

Resistensi Bakteri terhadap Aminoglikosida

Agus Sjahrurachman

Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

RINGKASAN

Antibiotika golongan aminoglikosida banyak dipakai, khususnya untuk infeksi berat. Namun ternyata resistensi bakteri terhadapnya cenderung meningkat dan polanya mungkin berupa resistensi ganda. Karena itu pengetahuan tentang resistensi terhadapnya sangat penting agar pemerkiraan pemakaian aminoglikosida menjadi lebih tepat guna. Dalam makalah ini diuraikan perkembangan resistensi dengan titik berat pada mekanisme inaktivasi aminoglikosida oleh enzim yang dihasilkan bakteri.

PENDAHULUAN

Antibiotika telah dipakai dan terus dikembangkan sejak 50 tahun yang lalu. Namun ternyata pengobatan penyakit infeksi masih terus merupakan masalah. Salah satu sebabnya adalah peningkatan kemampuan bakteri melawan kerja antibiotika.

Terjadinya resistensi bakteri yang tadinya peka terhadap antibiotika dapat terjadi melalui mutasi pada kromosomnya atau pertukaran materi genetik di antara mikroba. Pertukaran materi kromosomal sangat jarang. Yang banyak terjadi adalah pertukaran materi genetik ekstrakromosomal, baik berupa plasmid konjugatif ataupun plasmid non konjugatif. Secara biokimiawi, resistensi bakteri terhadap antibiotika dapat terjadi melalui mekanisme: (i). berkurangnya permeabilitas mikroba terhadap obat, (ii). inaktivasi antibiotika oleh enzim yang dihasilkan bakteri, (iii). modifikasi reseptor obat, (iv). meningkatnya sintesa senyawa yang antagonistik terhadap obat⁽¹⁾.

Resistensi bakteri akibat perubahan permeabilitas dapat terjadi akibat perubahan pada reseptor obat, penurunan kapasitas transpor obat dan perubahan struktur dinding sel. Mekanisme ini

merupakan mekanisme tersering dalam hal resistensi terhadap tetrasiklin dan sulfonamida.

Resistensi bakteri karena modifikasi obat secara enzimatis oleh isolat klinis banyak ditemukan terhadap antibiotika beta laktam, kloramfenikol dan aminoglikosida. Enzim-enzim yang memodifikasi antibiotika tersebut dapat disandi oleh gen kromosom maupun gen ekstrakromosom.

Resistensi bakteri terhadap antibiotika karena perubahan reseptor dapat ditemukan pada resistensi terhadap streptomisin. Telah diketahui bahwa pada bakteri yang resisten, ribosomnya berbeda dibandingkan dengan bakteri yang sensitif terhadap streptomisin. Hal ini disebabkan terjadinya mutasi noktah satu asam amino pada ribosom 30S. Dampak klinis resistensi tipe ini tidak begitu penting karena sifatnya tidak menyebar. Contoh lain resistensi jenis ini adalah resistensi terhadap penisilin pada bakteri *Neisseria gonorrhoeae* sebagai akibat perubahan pada *penicillin binding protein* (PBP).

Secara ringkas mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotika dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotika

| Mekanisme | Obat | Contoh kuman |
|--|---------------|------------------------------------|
| Kegagalan obat masuk | Beta laktam | <i>Pseudomonas, Enterobacter</i> |
| Perubahan sistim transpor, dinding sel | Tetrasiklin | <i>Enterobacteriaceae</i> |
| Inaktivasi obat oleh enzim | Beta laktam | <i>Staphylococcus, Haemophilus</i> |
| Perubahan target | Kloramfenikol | <i>Staphylococcus</i> |
| | Eritromisin | <i>Staphylococcus</i> |
| | Klindamisin | <i>Staphylococcus</i> |
| | Streptomisin | <i>Enterobacteriaceae</i> |
| | Penisilin | <i>Neisseria, Streptococcus</i> |
| | Rifampisin | <i>Enterobacteriaceae</i> |

Khusus terhadap aminoglikosida, resistensi bakteri dapat terjadi melalui mekanisme intrinsik (kegagalan antibiotika masuk ke dalam sel), perubahan permeabilitas membran sel, perubahan pada ribosom maupun pembentukan enzim yang menginaktivkan antibiotika^(2,3). Galur-galur bakteri yang resisten itu seringkali timbul akibat masuknya plasmid yang membawa gen resistensi. Banyak di antara gen-gen tersebut mampu pindah antar spesies

Adapun data resistensi terhadap aminoglikosida dan isolat klinis di Bag. Mikrobiologi Fak. Kedokteran Universitas Indonesia tahun 1995 seperti terlihat pada Tabel 2 sudah relatif tinggi.

