

Deteksi Gen Resistan Kuinolon *qnrA*, *qnrB*, dan *qnrS* pada *Escherichia coli* Patogen Resistan Kuinolon dari Ayam Petelur

**(DETECTION OF QUINOLONES RESISTANCE GENES *qnrA*, *qnrB*, AND *qnrS*
FROM PATHOGENIC QUINOLONES RESISTANCE *ESCHERICHIA COLI*
ISOLATED FROM LAYER CHICKEN)**

**Maria Fatima Palupi, Siti Khomariyah, Nurhidayah,
Anna Miftahul Jannah Nurrohmani, Novida Ariyani, Indriyana**

Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan,
Kementerian Pertanian Republik Indonesia,
Jl. Raya Pembangunan, Gunungsindur,
Bogor, Jawa Barat, Indonesia 16340
Email: lupima@yahoo.co.id

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is a very serious global threat. One reason for the increase in cases of antimicrobial resistance in humans is the spread of resistant bacteria or resistant genetic material from animals to humans. The spread of resistant genetic material via plasmids further increases the risk of resistance transmission. This study was aim to detect quinolones resistance genes present in plasmids, which are *qnrA*, *qnrB* and *qnrS*, in *Escherichia coli*. A total of 74 pathogenic quinolone-resistant *E. coli* isolates were used in this study originated from the archives of the National Veterinary Drug Assay Laboratory of Indonesia (NVDAL). The bacterial agens were isolated from layer chicken cloacal swabs in 2022. The *E. coli* bacteria used were pathogen and resistant to one or more quinolones antibiotic, which are ciprofloxacin, enrofloxacin, norfloxacin, flumequine and marbofloxacin. The gene detection test for *qnrA*, *qnrB* and *qnrS* were carried out using the polymerase chain reaction (PCR). Based on the PCR test results, *qnrA* gene was found in 39 isolates, *qnrB* was found in 25 isolates and *qnrS* gene was found in 32 isolates. The details are as follows 32 isolates (42.24%) only had the *qnrA* gene, five isolates (6.76%) only had the *qnrB* gene, 25 isolates (33.78%) only had the *qnrS* gene, five isolates (6.76%) had *qnrA* and *qnrB* genes, two isolates (2.70%) had *qnrA* and *qnrS* genes, and five isolates (6.76%) had *qnrB* and *qnrS* genes. The results of this research indicated that all tested *E. coli* isolates had at least one type of quinolones resistance gene contained in the plasmid. The presence of resistance genes in plasmids in *E. coli* of animal origin indicates that the risk of spreading quinolones resistance traits in layer farm is quite high.

Keywords: resistance; quinolones; *qnrA*; *qnrB*; *qnrS*

ABSTRAK

Resistensi antibiotik merupakan ancaman global yang sangat nyata. Salah satu penyebab meningkatnya kasus resistansi pada manusia adalah penyebaran bakteri ataupun materi genetik resistan dari hewan ke manusia. Penyebaran materi genetik resistan melalui plasmid semakin meningkatkan risiko penyebaran resistansi. Penelitian ini bertujuan untuk mendeteksi gen resistan kuinolon yang berada dalam plasmid yaitu *qnrA*, *qnrB* dan *qnrS* pada *Escherichia coli*. Isolat yang digunakan dalam penelitian ini adalah 74 isolat *E. coli* patogen resistan kuinolon berasal dari arsip Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan (BBPMSOH) yang diisolasi dari usap kloaka ayam petelur pada tahun 2022. Arsip bakteri *E. coli* yang digunakan adalah patogen serta resistan terhadap salah satu atau lebih antibiotik kuinolon yaitu siprofloksasin, enrofloksasin, norfloksasin, flumequin dan marbofloksasin. Uji deteksi gen diuji *qnrA*, *qnrB* dan *qnrS* dilakukan dengan menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR). Berdasarkan hasil uji PCR, gen *qnrA*

ditemukan pada 39 isolat, gen *qnrB* ditemukan pada 15 isolat dan gen *qnrS* ditemukan pada 32 isolat. Adapun rinciannya sebagai berikut sebanyak memiliki 32 isolat (42,24%) memiliki gen *qnrA* saja, lima isolat (6,76%) memiliki gen *qnrB* saja, 25 isolat (33,78%) memiliki gen *qnrS* saja, lima isolat (6,76%) memiliki gen *qnrA* serta *qnrB*, dua isolat (2,70%) memiliki gen *qnrA* serta *qnrS*, dan lima isolat (6,76%) memiliki gen *qnrB* serta *qnrS*. Hasil uji ini menunjukkan bahwa semua isolat *E. coli* yang diuji memiliki minimal satu jenis gen resistan kuinolon yang terdapat dalam plasmid. Keberadaan gen resistan dalam plasmid di *E. coli* asal hewan produksi menunjukkan bahwa risiko penyebaran sifat resistansi kuinolon pada peternakan ayam petelur cukup tinggi.

Kata-kata kunci: resistansi; kuinolon; *qnrA*; *qnrB*; *qnrS*

PENDAHULUAN

Resistansi bakteri terhadap antimikrob merupakan ancaman yang sangat serius bagi manusia, hewan, tanaman dan lingkungan. Apabila tidak dilakukan intervensi, maka pada tahun 2050 diperkirakan infeksi mikrob patogen resistan dapat menyebabkan kematian hingga 10 juta manusia per tahun dengan kerugian ekonomi hingga 100 triliun dolar Amerika Serikat (O'neill 2014). Indonesia merupakan salah satu dari lima teratas negara-negara yang diperkirakan akan mengalami peningkatan penggunaan antimikrob pada hewan produksi pada tahun 2030 (Laxminaryan *et al.*, 2013). Oleh sebab itu, Indonesia memegang peranan penting dalam pengendalian resistansi antimikrob pada hewan. Penggunaan antibiotik yang sama pada hewan produksi dan manusia menjadi perhatian akan meningkatnya kasus resistansi pada manusia. Salah satu golongan antibiotik yang memiliki irisan penggunaan pada hewan produksi dan manusia adalah kuinolon. Kuinolon semua generasi masuk dalam daftar *Highest Priority Critically Important Antimicrobials for Human* (WHO 2019). Sedangkan dalam kesehatan hewan, kuinolon generasi pertama masuk dalam kategori *Veterinary Highly Important Antimicrobial* dan generasi ke-2 kuinolon atau fluorokuinolon masuk dalam kategori *Veterinary Critically Important Antimicrobial* (WOAH 2021). Beberapa jenis kuinolon pada manusia yang juga digunakan pada hewan, misalnya, siprofloksasin, norfloksasin, levofloksasin, asam oksolinat dan ofloksasin (ASOHI 2019). Beberapa jenis kuinolon yang hanya digunakan pada hewan, misalnya enrofloksasin, marbofloksasin dan flumekuin.

