetik yang dapat menangkap dan menggabungkan *open reading frame* (ORF) berbentuk sirkular yang disebut *gene cassettes* dan mengubahnya menjadi gen yang fungsional. Integron terdiri dari gen integrase (*intl 1*), bagian rekombinasi primer disebut *attI* yang terletak sebelah proksimal gen integrase dan promoter (P). Integrasi mengkatalisis rekombinasi *attI* dan target sekunder (*ant1^R / ant2^R*) yang terdapat pada ORF tunggal. *Gene cassettes* mengode gen resistensi antimikroba dan satu integron bisa mengandung sampai 8 *gene cassettes* yang berperan dalam pembentukan *multi-resistance integrons* (MRIs) (Gambar 3) [14], [18]. Sejumlah besar resistensi terhadap antimikroba (beta laktam, aminoglikosida, kloramfenikol, rifampisin, trimetoprim, dan sulfonamid) telah diidentifikasi sebagai *gene cassettes* pada integron [19], [20]. Integron berbeda dengan transposon; ujung transposon memiliki urutan basa yang berulang sedangkan integron tidak. Integron memiliki *gene integrase* mirip dengan yang ditemukan pada bakteriofag dan tidak memiliki gen yang diperlukan untuk transposisi [12].

Mekanisme Transfer Genetik

Gen resistensi dapat ditransfer dengan berbagai mekanisme di antaranya konjugasi, transformasi, dan transduksi. Ketiga mekanisme ini memperantarai pergerakan DNA yang efisien antar sel bakteri (Livermore, 2003; Brooks *et al.*, 2007).



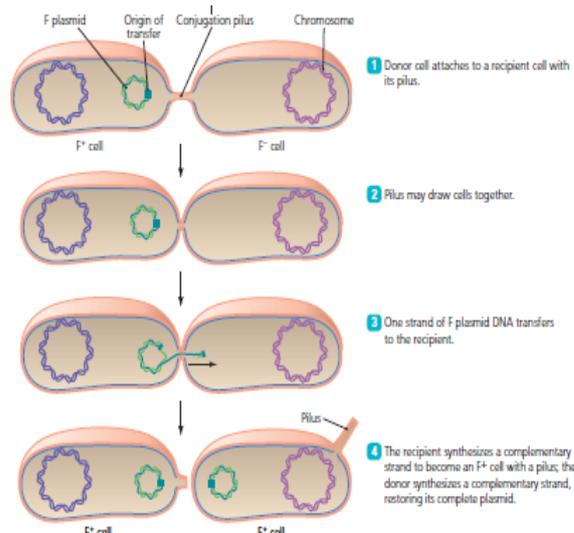
Gambar 3. *Integron Mediated Gene Capture* [19]

Konjugasi

Konjugasi merupakan proses pemindahan materi genetik dari satu bakteri ke bakteri lainnya dan membutuhkan kontak langsung antar sel [8], [14], [21]. Konjugasi diperantarai oleh pili konjugasi [14], [15] dan dapat memindahkan gen resisten pada plasmid ke bakteri lain (Gambar 4) [5], [21]. Konjugasi merupakan mekanisme terpenting dalam penyebaran gen resisten antimikroba [10].

Transduksi

Materi genetik dipindahkan dari satu bakteri ke bakteri lainnya melalui virus yang menginfeksi bakteri (bakteriofag). *Deoxyribonucleic acid* bakteriofag dan protein disintesis oleh sel bakteri pejamu ketika bakteriofag bereproduksi dalam sel bakteri. *Deoxyribonucleic acid* bakteriofag dikemas ke dalam kapsid protein untuk membentuk bakteriofag baru, tetapi kadang-kadang DNA bakteri atau plasmid bakteri juga masuk ke dalam kapsid tersebut dan akan terbawa saat bakteriofag menginfeksi bakteri lain [8], [10], [14], [15], [21].