Tabel 2. Proporsi kuman resisten terhadap aminoglikosida

| Kuman | Proporsi resisten terhadap | | | | | | |
|-------------------------|----------------------------|------|------|------|------|------|------|
| | Gm | Tob | Amk | Dbk | Nd | Km | Sm |
| <i>S. aureus</i> | 23,7 | 33,3 | 4,8 | 14,8 | — | 27,3 | 23,6 |
| <i>Klebsiella sp</i> | 18,4 | — | 17,9 | 19,4 | 40,3 | 47,0 | 46,9 |
| <i>Proteus sp</i> | 15,2 | — | 11,9 | 47,1 | — | 46,5 | 53,0 |
| <i>E. angglomeratus</i> | 36,4 | — | — | 27,7 | — | 308 | — |
| <i>A. anintratus</i> | 30,2 | 66,7 | 35,4 | 37,6 | 32,0 | 49,7 | 53,9 |
| <i>E. coli</i> | 8,1 | — | 5,3 | 7,7 | 14,3 | 42,7 | 71,1 |
| <i>S. \rnaraescens</i> | 18,2 | — | 33,3 | 39,7 | — | 62,8 | 64,3 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 34,4 | — | 20,6 | 27,7 | 108 | 84,5 | 84,1 |

Catatan:

- Klebsiella sp* mencakup *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *K. osyotocica*
- Proteus sp* mencakup *Pr. vulgaris*, *Pr. retigieri*, *Pr. mirabilis*
- Data dan bulan Januari 1995– Juni 1995
- Gm = gentamisin. Tob = tobramisin. Dbk = dibekasin. Ntl = netilmisin. Km = kanamisin, Sm = streptomisin, Amk = amikasin.

GEN PENYANDI RESISTENSI TERHADAP AMINOGLIKOSIDA

Asal-usul gen penyandi resistensi terhadap aminoglikosida sukar dipastikan. Terdapat dua teori dasar yang menerangkan hal tersebut.

Dalam teori pertama, gen penyandi resistensi terhadap aminoglikosida yang terdapat pada galur-galur isolat klinis diduga berasal dan mikroba penghasil aminoglikosida. Dalam hal ini, keberadaan gen penting untuk mempertahankan kehidupan mikroba tersebut. Dengan kata lain, acrinomycetes mungkin merupakan sumber gen resistensi terhadap aminoglikosida dari kuman yang sekarang ditemukan resisten terhadap antibiotik tersebut. Teori ini didukung temuan adanya macam-macam gen yang menyandi enzim penghancur aminoglikosida dan *actinomycetes* di antaranya adalah : APH(3'')-Va, APH(3'')-Vb, APH

(3'')-Vc, AAC(3'')-VIIa, AAC(3'')-VIIIa, AAC(3'')-IXa, AAC(3'')-Xa dan APH(6'')-Ia⁽⁴⁾.

Teori lain menduga bahwa gen resistensi terhadap aminoglikosida berasal dari gen sel bakteri yang terlibat dalam metabolisme normalnya. Menurut teori ini, sebagai akibat pemakaian aminoglikosida terjadi tekanan selektif yang memungkinkan terjadinya mutasi gen bakteri. Mutasi menyebabkan gen diekspresikan dalam bentuk enzim penghancur aminoglikosida. Gen seperti tersebut dengan tehnik hibridisasi DNA di atas dapat ditemukan pada bakteri *S. marcescens*⁽⁶⁾. Pada *S. marcescens* galur peka terhadap aminoglikosida, gen tersebut tidak berekspresi.