Kuinolon merupakan salah satu golongan antibiotik yang banyak diregistrasikan dan digunakan pada hewan produksi, khususnya unggas (Ditkeswan 2018, ASOHI 2019). Sesuai dengan Indeks Obat Hewan Indonesia Edisi XII (ASOHI 2019) terdapat 165 nama dagang obat

hewan yang mengandung zat aktif golongan kuinolon. Adapun jumlah produsen dalam negeri yang memproduksi obat hewan golongan kuinolon ada 25 produsen dan terdapat 32 produsen luar negeri yang mengimpor produk obat hewan kuinolon ke Indonesia.

Kuinolon merupakan bakterisidal yang bekerja di tipe II topoisomerases, *deoxyribonucleic acid* (DNA) *gyrase* serta topoisomerase IV, menghambat fungsi enzim, dan mengubah menjadi enzim yang toksik sehingga menghasilkan pemisahan *double-stranded* yang permanen pada kromosom bakteri. Senyawa DNA topoisomerases sangat penting bagi fisiologis normal bakteri seperti replikasi DNA, transkripsi, rekombinasi dan *remodeling* DNA. Fungsi enzim-enzim ini adalah melakukan *transient-single* dan pemisahan *double-stranded* DNA. Kuinolon menghambat ligase DNA yang berakibat pada matinya bakteri (Papich 2016).

Mekanisme utama resistansi golongan kuinolon adalah modifikasi pada enzim topoisomerase II (subunit β enzim DNA *gyrase*) dan topoisomerase IV sehingga menyebabkan enzim tidak dapat diikat oleh fluorokuinolon. Ada empat mekanisme resistansi kuinolon pada *Escherichia coli* yaitu: (a) mengubah target, yaitu terjadi mutasi gen kromosom *gyrA*, *gyrB*, *parC* dan *parE* sehingga mengurangi sensitivitas kuinolon; (b) pengurangan akumulasi kuinolon akibat mutasi gen pompa effluks, pada mekanime ini terlibat gen kromosom *marR*, *acrAB*, *tolC*, *soxS* dan *rpoB* serta gen yang dikodekan plasmid yaitu *qepA* dan *oqxAB*; (c) pemblokiran fisik target kuinolon, mekanisme ini diatur oleh gen resistan kuinolon (*quinolones resistance protein* atau *qnr*) yang dimediasi plasmid dan (d) modifikasi enzim kuinolon dengan adanya keterlibatan gen resistan yang dimediasi plasmid (*aac(6')-Ib-cr*, *crpP*) (Sanders 2001; Fabrega *et al.*, 2007; Papich 2016; Albornoz *et al.*, 2017; Putten *et al.*, 2019).

Menurut Grace (2015), resistansi bakteri tuberkulosa, malaria dan *E. coli* merupakan tiga penyebab utama resistansi dunia. Infeksi *E. coli* resistan merupakan ancaman resistansi yang dapat dihubungkan dengan hewan produksi. Bakteri *E. coli* merupakan bakteri komensal dan ada yang non komensal bersifat patogen serta zoonosis. Bakteri *E. coli* merupakan salah satu bakteri yang direkomendasikan untuk dievaluasi dalam monitoring dan surveilans resistansi nasional (WOAH 2021). Mengingat pentingnya kuinolon dalam pengobatan infeksi bakteri pada manusia maupun hewan, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya gen resistan pada plasmid khususnya gen *qnrA*, *qnrB* dan *qnrS* pada *E. coli* patogen resistan kuinolon pada ayam petelur. Pemilihan deteksi gen plasmid ini mempertimbangkan faktor risiko penyebaran sifat resistansi. Penyebaran gen secara horizontal memiliki faktor risiko yang lebih tinggi dibandingkan penyebaran gen resistan secara vertikal (EMA 2018). Selain itu, data gen resistan pada bakteri yang diisolasi dari ayam petelur di Indonesia masih kurang. Data ini sangat penting dalam membuat penilaian risiko resistansi kuinolon pada hewan produksi dan evaluasi keberlanjutan penggunaan kuinolon yang sama, yang digunakan pada hewan dan manusia, serta langkah mitigasi yang harus dilakukan untuk mencegah penyebaran gen resistan.

METODE PENELITIAN

Deteksi gen *qnrA*, *qnrB* dan *qnrS* dilakukan pada 74 isolat *E. coli* patogen resistan kuinolon arsip BBPMSOH yang dikoleksi dari usap kloaka ayam petelur pada tahun 2022. Pada tahun 2022, BBPMSOH melakukan pengambilan sampel usap kloaka di 120 kawasan/flok peternakan ayam petelur/layer dari Provinsi Sumatera Selatan, Bali, Lampung, Daerah Istimewa Yogyakarta, Kalimantan Barat, Kalimantan Selatan, Nusa Tenggara Barat dan Sulawesi Selatan. Tiap flock diambil lima ekor ayam petelur untuk diambil usap kloaka menggunakan *cotton swab* steril. *Cotton swab* dari lima ekor ayam dimasukkan dalam satu tabung yang berisi larutan *Phosphat Buffer Solution* (PBS) steril. Tiap *pool* apus kloaka sesegera mungkin ditanam ke media *eosin methylene blue agar* (EMBA, Oxoid/UK). Media yang telah diinokulasi kemudian diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 35-37°C. Selanjutnya, dari tiap *pool* yang telah ditanam

pada EMBA diambil tiga koloni yang diduga *E. coli*. Koloni dugaan *E. coli* pada media EMBA berbentuk bulat dan terdapat warna emas metalik. Tiap koloni kemudian dimurnikan dengan cara diinokulasikan kembalipada media EMBA dan diinkubasi. Isolat dugaan *E. coli* dari pemurnian kemudian diuji sifat biokimianya dengan menggunakan media IMVIC yaitu *sulfite indole motility* (SIM, Oxoid-UK) *Methy red-Voges Proskauer* (MR-VP, Oxoid-UK), dan *sitrat* (Oxoid-UK). Isolat dinyatakan sebagai *E. coli* apabila hasil uji IMVIC memberikan hasil sebagai berikut: Indole (+), MR (+), VP (-) dan sitrat (-) (SNI 2008). Berdasarkan hasil uji isolasi dan identifikasi dari 120 *pool* usap kloaka didapatkan 360 isolat *E. coli*.