Gambar 4. Proses Konjugasi [15]

Transformasi

Beberapa bakteri akan melepaskan DNANYA ke lingkungan sekitar saat bakteri itu mati dan lisis. Bakteri lain akan mengambil DNA tersebut dan menggabungkannya melalui rekombinasi. Sel bakteri resipien yang memiliki rekombinasi gen baru disebut sel rekombinan [8], [15], [21]. Transformasi biasanya terjadi antara sel donor dan resipien yang erat hubungannya [10].

Jenis Mutasi

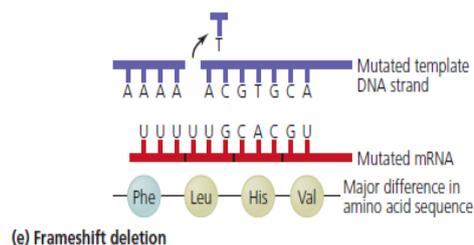
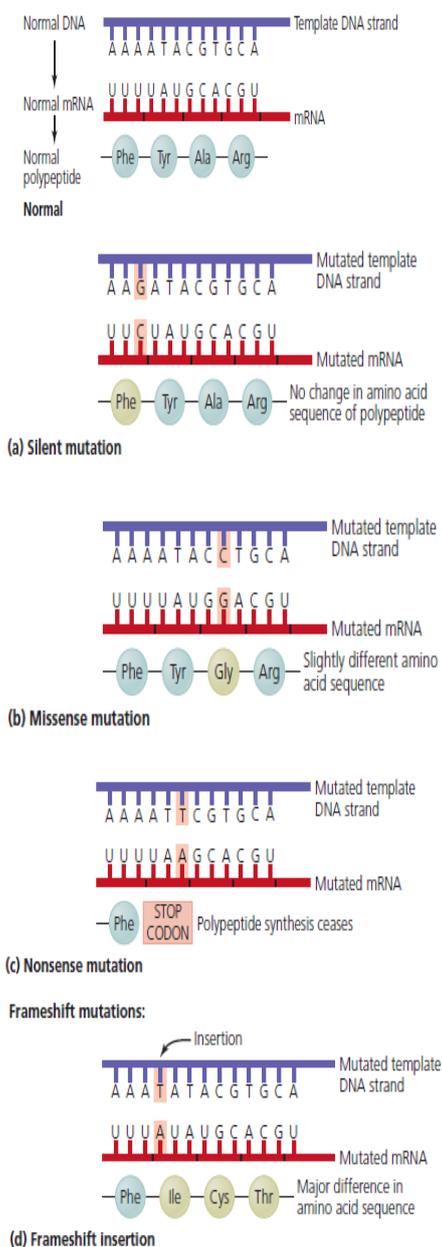
Mutasi terdiri dari beberapa jenis di antaranya (Gambar 5) [8]:

1. Mutasi *silent*
Mutasi *silent* terjadi ketika mutasi tersebut tidak menyebabkan perubahan susunan asam amino.
2. Mutasi *missense*
Mutasi *missense* terjadi ketika mutasi menyebabkan perubahan kodon yang mengode satu asam amino menjadi kodon lain yang mengode asam amino berbeda.
3. Mutasi *nonsense*
Mutasi *nonsense* terjadi ketika mutasi menyebabkan perubahan kodon yang mengode satu asam amino menjadi *stop codon*.
4. Mutasi *frameshift*
Mutasi *frameshift* terjadi ketika mutasi menyebabkan basa nukleotida penyusun kodon bergeser menghasilkan susunan

kodon baru yang berbeda dan menyebabkan perubahan besar pada polipeptida.

Mutagen

Mutagen adalah zat yang terdapat dalam lingkungan yang dapat menyebabkan mutasi baik secara langsung atau tidak langsung. Hampir semua senyawa yang bereaksi dengan DNA secara kimia atau fisika dapat menyebabkan mutasi [8].