Selain gen yang kromosomal, gen resistensi terhadap aminoglikosida juga banyak dijumpai pada plasmid. Dalam hal ini, gen penyandi tersebut tersisip pada integron plasmid⁽⁷⁾. Beberapa gen tersisip secara tandem dengan integron dan dengan adanya promoter yang kuat, gen akan berekspresi dengan baik. Hal tersebut menerangkan terjadinya resistensi terhadap antibiotika aminoglikosida berganda. Di antara gen penyandi resistensi terhadap aminoglikosida yang terdapat pada plasmid adalah : ANT(2 AAC(3'')-Ia, ANT(3'')-Ia, AAC(6'')-Ia, AAC(6'')-IIa dan AAC(3'')-VIa. Dengan kemampuan gen pindah dan satu replikon ke replikon lain dan dengan hospes bakteri yang luas, penyebaran resistensi menjadi lebih cepat. Data pada tahun 1983 menunjukkan bahwa bakteri menjadi resisten terhadap aminoglikosida dengan satu mekanisme dan menjadi banyak mekanisme pada akhir-akhir ini^(10,11). Berbagai jenis gen penyandi resistensi terhadap aminoglikosida dapat dilihat pada **Tabel 3.**

ENZIM YANG BEKERJA PADA AMINOGLIKOSIDA

Enzim yang memodifikasi aminoglikosida dapat dibagi tiga golongan besar, yaitu:

- 1) Golongan asetiltransferase (ACC)
- 2) Golongan adeniltransferase (ANT)
- 3) Golongan fosfotransferase (APH)

Tiap golongan dibagi lagi atas dasar profil protein enzim dan profil resistensi yang dibawanya.

Golongan asetiltransferase dibagi lagi atas :

- 1) *AAC(L)*. Bakteri yang menghasilkan enzim ini resisten terhadap apramisin, lividomisin, paromomisin dan ribostamisin *In vitro*, enzim ini juga menyebabkan asetilasi butinosin dan neomisin⁽¹³⁾. Modifikasi aminoglikosida oleh enzim terjadi pada gugus amino posisi 1.
- 2) *AAC(3)*. Enzim ini bekerja dengan cara memodifikasi aminoglikosida pada gugus amino posisi 3. Dan berbagai gen yang telah diklon dan dianalisis, paling tidak terdapat 14 jenis gen yang dampaknya terhadap pola resistensi dapat dibagi atas 5 jenis, yaitu:
 - 2.1) *AAC(3)-I*. Kuman penghasil enzim ini resisten terhadap gentamisin, fortimisin dan astromisin⁽⁹⁾. Enzim ini banyak ditemukan pada kuman *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Serratia* dan *Acinetobacter*. Gen penyandinya ada dua dan enzimnya mempunyai beratmolekul masing-masing 19 dan 19.3 Kda.

Tabel 3. Sifat resistensi terhadap aminoglikosida

| Mekanisme | Fenotip | Enzim | Genotip | Sifat# |
|-------------|--|------------------------|--|-----------------------------|
| Asetilasi | Gm, Astm, Siso | AAC(3)-I | aac(3)-Ia aac(3)-Ib | P |
| | Gm, Tob, Dbk, Ntl, 6Ntl, 2Ntl, Siso | AAC(3)-II | aac(3)-IIa aac(3)-IIb aac(3)-IIc | P |
| | Gm, Tob, Dbk, 5Epi, Siso | AAC(3)-III | aac(3)-IIIa aac(3)-IIIb | P |
| | Gm, Tob, Dbk, Ntl, 6Ntl, 2Ntl, Apr, Siso | AAC(3)-IV | aac(3)-IVa | P |
| | Gm, 6Ntl, Siso Tob, Dbk, Ntl, Amk, 2Ntl 5Epi, Siso | AAC(3)-VI AAC(6')-I | aac(3)-VIa aac(6')-Ia aac(6')-Ib aac(6')-Ic aac(6')-Id aac(2')-Ia | P P P K Tn K |
| Adenilasi | Gm, Tob, Dbk, Ntl, 6Ntl | AAC(2')-I | aac(2')-Ia | K |
| | Gm, Tob, Dbk, Km | ANT(2'')-I | ant(2'')-Ia ant(2'')-Ib ant(2'')-Ic | P P P |
| | Sm, Spcm | ANT(3'')-I | ant(3'')-Ia | P |
| | Tob, Amk, Isp | ANT(4'')-II | ant(4'')-IIa | P |
| | Sm Spcm | ANT(6)-I ANT(9)-I | ant(6)-Ia ant(9)-Ia | P Tn |
| Fosfotilasi | Km, Neo, Prm, Rsm, LvdM, GmB | APH(3')-I | aph(3')-Ia aph(3')-Ib aph(3')-Ic | Tn P P |
| | Km, Neo, Prm, Rsm, But, GmB | APH(3')-II | aph(3')-IIa | Tn |
| | Km, Neo, Prm, Rsm, LvdM, But, GmB, Amk, Isp | APH(3')-III | aph(3')-IIIa | P |
| | Km, Neo, Prm, Rsm, But | APH(3')-IV | aph(3')-IVa | K |
| | Neo, Prm, Rsm | APH(3')-V | aph(3')-Va aph(3')-Vb aph(3')-Vc | K K K |