Semua isolat *E. coli* kemudian diuji sensitivitasnya terhadap siprofloksasin, norfloksasin, enrofloksasin, flumekuin dan marbofloksasin. Uji sensitivitas terhadap lima jenis kuinolon dilakukan dengan menggunakan metode agar dilusi. Media yang digunakan adalah agar Muller Hinton (MHA) (Difco/DB-FRA) yang mengandung standar siprofloksasin (Sigma-USA), enrofloksasin (SIGMA-USA), marbofloksasin (SIGMA-USA), norfloksasin (SIGMA-USA) dan flumekuin (SIGMA-USA) dengan konsentrasi pengenceran kelipatan dua. *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 dan *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 digunakan sebagai isolat kontrol dan MHA tanpa standar digunakan sebagai kontrol media (CLSI 2016).

Isolat *E. coli* diinokulasikan pada media *heart infusion agar* (HIA, DIFCO/DB-FRA) dan dinkubasi pada suhu 35-37°C selama 18 jam. Uji sensitivitas dilakukan dengan mengambil 1-5 koloni, kemudian dimasukkan ke dalam 2 mL NaCl fisiologis steril hingga kekeruhannya setara dengan standar McFarland 0,5%. Larutan isolat kemudian diambil 1 mL dan dimasukkan dalam 9 mL NaCl fisiologis steril. Selanjutnya sebanyak 500-1000 µL larutan tersebut dimasukkan dalam *microwell plate* 96. Sampel kemudian diinokulasikan ke media yang telah mengandung antibiotik dengan menggunakan *multipoint* inokulator. Media MHA yang telah diinokulasi kemudian diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 37°C. Isolat dinyatakan tidak sensitif atau resistan apabila memiliki nilai konsentrasi hambat minimal (KHM) terhadap siprofloksasin ≥ 1 µg/mL, enrofloksasin ≥ 2 µg/mL, marbofloksasin ≥ 4 µg/mL, norfloksasin ≥ 16 µg/mL dan flumekuin ≥ 16 µg/mL (CLSI 2016; CLSI 2021; Cocha *et al.*, 2019).

Tiap isolat juga dilakukan uji patogenesitas dengan menggunakan media *Congo Red* (Berkhoff dan Vinal, 1986). Isolat *E. coli* diinokulasikan pada media *Congo Red* dan diinkubasi pada suhu 35-37°C selama 18-24 jam. Inkubasi kemudian dilanjutkan pada suhu ruang selama 48 jam. Isolat *E. coli* patogen, berwarna merah, sedangkan koloni isolat *E. coli* non patogen berwarna putih. Berdasarkan uji sensitivitas dan patogenesitas didapatkan 74 isolat *E. coli* yang dilanjutkan untuk uji deteksi gen resistan kuinolon. Data isolat patogen serta fenotipik resistansi isolat yang diuji tersaji dalam Tabel 2.

Isolat *E. coli* patogen resistan kuinolon kemudian dideteksi keberadaan gen *qnrA*, *qnrB*, dan *qnrS* dengan menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR) (Stephenson et al., 2010). Ekstraksi *deoxyribose nucleic acid* (DNA) dilakukan dengan memasukkan satu loop ose isolat *E. coli* ke dalam 100 µL reagen (PrepMan™, Ultra Life, USA) kemudian direbus dalam air mendidih (100°C) selama 10 menit. Selanjutnya disentrifus dengan kecepatan 14000 rpm selama 8 menit untuk memisahkan supernatn yang berisi DNA dengan prepipitasi. Koleksi supernatan dalam tabung steril.

Metode PCR yang digunakan adalah PCR *multiplex* dengan kit KAPA2G Fast Multiplex PCR Kit (Wilmington, USA). Reagen amplifikasi terdiri atas 5,5 µL *mastermix*, 0,2 µL primer *forward* dan *reverse* (10 µM) dari tiap gen *qnrA*, *qnrB* dan *qnrS*, 2,8 µL H₂O, dan 5 µL *template* DNA. Amplifikasi diawali dengan proses pre denaturasi pada suhu 95°C selama 3 menit, dilanjutkan 35 siklus dengan pengaturan denaturasi 95°C selama 40 detik, *annealing* 57°C selama 40 detik dan ekstensi 72°C selama 1 menit dan ekstensi akhir dilakukan pada suhu 72°C selama 3,5 menit. Setiap kali pengujian selalu disertakan kontrol positif *E. coli* yang memiliki gen *qnrA*, *qnrB* dan *qnrS*. Produk PCR

divisualisasi menggunakan gel agarose 1,5%, pewarna *SYBR safe* (Thermo Fisher Scientific, USA), marker 100 bp (Thermo Fisher Scientific, USA) dan dokumentasi menggunakan *Gel Documentation Systems* (Thermo Fisher Scientific, USA). Sekuens basa primer *qnrA*, *qnrB* dan *qnrS* tersaji dalam Tabel 1.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil uji PCR, dari 74 isolat *E. coli* patogen resistan kuinolon yang diuji, menunjukkan bahwa tiap isolat memiliki salah satu atau dua dari gen yang dideteksi (Tabel 2, Tabel 3, dan Gambar 1). Sebagaimana hasil yang tersaji pada Tabel 2 dan Tabel 3, sebanyak 39 isolat *E. coli* patogen resistan kuinolon (52,70%) memiliki gen *qnrA*. Tiga puluh dua di antaranya hanya memiliki gen *qnrA*, lima isolat selain gen *qnrA* juga memiliki gen *qnrB* dan dua isolat yang memiliki gen *qnrA* juga memiliki gen *qnrS*. Gen resistan *qnrB* ditemukan pada 15 isolat *E. coli* patogen resistan kuinolon (20,27%). Dari 15 isolat tersebut lima di antaranya hanya memiliki *qnrB*, lima isolat selain memiliki gen *qnrB* juga memiliki gen resistan *qnrA* dan lima isolat selain memiliki gen resistan *qnrB* juga memiliki gen *qnrS*. Jumlah isolat yang memiliki gen *qnrS* pada pengkajian ini adalah 32 isolat (43,24%). Dari 32 isolat tersebut, 25 isolat ditemukan hanya gen *qnrS*, 2 isolat selain memiliki gen *qnrS* juga memiliki juga gen *qnrA*, dan lima isolat selain memiliki gen *qnrS* juga memiliki gen *qnrB*.