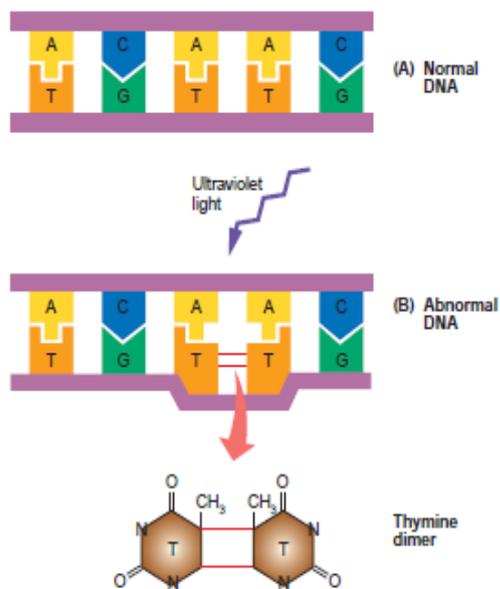
Gambar 5. Jenis Mutasi [15]

Mutagen Kimia

Mutagen kimia yang menyebabkan mutasi di antaranya asam nitrat (HNO₂), analog nukleosida, benzopiren dan aflatoksin. Asam nitrat memindahkan grup amin dari basa adenin (A) dan berubah menjadi hiposantin. Basa ini tidak lagi berpasangan dengan timin (T) tetapi berpasangan dengan sitosin (C) [8], [21]. Hal ini terjadi secara acak dan bakteri yang memiliki kelainan tersebut akan membawa perubahan pada DNA turunannya. Analog nukleosida memiliki struktur yang mirip dengan basa nitrogen normal tetapi memiliki perbedaan dalam hal berpasangan dengan basa lainnya. Contohnya 2-aminopurin dan 5-bromourasil [8]. Senyawa 5-bromourasil dapat menggantikan basa timin dan cenderung berpasangan dengan guanin dibandingkan adenin [15]. Benzopiren yang terdapat dalam rokok dan aflatoksin yang diproduksi oleh *Aspergillus flavus* merupakan mutagen yang menyebabkan *frameshift* [8].

Radiasi

Sinar X dan gamma merupakan mutagen yang poten karena dapat menyebabkan ionisasi atom dan molekul sehingga menjadi sangat reaktif. Beberapa ion ini akan berkombinasi dengan basa nitrogen DNA, menyebabkan kesalahan pada replikasi [8]. Cahaya ultraviolet (UV) langsung menimbulkan ikatan kovalen antar basa nitrogen. Misalnya timin yang berdekatan akan membentuk dimer timin yang jika tidak diperbaiki akan mengganggu replikasi dan transkripsi DNA (Gambar 6) [8], [16], [21], [22].



Gambar 6. Sinar UV Menyebabkan Dimer Timin [21]

KESIMPULAN

Resistensi terhadap antimikroba adalah resistensi mikroorganisme terhadap antimikroba yang sebelumnya efektif terhadap infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme tersebut. Terdapat sejumlah faktor yang menyebabkan terjadinya resistensi antimikroba. Mekanisme resistensi bakteri terhadap antimikroba bervariasi dan terus berkembang di antaranya inaktivasi antimikroba, inhibisi masuknya antimikroba ke tempat target, perubahan molekul target tempat antimikroba berikatan, peningkatan produksi molekul target dan perubahan enzim yang mengaktifkan antimikroba. Satu bakteri dapat memiliki lebih dari satu mekanisme resistensi