Catatan:

K = kromosomal, P = plasmid, Tn = transposon, Gm = gentamisin, Amk = amikasin, Siso = sisomisin, Ntl = netilmisin, Astm = astromisin, Tob = tobramisin, Dbk = dibekasin, 5Epi = 5 episisomisin, Apr = apranisin, But = butirosin, Hyg = higromisin, Isp = isepamisin, LvdM = lividomisin, Neo = neomisin, Sm = streptomisin, Pm = paramwisin, Rein = ribostamisin, Spcm = spektinomisin.

2.2) AAC(3)-II. Kuman penghasil enzim ini resisten terhadap gentamisin, tobramisin, dibekasin, netilmisin, 2-etilnetilmisin, 6-Netilnetilmisin dan sisomisin⁽⁹⁾. Enzim ini berturut-turut dalam frekuensinya banyak dihasilkan oleh kuman *Enterobacteriaceae*, *Serratia*, *Acinetobacter* dan *Pseudomonas*. Gen penyandinya tiga macam dan enzim yang disandinya mempunyai berat masing-masing 31.5; 29.6 dan 30.5 Kda.

2.3) AAC(3)-III. Kuman penghasil enzim ini resisten terhadap gentamisin, dibekasin dan 5-episisomisin⁽¹⁴⁾.

2.4) AAC(3)-IV. Kuman penghasil enzim ini resisten terhadap gentamisin, tobramisin, dibekasin, netilmisin, 2N etilnetilmisin, 6N etilnetilmisin apramisin dan sisomisin. Enzim ini jarang dihasilkan *Enterobacteriaceae* dan dijumpai pada kira-kira 3,5% kuman gram negatif⁽⁴⁾. Enzim yang disandi oleh gen aac(3)-Iva mempunyai berat 28.5 Kda dan berada di periplasma karena itu bekerja lebih efektif.

2.5) AAC(3)-VI. Kuman penghasil enzim ini resisten terhadap gentamisin dan 6 N etilnetilmisin (4 Gen penyandi AAC(3)-VI sangat jarang ditemukan pada *Enterobacteriaceae*. Berat molekul enzimnya adalah 31.1 Kda.

2.6) AAC(3)-VII-X. Kuman penghasil enzim ini mempunyai salah satu profilnya resisten terhadap gentamisin, kanamisin, dibekasin, neomisin dan paromomisin. Enzim yang termasuk kategori ini mungkin bukan cuma satu jenis, karena itu profil resistensinya juga belum dapat dirinci⁽⁴⁾. Sejauh ini diketahui bahwa masing-masing hanya satu gen, yaitu aac(3)-VII dan *S. rimosus*, aac(3)-Vffl dan *S. fradiae*, aac(3)-IX dan *M. choleca* dan aac(3)-X dan *S. griseus* yang telah diidentifikasi.

3) AAC(6'). Enzim ini bekerja dengan memodifikasi aminoglikosida pada gugus amino 6. Kelompok enzim ini dibagi lagi atas tigajenis, yaitu:

3.1) AAC(6')-I. Kuman pembawa enzim ini resisten terhadap tobramisin, dibekasin, amikasin, 5-episisomisin, netilmisin, 2N etilnetilmisin dan sisomisin Diperkirakan 9.6% *Pseudomonas* dan 77% *Serratia* mempunyai profil seperti ini. Diketahui terdapat paling tidak enam gen yang mampu menyandi sintesis enzim-enzim i. Diperkirakan semua *Serratia* membawa salah satu gen tersebut⁽⁶⁾.