Persentase keberadaan gen *qnrA* pada penelitian ini adalah 52,70% sehingga lebih tinggi dibandingkan penelitian yang dilaporkan Palupi et al. (2020) dan Mahmud et al. (2018), akan tetapi lebih rendah bila dibandingkan dengan laporan Kurnia (2018). Penelitian Palupi et al. (2020) menggunakan *E. coli* resistan kolistin dan siprofloksasin asal ayam pedaging/

Tabel 1. Gen target dan sekuen primer gen *qnrA*, *qnrB*, dan *qnrS* (Stephenson et al., 2010)

Gen target	Sekuen basa primer	Amplikon (suhu <i>annealing</i>)
<i>qnrA</i>	(F) 5'- ATTTCTCACGCCAGGATTTG -3'	516 bp
	(R) 5'- ATTTCTCACGCCAGGATTTG -3'	(57 °C)
<i>qnrB</i>	(F) 5'- GATCGTGAAAGCCAGAAAGG -3'	469 bp
	(R) 5'- ACGATGCCTGGTAGTTGTCC -3'	(57 °C)
<i>qnrS</i>	(F) 5'- ACGACATTCGTCAACTGCAA -3'	417 bp
	(R) 5'- TAAATTGGCACCTGTAGGC -3'	(57 °C)

broiler. Laporan tersebut menunjukkan 45% isolat *E. coli* resistan kolistin-siprofloksasin memiliki gen *qnrA*. Adapun penelitian praduga prevalensi gen yang dilakukan oleh Mahmud *et al.* (2018) di Bangladesh menggunakan 18 isolat *E. coli* resistan fluorokuinolon asal *broiler*, tidak ada satu pun yang memiliki gen *qnrA*, sedangkan, laporan penelitian Kurnia (2018), menunjukkan 61,6% dari 25 isolat *E. coli* patogen memiliki gen *qnrA*. Deteksi gen *qnrA* pada penelitian Kurnia (2018) dilakukan *E. coli* patogen yang diambil dari *broiler* di Sukabumi, baik itu yang resistan terhadap kuinolon atau pun tidak. Data penelitian Palupi *et al.* (2020), Kurnia (2018), dan penelitian ini menunjukkan bahwa gen resistan *qnrA* adalah yang paling sering ditemukan dibandingkan *qnrB* atau pun *qnrS* di Indonesia.

Pada penelitian ini, gen resistan *qnrB* adalah yang paling sedikit ditemukan jika dibandingkan dengan gen *qnrA* ataupun *qnrS*. Pada penelitian Kurnia (2018) dan Palupi *et al.* (2020), gen *qnrB* juga paling sedikit ditemukan dibandingkan gen *qnrA* dan *qnrS*. Hasil penelitian ini mengungkap adanya 20,27% *E. coli* patogen resistan kuinolon dan hal ini tidak berbeda dengan persentase gen *qnrB* yang dilaporkan Palupi *et al.* (2020), yaitu 20%. Meskipun demikian, persentase gen *qnrB* yang ditemukan pada penelitian ini (20,27%) lebih tinggi dari laporan Kurnia (2018) ataupun Armas-Freire *et al.* (2015). Gen *qnrB* pada laporan penelitian Kurnia (2018) ditemukan 7,7% dari isolat yang diuji, sedangkan pada Armas-Freire *et al.* (2015) gen *qnrB* ditemukan pada 6% dari 81 isolat *E. coli* resistan fluorokuinolon asal ayam yang diuji.

Persentase adanya gen *qnrS* pada penelitian ini adalah 43,24% dan Persentase tersebut lebih rendah jika dibandingkan dengan laporan hasil penelitian Mahmud *et al.* (2018), yang melaporkan sebanyak 72,22% isolat *E. coli* resistan fluorokuinolon memiliki gen *qnrS*. Persentase keberadaan gen *qnrS* pada pengkajian ini lebih tinggi dari laporan hasil penelitian Kurnia (2018) dan Palupi *et al.* (2020), karena dalam laporan kedua peneliti tersebut, gen *qnrS* ditemukan pada 25% isolat *E. coli* yang diuji. Beberapa perbedaan hasil persentase gen *qnrA*, *qnrB* dan *qnrS* dapat disebabkan perbedaan isolat *E. coli* yang diambil, antara lain karena wilayah pengambilan dan tipe isolatnya. Perbedaan isolat, asal hewan dan lokasi pengambilan sampel dapat menyebabkan perbedaan persentase dari tiap gen yang diuji.