Mekanisme resistensi dapat terjadi secara genetik atau didapat. Mekanisme resistensi didapat terjadi melalui mutasi gen kemudian diturunkan secara vertikal atau dengan transfer gen secara horizontal yang merupakan mekanisme utama penyebaran resistensi terhadap antimikroba. Pengetahuan tentang mekanisme resistensi bakteri terhadap antimikroba ini penting diketahui karena dapat mempengaruhi pemilihan terapi terhadap pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Bockstael and Aerschot AV, "Antimicrobial Resistance in Bacteria," *Eur. J. Med.*, vol. 4, no. 2, pp. 141–55, 2009.
- [2] Tilak, "Bacterial Resistance to Antibiotics: A Growing Public Health Problem," *McMaster Univ. Med. J.*, vol. 8, no. 11, pp. 58–62, 2011.
- [3] WHO, "Antimicrobial Resistance," WHO, 2021. [Online]. Available: www.who.int.
- [4] H. A. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, Cosgrove S, Goossens H, "Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum," *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, vol. 2, no. 31, pp. 1–13, 2013.
- [5] K. Ryan and Ray, *Antimicrobial Resistance in Sherris Medical Microbiology: An Introduction to Infectious Diseases*, Fourth Edi. USA: McGraw-Hill, 2004.
- [6] Livermore, "Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology and Impact," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 36, no. 1, pp. S11-23, 2003.
- [7] Vandepitte, Verhaegen, Engbaek, Rohner, Piot, and Heuck, *Antimicrobial Susceptibility Testing in Basic Laboratory Procedures in Clinical Bacteriology*, Second Edi. Geneva: WHO, 2003.
- [8] Tortora, Funke, and Case, *Microbial Genetics and Antimicrobial Drugs in Microbiology*, Tenth Edit. USA: Pearson Benjamin Cummings, 2010.
- [9] Steinke and Davey, "Association between Antibiotic Resistance and Community Prescribing: A Critical Review of Bias and Confounding in Published Studies," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 33, no. 3, pp. S193-205, 2001.
- [10] Davies J & Webb V, *Antibiotic*

- Resistance in Bacteria in The Desk Encyclopedia of Microbiology*. UK: Elsevier, 2009.
- [11] Guilfoile, *How Do Bacteria Resist Antibiotics in Deadly Diseases and Epidemics: Antibiotic Resistant Bacteria*. USA: Chelsea House Publisher, 2007.
- [12] K. B. Dzidic S, Suskovic J, "Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects," *Food Technol Biotechnol*, vol. 46, no. 1, pp. 11–21, 2008.
- [13] F. B. Harvey RA, Champe PC, *Bacterial Genetics in Lippincott's Illustrated Reviews Microbiology*, Fourth Edi. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2020.
- [14] Z. R. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, *General Bacteriology in Medical Microbiology*. New York: Thieme, 2005.
- [15] R. W. Bauman, E. Machunis-Masuoka, and J. E. Montgomery, *Microbiology: With Diseases by Body System*. 2012.
- [16] M. T. Brooks GF, Carrol KC, Butel JS, Morse SA, *Microbial Genetics in Lange Medical Microbiology*, Twenty Eig. USA: McGraw Hill, 2019.
- [17] M. T. Brooks GF, Carrol KC, Butel JS, Morse SA, "Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 25th." McGraw Hill, USA, pp. 432–437, 2010.
- [18] Rowe, Magnus, and Mazel, "The Role of Integrons in Antibiotic Resistance Gene Capture," *Int. J. Med. Microbiol.*, vol. 29, no. 2, pp. 115–25, 2002.
- [19] Mazel, "Integrons and The Origin of Antibiotic Resistance Gene Cassettes," *ASM News*, vol. 70, no. 11, pp. 520–5, 2004.
- [20] Poirel, Carrer, Pitout, and Nordmann, "Integron Mobilization Unit as a Source of Mobility of Antibiotic Resistance Genes," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 53, no. 6, pp. 2492–8, 2009.
- [21] Pommerville, *Microbial Genetics, Gene Transfer, Genetic Engineering and Genomics, Antimicrobial Drugs in Alcamo's Fundamentals of Microbiology*, Ninth Edit. Kanada: Jones and Bartlett., 2011.
- [22] Leboffe and Pierce, *Molecular Technique in A Photographic Atlas for the Microbiology Laboratory*, Fourth Edi. USA: Morton Publishing Company, 2011.