3.2) AAC(6') + APH(2''). Enzim ini sifatnya bifungsi, yaitu menyebabkan asetilasi gugus amino padaposisi 6' dan fosforilasi posisi 2''. Fenotipnya ditandai dengan resistensi terhadap gentamisin, tobramisin, dibekasin, netilmisin, 2 Netilnetilmisin, 6 N etilnetilmisin, amikasin, isepamisin, 5 episisomisin dan fortimisin^(15,16,17). Pada mulanya gen penyandi diduga hanya terdapat pada kuman gram positif, tetapi data penelitian lain⁽⁴⁾ menunjukkan bahwa gen ini juga ditemukan pada kuman gram negatif. Karena gen tersebut dibawa oleh plasmid, temuan tersebut membuka kemungkinan terjadinya perpindahan gen dan sifat fenotipnya dan kuman gram positif ke kuman gram negatif.

3.3) AAC(6')-II. Kuman penghasil enzim ini resisten terhadap gentamisin, tobramisin, dibekasin, netilmisin, 2N etilnetilmisin dan sisomisin⁽⁹⁾. Gen yang menyandinya diperkirakan lebih dan satu gen dan gen tersebut berhibridisasi silang dengan gen penyandi enzim AAC(6')-I⁽⁶⁾. Gen penyandi AAC(6')-II banyak ditemukan pada *Pseudomonas aeruginosa*.

4) AAC(2'). Enzim ini memodifikasi aminoglikosida dengan cara.asetilisasi gugus amino padaposisi 2'. Sifat fenotipnya ialah resisten terhadap gentamisin, tobramisin, dibekasin, netilmisin dan 6N etilnetilmisin⁽¹³⁾. Walaupun pernah ditemukan pada *Pseudomonas*, hampir semua gen penyandi enzim ini ditemukan pada kuman *Proteus* dan *Providencia*.

Golongan adeniltransferase bagi lagi atas lima, yaitu:

1) ANT(2''). Sifat fenotip yang dibawanya menyebabkan resistensi terhadap gentamismn, kanamisin, tobramisin, dibekasin dan sisomisin. Gen penyandmnyalergi atas tiga jenis gen dan telah ditemukan luas pada banyak kuman gram negatif⁽⁴⁾.

2) ANT(3''). Sifat fenotip yang dibawanya menyebabkan resistensi terhadap streptomisin dan spektinomisin. Enzim bekerja dengan cara memodifikasi gugus hidroksil pada posisi 3'' untuk streptomisin dan 9'' untuk spektinomisin⁽¹⁸⁾. Gen penyandinya tersebar luas pada kuman grain negatif. Enzimnya terdapat peri-

plasma karena itu efektif dalam menginaktivkan aminoglikosida substratnya.

3) ANT(4). Sifat fenotip yang dibawanya menyebabkan resistensi pada tobramisin, amikasin, isepamisin dan aminoglikosida lain yang mempunyai gugus pada posisi 4 hidroksil⁽¹⁹⁾.

3.1) ANT(4')-I. Enzim ini hanya ditemukan pada kuman gram positif⁽²⁰⁾ dan profilnya juga mencakup dibekasin karena terjadinya modifikasi gugus hidroksil pada posisi 4' dan 4''.

3.2) ANT(4')-II. Gen yang menyandinya mula-mula ditemukan pada kuman *Pseudomonas*, tetapi akhir-akhir ini juga ditemukan pada *E. coli* *Klebsiella*, *Citrobacter* dan *Serratia*⁽¹⁹⁾.

4) ANT(6)-I. Profilnya ditandai dengan resistensi terhadap streptomisin⁽²¹⁾. Gen penyandinya banyak ditemukan pada *Staphylococcus* dan *Enterococcus*.

5) ANT(9)-I. Profilnya ditandai dengan resistensi hanya terhadap spektinomisin. Gen penyandinya telah diklon dan transposon Tn554⁽¹⁸⁾.