Gen resistan kuinolon *qnr* merupakan kelompok *plasmid-mediated quinolones resistance* (PMRQ). Mekanisme PMRQ pertama kali dilaporkan tahun 1998 pada bakteri *Klebsiella pneumonia* multiresistan yang mampu mentransfer sifat resistan terhadap asam nalidiksik, siprofloksasin dan kuinolon lainnya ke bakteri resipien (Martinez-Martinez *et al.*, 1998). Sejak tahun 1998 telah diketahui ada tiga mekanisme kerja PMRQ. Mekanisme pertama adalah adanya keterlibatan gen *qnr* yang merupakan keluarga *pentapeptide repeat protein* yang bekerja melindungi enzim DNA girase dan topoisomerasi bakteri dari kuinolon. Mekanisme kedua ditemukan pada tahun 2006, yaitu adanya keterlibatan *aminoglycoside acetyltransferase* (*AAC(6)-Ib-cr*) yang melakukan asetilasi pada beberapa kuinolon, termasuk siprofloksasin dan norfloksasin, sehingga mengurangi kemampuan aktivitas antibakteri dari kuinolon (Robicsek *et al.*, 2006). Mekanisme ketiga ditemukan pada tahun 2007, yaitu dengan memacu pompa efluks QepA yang dimediasi oleh gen *qepA* dan pompa efluks *oqxAB* yang dimediasi oleh gen *oqxAB*. QepA merupakan pompa efluks *plasmid-mediated* yang menjadi fasilitator utama menurunkan kepekaan terhadap kuinolon hidrofilik, khususnya siprofloksasin dan norfloksasin (Yamane *et al.*, 2007). *OqxAB* merupakan pompa efluks *multidrug transmissible resistance-nodulation-division* (RND) yang mempunyai spesifisitas yang luas termasuk terhadap olaquinox, kloramfenikol, flumequin, siprofloksasin, dan asam nalidiksik (Kim *et al.*, 2009). Gen *oqxAB* dapat ditemukan di berbagai plasmid pada bakteri *E. coli* isolat klinis. Selain pompa efluks QepA dan *oqxAB*, juga terdapat plasmid pRSB101 yang merupakan pompa efluks *multidrug transmissible* RND yang memengaruhi resistansi terhadap kuinolon. Sekuens plasmid pRSB101 berbeda dengan QepA dan *oqxAB* (Szczepanowski *et al.*, 2004; Jacoby *et al.*, 2015).

Pada tahun 2017, diketahui tujuh protein gen *qnr* yang telah teridentifikasi, yaitu *qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrVC*, dan *qnrE*, dengan berbagai variasi genetik (Abornoz *et al.* 2017). Gen *qnr* dapat ditemukan dalam berbagai plasmid sehingga dapat dengan mudah menyebarkan resistansi. Pada beberapa bakteri akuatik, gen *qnr* merupakan perolehan dari kromosom. Gen ini dapat ditemukan pada kromosom bakteri Gram positif maupun negatif. Meskipun demikian penyebaran utama gen ini adalah melalui plasmid (Poirel *et al.*, 2012; Jacoby dan Hooper, 2013; Jacoby *et al.*, 2015).

Tabel 2. Hasil uji deteksi gen resistan kuinolon *qnrA*, *qnrB*, dan *qnrS* pada 74 isolat *Escherichia coli* patogen resistan kuinolon

No.	Kode Isolat	Deteksi Gen <i>qnr</i>			Fenotip Resistan Kuinolon
		<i>qnr-a</i>	<i>qnr-b</i>	<i>qnr-s</i>	
1	EC7-SS 3a-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
2	EC8-SS 3b-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
3	EC9-SS 3c-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
4	EC10-SS 4a-2022		+	+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
5	EC12-SS 4c-2022		+	+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
6	EC16-SS 6a-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
7	EC19-SS 7a-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
8	EC22-SS 8a-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
9	EC23-SS 8b-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
10	EC29-SS 10b-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
11	EC30-SS 10c-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
12	EC36-SS 12c-2022			+	CIP, ENR, FLU, MAR
13	EC38-SS 13b-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
14	EC39-SS 13c-2022			+	CIP, ENR, FLU, MAR
15	EC46-SS 16a-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
16	EC47-SS 16b-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
17	EC48-SS 16c-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
18	EC52-SS 18a-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
19	EC53-SS 18b-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
20	EC54-SS 18c-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
21	EC56-SS 19b-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
22	EC62-SS 21b-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
23	EC63-SS 21c-2022			+	CIP, FLU
24	EC64-SS 22a-2022			+	CIP, ENR, MAR
25	EC65-SS 22b-2022			+	CIP, ENR, MAR
26	EC66-SS 22c-2022			+	CIP, ENR, MAR
27	EC67-Bali 1c-2022		+		CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
28	EC70-Bali 2a-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
29	EC73-Bali 3a-2022	+	+		CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
30	EC74-Bali 3b-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
31	EC75-Bali 3c-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
32	EC77-Bali 4b-2022	+		+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
33	EC78-Bali 4c-2022		+		CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
34	EC79-Bali 5a-2022	+	+		CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
35	EC80-Bali 5b-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
36	EC81-Bali 5c-2022	+	+		CIP, NOR, ENR, FLU, MAR

No.	Kode Isolat	Deteksi Gen <i>qnr</i>			Fenotip Resistan Kuinolon
		<i>qnr-a</i>	<i>qnr-b</i>	<i>qnr-s</i>	
37	EC82-Bali 6a-2022		+	+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
38	EC83-Bali 6b-2022	+			CIP, , FLU
39	EC84-Bali 6c-2022		+	+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
40	EC85-Bali 8a-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
41	EC86-Bali 8b-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
42	EC87-Bali 8c-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
43	EC88-Bali9a-2022			+	CIP, ENR
44	EC89-Bali 9b-2022			+	CIP, ENR
45	EC90-Bali 9c-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
46	EC91-Bali 10a-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
47	EC95-Bali 11b-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
48	EC100-Bali 12a-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
49	EC104-Bali 13b-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
50	EC143-DIY 4b-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
51	EC205-LPG 2a-2022		+		CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
52	EC206-LPG 2b-2022		+		CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
53	EC211-LPG 4a-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
54	EC-213-LPG 4c-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
55	EC219-LPG 6c-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
56	EC-220-LPG 7c-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
57	EC233-LPG 11b-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
58	EC234-LPG 11c-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
59	EC-267-KS 1c-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
60	EC274-KS 4a-2022		+	+	CIP, ENR, FLU, MAR
61	EC285-KS 7c-2022			+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
62	EC290-KS 9b-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
63	EC300-KS 12c-2022			+	CIP, ENR, FLU, MAR
64	EC313-NC 5a-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
65	EC314-NC 5b-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
66	EC315-NC 5c-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
67	EC325-NC 9a-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
68	EC326-NC 9b-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
69	EC327-NC 9c-2022	+			CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
70	EC337-NTB 3a-2022	+		+	CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
71	EC342-NTB 4c-2022	+	+		CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
72	EC346-NTB 6a-2022	+	+		CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
73	EC347-NTB 6b-2022	+	+		CIP, NOR, ENR, FLU, MAR
	Jumlah isolat	39	15	32	

Keterangan: CIP= siprofloksasin, NOR = norfloksasin, ENR = enrofloksasin, FLU = flumekuin, MAR = marbofloksasin, (+) = Positif, (-) = negatif

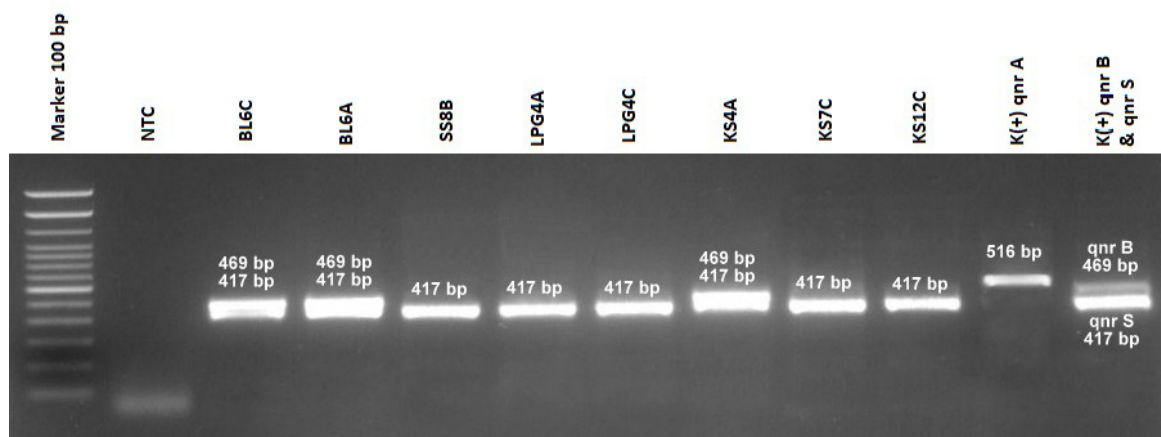
Tabel 3. Rekapitulasi hasil uji deteksi gen resistan kuinolon *qnrA*, *qnrB*, dan *qnrS* pada 74 isolat *Escherichia coli* patogen resistan arsip BBPMSOH Tahun 2022

Gen yang terdeteksi	Jumlah Isolat
<i>qnrA</i> saja	32
<i>qnrB</i> saja	5
<i>qnrS</i> saja	25
<i>qnrA</i> dan <i>qnrB</i>	5
<i>qnrA</i> dan <i>qnrS</i>	2
<i>qnrB</i> dan <i>qnrS</i>	5
Total	74 isolat

Pada Tabel 2 dan Tabel 3 menunjukkan bahwa semua isolat *E. coli* patogen resistan kuinolon yang diuji memiliki salah satu atau dua dari gen resistan *qnrA*, *qnrB*, dan *qnrS*. Hal ini menunjukkan adanya risiko yang tinggi terhadap penyebaran gen resistan kuinolon *qnrA*, *qnrB* dan *qnrS* antar isolat di peternakan ayam petelur. Risiko penyebaran gen resistan dalam plasmid sangat tinggi, mengingat gen dalam plasmid dapat dengan mudah disebarkan antar bakteri melalui proses konjugasi. Pada penilaian risiko resistansi. Dalam *Europe Medicine Agency* (EMA, 2018) disampaikan bahwa penyebaran gen resistan secara horizontal dalam hal ini melalui plasmid, lebih tinggi risikonya dibandingkan dengan penyebaran gen

resistansi secara vertikal. Ditemukannya gen *qnr* pada semua isolat *E. coli* patogen resistan kuinolon juga merupakan peringatan akan adanya ancaman keefektifan kuinolon dalam pengobatan infeksi bakteri pada hewan ataupun manusia. Hal ini disebabkan gen *qnr* mampu menyebabkan resistansi terhadap siprofloksasin dan levofloksasin sebagaimana *single step* mutasi kuinolon yang dipacu oleh gen *gyrA* (Jacoby et al., 2015).

Informasi mengenai gen-gen yang terlibat dalam mekanisme PMQR sangat penting karena gen-gen PMQR dapat memacu tingkat resistansi kuinolon lebih tinggi. Gen PMQR, seperti misalnya *qnr*, dapat memacu semakin tingginya *mutant prevention concentration*



Gambar 1. Hasil uji deteksi gen *qnrA*, *qnrB*, dan *qnrS* isolat *E. coli* resistan kuinolon.

Catatan: NTC = kontrol negatif; NLC6 = kode isolat *E. coli* EC84-Bali 6c-2022 (hasil deteksi positif *qnrB* dan *qnrS*), BL6A = *E. coli* kode EC82-Bali 6a-2022 (hasil deteksi positif *qnrB* dan *qnrS*); SS8B = *E. coli* kode EC23-SS8b-2022 (hasil uji positif *qnrS*); LPG4A = *E. coli* kode EC11-LPG 4a-2022 (hasil uji positif *qnrS*); LPG4C = *E. coli* kode EC13-LPG 4c-2022 (hasil uji positif *qnrS*). Kontrol positif gen *qnrA* (516 bp), *qnrB* (469 bp), dan *qnrS* (417 bp)

(MPC) yang berakibat pada semakin lebarnya *mutant selection windows*/MSW (Jacoby 2005; Rodríguez-Martínez *et al.*, 2007). *Mutant prevention concentration* (MPC) adalah konsentrasi obat, dalam hal ini antibiotik, yang diperlukan untuk mencegah pertumbuhan mutasi *single step* pada populasi bakteri yang peka pada konsentrasi yang tinggi atau 10^{10} cfu atau lebih (Marcusson *et al.*, 2005; Mouton *et al.*, 2005; Gianvecchio *et al.*, 2019). Adapun MSW adalah konsentrasi obat yang berada di antara nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) dan MPC. Konsentrasi hambat minimum (KHM) merupakan batas bawah MSW, yaitu konsentrasi obat yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri dengan konsentrasi 10^{4-5} cfu. Adapun yang menjadi batas atas rentang MSW adalah MPC. Dalam rentang MSW, pertumbuhan bakteri yang peka dapat dihambat, akan tetapi pertumbuhan bakteri mutan tidak bisa dihambat (Gebru *et al.*, 2011). Dengan semakin lebarnya rentang MSW, maka semakin tinggi kemungkinan terjadinya *single step mutant* saat bakteri terpapar dengan obat, sehingga, berakibat pada kegagalan pengobatan infeksi bakteri karena semakin banyak bakteri yang mengalami mutan. Hal ini juga didukung dengan ditemukannya gen *qnrS* pada bakteri *E. coli* patogen yang pada saat diuji sensitivitas dengan metode *agar dilution* terhadap siprofloksasin menunjukkan fenotip masih peka dengan KHM $< 0,25$ ug/mL, akan tetapi saat diuji MPC, isolat-isolat tersebut menunjukkan nilai MPC ≥ 64 ug/mL. Hal ini menunjukkan rentang MSW siprofloksasin pada *E. coli* sangat lebar (BBPMSOH 2021).