Golongan fosforilase dibagi lagi atas:

1) APH(3'). Profil resistensi utamanya adalah terhadap kanamisin dan neomisin⁽²¹⁾. Pembawa fenotip kelompok ini dibagi lagi atas tujuh, yaitu:

1.1) APH(3')-I. Profil resistensinya adalah terhadap kanamisin, neomisin, paromomisin, ribostamisin, lividomisin dan gentamisin. Sembilan jenis gen penyandinya telah berhasil diklon dan gen-gen tersebut terdapat luas pada bakteri gram negatif. Salah satu di antara gen tersebut diklon dan transposon.

1.2) APH(3')-II. Profil resistensinya adalah terhadap kanamisin, neomisin, paromomisin, ribostamisin, butirosin dan gentamisin. Gen penyandinya telah salah satu di antaranya diklon dan transposon dan jarang ditemukan pada isolat klinik.

1.3) APH(3')-III. Profil resistensinya adalah terhadap kanamisin, neomisin, paromomisin, ribostamisin, butirosin dan gentamisin^(2,21). Sekalipun amikasin dan isepamisin dimodifikasi *in vitro*, derajat resistensi terhadapnya rendah⁽²³⁾. Gen penyandinya banyak ditemukan pada bakteri gram positif dan dapat juga di temukan pada *Campylobacter*.

1.4) APH(3')-IV. Profil resistensinya adalah terhadap kanamisin, neomisin, paromomisin, ribostamisin dan butirosin. Distribusinya dalam bakteri belum banyak ditelaah.

1.5) APH(3')-V. Profil resistensinya adalah terhadap neomisin, ribostamisin dan paromomisin. Keberadaan tiga gen penyandinya pada bakteri patogen belum diketahui.

1.6) APH(3')-VI. Profil resistensinya adalah terhadap kanamisin, neomisin, paromomisin, ribostamisin, nutirosin, gentamisin, amikasin dan isepamisin⁽²⁴⁾. Gen penyandinya banyak ditemukan pada *Acinetobacter*. Selain itu juga ditemukan pada *Klebsiella*^(25,26).

1.7) APH(3')-VII. Profil resistensinya adalah terhadap kanamisin dan neomisin⁽²⁷⁾. Enzim yang disandinya juga memecah amikasin tetapi jumlahnya sangat sedikit. Gen ditemukan pada *Campylobacter*.

2) APH(3'')-I. Gen penyandinya dua macam dan telah diklon dan jamur *Streptomyces griseus*. Enzim yang disandinya akan memodifikasi streptomisin pada gugus hidroksil 3''.

3) APH(6)-I. Gen penyandinya enam macam dan enzim yang

disandinya akan memodifikasi gugus hidroksil pada posisi 6. Gen penyandinya ditemukan pada jamur *Streptomyces griseus*, *Streptomyces glaucescens*.

4) APH(4)-I. Profil resistensinya adalah terhadap higromisin. Gen penyandinya dua macam dan telah ditemukan pada *E. coli* dan *Streptomyces hygroscopicus*.