Peningkatan konsumsi siprofloksasin memacu timbulnya resistansi patogen karena fluoroquinolon memiliki seleksi resistansi lebih luas dibanding aminoglikosid, karbapenem atau β -laktam. Strain-strain yang resistan fluoroquinolon juga dapat lebih mudah menyebar dibandingkan dengan strain resistan antimikrob yang lain (Castro *et al.*, 2013). Selain itu adanya dua atau lebih gen resistansi pada plasmid dapat semakin meningkatkan tingkat resistansi kuinolon (Jeong *et al.*, 2008). Dengan ditemukannya gen *qnr* pada semua *E. coli* patogen resistan kuinolon yang diuji pada penelitian ini, menunjukkan adanya bahaya resistansi kuinolon yang nyata terutama pada kemungkinan penyebaran materi genetik resistansi antar bakteri dan adanya risiko kegagalan pengobatan dengan menggunakan kuinolon pada peternakan ayam petelur.

SIMPULAN

Hasil pengkajian gen resistansi kuinolon pada plasmid yang dilakukan pada 74 isolat *E. coli* patogen resistansi kuinolon menunjukkan bahwa semua isolat yang diuji menunjukkan adanya salah satu atau dua dari gen *qnrA*, *qnrB* dan *qnrS*. Terdeteksinya gen resistansi pada plasmid menunjukkan adanya potensi yang tinggi dalam penyebaran sifat resistansi kuinolon dan dapat mengakibatkan kegagalan pengobatan infeksi bakteri dengan antibiotik kuinolon.

SARAN

Sangat disarankan untuk tidak menggunakan antibiotik golongan kuinolon yang digunakan pada manusia, misalnya siprofloksasin, sebagai pilihan pertama dalam pengobatan infeksi bakteri pada hewan produksi. Selain itu disarankan untuk dilakukan pemilihan antibiotik secara bergantian yang tentunya disesuaikan dengan diagnosis infeksi bakteri yang tepat serta peningkatan praktek biosekuriti yang baik pada peternakan. Oleh sebab itu, sangat diperlukan penatagunaan antibiotik yang bijak serta meningkatkan biosekuriti di peternakan ayam petelur untuk mengurangi kemungkinan adanya infeksi bakteri.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Kepala BBPMSOH, staf penguji di Unit Uji Farmasetik dan Premiks, dan para peternak ayam petelur yang peternakannya dijadikan tempat pengambilan sampel untuk penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Albornoz E, Tijet N, De Belder D, Gomez S, Martino F, Corso A, Melano RG, Petroni A. 2017. *qnrE1*, a member of a new family of plasmid-located quinolone resistance genes, originated from the chromosome of Enterobacter species. *Antimicrob Agents Chemother* 61(5): e02555-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02555-16>
- [ASOHI] Asosiasi Obat Hewan Indonesia. 2019. *Indeks Obat Hewan Indonesia* Ed. XII. Jakarta (ID): Asosiasi Obat Hewan Indonesia.

- [BBPMSOH] Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan. 2021. *Pengkajian mutu dan evaluasi risiko resistansi pada Escherichia coli terhadap siprfloksasin berdasarkan farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) pada ayam layer tahun 2021*. Seminar Nasional Webinar *Expose Hasil Pengkajian-Pemantauan Obat Hewan 2021 dan Rencana Pengkajian Pemantauan Obat Hewan BBPMSOH Tahun 2022* tanggal 29 Desember 2021.
- Berkhoff HA, Vinal CA. 1986. Congo red medium to distinguish between invasive and non-invasive *Escherichia coli* pathogenic for poultry. *Avian Dis* 30(1): 117-131. <https://10.2307/1590621>
- Castro W, Navarro C, Biot M. 2013. Medicinal potential of ciprofloxacin and its derivatives. *Future Med Chem* 5(1): 1-30. DOI: 10.4155/fmc.12.181
- [CLSI] Clinical Laboratory Standards Institute. 2016. *M100S: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing* 26th Ed. CLSI. Wayne, USA. Hlm: 52-54, 196
- [CLSI] Clinical and Laboratory Standards Institute. 2021. *M100: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* M100 31st Ed. Wayne, USA. Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Concha C, Miranda CD, Hurtado L, Romero J. 2019. Characterization of mechanisms lowering susceptibility to flumequine among bacteria isolated from Chilean salmonid farms. *Microorganisms* 7: 698; doi:10.3390/microorganisms7120698
- [DITKESWAN] Direktorat Kesehatan Hewan. 2018. *Survey AMU (Penggunaan Antimikroba)*. Jakarta. Kementerian Pertanian Republik Indonesia.
- [EMA] European Medicine Agency. 2018. *Guideline on the assessment of the risk to public health from antimicrobial resistance due to the use of an antimicrobial veterinary medicinal product in food producing animals* (Draft 2). [Internet] [Diunduh 01 Oktober 2018]. Terdapat pada www.ema.europa.eu/docs/en_gb/document_library/scientific_guideline/2018/07/WC500252679.pdf
- Fàbrega A, Madurga S, Giralt E, Vila J. 2009. Review: Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microbial Biotechnology* 2(1): 40-61.
- Gianvecchio C, Lozano NA, Henderson C, Kalhori P, Bullivant A, Valencia A, Su L, Bello G, Wong M, Cook E, Fuller L, Neal III JB, Yeh PJ. 2019. Variation in mutant prevention concentration. *Front Microbiol* 10: 42. doi:10.3389/fmicb.2019.00042
- Gebbru E, Choi MJ, Lee SJ, Damte D, Park SC. 2011. Mutant prevention concentration and mechanism of resistance in clinical isolat and enrofloxacin/ marbofloxacin-selected mutants of *Escherichia coli* of canine origin. *J Med Microbiol* 60(10): 1512-1522. doi:10.1099/JMM.0.028654-0
- Grace D. 2015. Review of evidence on antimicrobial resistance and animal agriculture in developing countries. Nairobi. International Livestock Research Institute (ILRI). http://dx.doi.org/10.12774/eod_crjune2015.graced. pp: 8-18
- Jacoby GA. 2005. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clin Infect Dis* 41(Suppl 2): S120-S126
- Jacoby GA, Hooper DC. 2013. Phylogenetic analysis of chromosomally determined Qnr and related proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 1930-1934.
- Jacoby GA, Strahilevitz J, Hooper DC. 2014. Plasmid-mediated quinolone resistance. *Microbiol Spectrum* 2(5): PLAS-0006-2013. doi:10.1128/microbiolspec.PLAS-0006-2013.
- Jeong JY, Kim ES, Choi SH, Kwon HH, Lee SR, Lee SO, Kim MN, Woo JH, Kim YS. 2008. Effects of a plasmid-encoded qnrA1 determinant in *Escherichia coli* strains carrying chromosomal mutations in the acrAB efflux pump genes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 60: 105-107
- Kim HB, Wang M, Ahmed S, Park CH, LaRocque RC, Faruque AS, Salam MA, Khan WA, Qadri F, Calderwood SB, Jacoby GA, Hooper DC. 2010. Transferable quinolone resistance in *Vibrio cholerae*. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 799-803

- Kurnia RS. 2018. Deteksi molekuler gen penyandi resistensi antibiotika pada *Escherichia coli* penyebab *colibacillosis* unggas di daerah Sukabumi. [Tesis]. Bogor. IPB University
- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, Vlieghe E, Hara GL, Gould IM, Goossens H, Greko C, So AD, Bigdeli M, Tomson G, Woodhouse W, Ombaka E, Peralta AQ, Qamar FN, Mir F, Kariuki S, Bhutta ZA, Coates A, Bergstrom R, Wright GD, Brown ED, Cars O. 2013. Antibiotic resistance – The need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 13: 1057-1098.
- Mahmud S, Nazir KHMNH, Rahnran MT. 2018. Prevalence and molecular detection of fluoroquinolone-resistant genes (*qnrA* and *qnrS*) in *Escherichia coli* isolated from healthy broiler chickens. *Vet World* 11(12): 1720-1724
- Marcusson LL, Olofsson SK, Lindgren PK, Cars O, Hughes D. 2005. Mutant prevention concentration of ciprofloxacin for urinary tract infection isolates *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 55: 938-943. doi:10.1093/jac/dki136
- Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. 1998. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 351: 797–799
- Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL 2005. Standardization of pharmacokinetic/ pharmacodinamis (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother* 55: 601-607. doi. org/10.1093/jac/dki079
- O’neill J. 2014. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth nations. [Internet]. [Diunduh tanggal 18 Oktober 2021]. Terdapat pada https://amr-review.org/sites/default/files/AMR_Review_Paper_Tackling_a_crisis_for_the_health_and_wealth_of_nations_1.pdf
- Palupi MF, Andesfha E, Kartini D, Hayati M, Nugraha E, Atikah N. 2020. Deteksi gen resisten siprofloksasin *qnrA*, *qnrB* dan *qnrS* pada *Escherichia coli* multiresistan kolistin dan siprofloksasin. *Prosiding. Penyidikan Penyakit Hewan Rapat Teknis dan Pertemuan Ilmiah (Ratekpil) dan Surveilans Kesehatan Hewan Tahun 2020*. Hlm: 403-412
- Papich MG. 2018. Fluoroquinolone antimicrobial drugs. [Internet] [Diunduh pada tanggal 13 Juli 2022] Terdapat pada <https://veteriankey.com/fluoroquinolone-antimicrobial-drugs>
- Putten BCL, Remondini D, Pasquini G, Janes VA, Matamoros S, Schultsz C. 2019. Quantifying the contribution of four resistance mechanisms to ciprofloxacin MIC in *Escherichia coli*: a systematic review. *Antimicrob Chemother* 74: 298–310. doi:10.1093/jac/dky417.
- Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, Bush K, Hooper DC. 2006. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med* 12: 83–88
- Rodríguez-Martínez JM, Díaz de Alba P, Briales A, Machuca J, Lossa M, Fernández-Cuenca F, Rodríguez Baño J, Martínez-Martínez L, Pascual A. 2013. Contribution of OqxAB efflux pumps to quinolone resistance in extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 68: 68–73
- Sanders CC. 2001. Mechanisms responsible for cross-resistance and dichotomous Resistance among the quinolones. *Clinical Infectious Diseases* 32(1): S1–S8, <https://doi.org/10.1086/319369>
- [SNI] Standar Nasional Indonesia. 2008. *SNI 2897 tentang Metode Pengujian Cemaran Mikroba dalam Daging, Telur, dan Susu, serta Hasil Olahannya*. Jakarta (ID): Badan Standardisasi Nasional.
- Stephenson S, Brown PD, Holness A, Wilks M. 2010. The emergence of *qnr*-mediated quinolone resistance among *Enterobacteriaceae* in Jamaica. *West Indian Med J* 59(3): 241-244

- Szczepanowski R, Krahn I, Linke B, Goesmann A, Puhler A, Schluter A. 2004. Antibiotic multiresistance plasmid pRSB101 isolated from a wastewater treatment plant is related to plasmids residing in phytopathogenic bacteria and carries eight different resistance determinants including a multidrug transport system. *Microbiology* 150: 3613–3630
- [WHO] World Health Organization. 2019. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 6th Revision 2018. Geneva. World Health Organization.
- [WOAH] World Organization Animal Health. 2021. OIE List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance (June 2021). Paris. WOAH. [Internet] [Diunduh pada 20 Desember 2022]. Terdapat pada <https://www.woah.org/app/uploads/2021/06/a-oie-list-antimicrobials-june2021.pdf>
- Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Konda T, Arakawa Y. 2007. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 3354–3360