KEPUSTAKAAN

1. Willet HP. Antimicrobial agents. Dalam Zinsser Microbiology. Joklik WK, Willet HP, Amos, PB. (eds). Appleton Century Croft, Norwalk. 18 ed. 1984.
2. Courvalin P, Carlier C. Resistance towards aminoglycoside-aminocyclitol antibiotics in bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 1981; 8: 57-69.
3. Foster Ti. Plasmid-determined resistance to antimicrobial drugs and toxic metal ions. *Microbiol. Rev.* 1983; 47: 361-409.
4. Shaw Ki et al. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationship of the aminoglycoside modifying enzymes 1993; 57: 138-63.
5. Data Laboratorium Mikrobiologi Klinik. Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia 1995.
6. Shaw Ki et al. Characterization of the chromosomal aac(6')-Ic gene from *Serratia marcescens*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1992; 36: 1447-55.
7. Oullete M, Bissonnette L, Roy PH. Precise insertion of antibiotic resistance determinants into Tn21-like transposons. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1987; 84: 7278-7282.
8. Price KE et al. Epidemiological studies on aminoglycoside resistance in USA. i. *Antimicrob. Chemother.* 1981; 8: 89-105.
9. Shimizu Ket al. Comparison of aminoglycoside resistance pattern in Japan, Formosa and Korea, Chile and United States. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1985; 28: 282-288.
10. Hare RS et al. Survey of aminoglycoside resistance in 30 US hospitals. *Intersci. Conf. Antimicrob. Agents. Chemother. Abstract.* 1989.
11. Shaw Ki et al. Correlation between aminoglycoside resistance profiles and DNA hybridization of clinical isolates. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1991; 35: 2253-61.
12. Hedges RW, Shannon KP. Resistance to apramycin in *Escherichia coli* isolated from animals : Detection of a novel aminoglycoside-modifying enzyme. *J. Gen. Microb.* 1984; 130: 473-482.
13. Lovering AM, White LO, Reeves DS. AAC(1) : a new aminoglycoside acetylating enzyme modifying the C1 aminogroup of apramycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987; 20: 803-813.
14. Biddlecome Sel et al. Enzymatic modification of aminoglycoside antibiotics: a new 3-N acetylating enzyme from *Pseudomonas aeruginosa* isolate. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1976; 32: 1379-84.
15. Le Goffic F et al. 2''-O phosphorylation of gentamycin components by a *Staphylococcus aureus* strain carrying a plasmid. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1977; 12: 26-30.
16. Rouch DA et al. The aacA-aphD gentamycin and kanamycin resistance determinant of Tn4001 from *Staphylococcus aureus*. *J. Gen. Microb.* 1987; 133: 3039-52.
17. Stokes HW, Hall RM. A novel family of potentially mobile DNA element encoding site-specific gene integration function : integrons. *Mol. Microb.* 1989; 3: 1669-83.
18. Davies J, Smith DI. Plasmid-determined resistances to antimicrobial agents. *Ann. Rev. Microb.* 1978; 32: 469-512.
19. Jacoby GA et al. Appearance of amikacin and tobramycin resistance due to 4-aminoglycoside nucleotidyltransferase in gram negative pathogens. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1990; 34: 2381-86.
20. Schwotzer U, Kayser FH, Schwotzer W. R plasmid mediated aminoglycoside resistance in *Staphylococcus epidermidis*. *FEMS Microb.* 1978; 3: 29-33.
21. Ounissi H et al. Gene homogeneity for aminoglycoside-modifying enzymes in gram positive cocci. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1990; 32: 2164-68.
22. Courvalin P, Daviesi. Plasmid-mediated aminoglycoside phosphotransferase of broad substrate range that phosphorylate amikacin. *Antimicrob. Agents.*

- Chemother. 1977; 11: 6 19–24.
23. Ebukata K et al. Purification and characterization of aminoglycoside modifying enzymes from *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1984; 25: 754-59.
24. Lambert I, Gerbaud (3, Courvalin P. Transferable amikacin resistance in *Acinetobacter* spp due to a new type of 3-aminoglycoside phosphotransferase. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1988; 32: 15–9.
25. Gaynes R Ct al Isolation, characterization and cloning of a plasmid-borne gene encoding a phosphotransferase that confers high-level amikacin resistance in entenc bacilli. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1988; 32: 1379–84.
26. Lambert T et al. Dissemination of amikacin resistance gene aphA6 in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1990; 34: 1244–48.
27. Tenover FC, Elvrum PM. Detection of two different kanamycin resistance genes in naturally occurring isolates of *Camphylobacter jejuni* and *Camphylobacter coli*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1988; 32: 1170-73.

Kalender Peristiwa

**8 – 10 Juli, 1996 – KONGRES NASIONAL VIII
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS MATA INDONESIA**

Hotel Savoy Homann

Bandung, INDONESIA

Sekr.: Bagian Ilmu Penyakit Mata FK Unpad

RS Mata Cicendo

Jl. Cicendo 4

Bandung 40171

INDONESIA

Telp.: 62-22 431281

Fax : 62-22 4201962

8 – 10 Juli, 1996 – MUKTAMAR AHLI BEDAH INDONESIA (MABI) XII

Surabaya, 8–10 Juli 1996

Sekr.: Kantor IKABI Wilayah Jawa Timur

d/a Chef de Clinique

Lab./UPF Ilmu Bedah

FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo 6–8

Surabaya 60286

INDONESIA

Tel.: (031) 550 1315/550 1305

Fax : (031) 535 3648/516 364

Pendaftaran peserta:

PT Haryono Travel

Jl. Sulawesi 27–29

Surabaya 60271

INDONESIA

Tel.: (031) 546 5029

Fax: (031) 546 5030