

Persentase Antimicrobial Resistance Terhadap Isolat *Escherichia Coli* Asal Sampel Sekum Ayam Tahun 2021

Desriwan Angga Putra¹, Olivia Mian A¹, Madhumita Sirindon¹, Yezzi Irmanora¹, Azfirman¹

¹Balai Veteriner Medan

Corresponding author : desriwan.anggaputra@yahoo.co.id

ABSTRAK

Reistensi antimikroba pada bakteri patogen unggas adalah masalah umum di industri perunggasan Indonesia. Munculnya kemampuan bakteri, khususnya *Escherichia coli* untuk bersifat resisten terhadap penggunaan senyawa antibiotik tentunya menimbulkan masalah yang besar bagi manusia, hewan, dan lingkungan. Tujuan dari kegiatan ini adalah untuk mengetahui persentase Antimicrobial resistance (AMR) terhadap *E. Coli* yang di isolasi dari sampel sekum ayam, serta mendapatkan data dan informasi terkait dengan pola perkembangan resistensi antimikroba di kelompok bakteri tertentu yang dapat dipantau secara berkelanjutan, sehingga diharapkan dapat menjadi bahan dasar pengembangan kebijakan serta evaluasi langkah-langkah teknis pengendalian resistensi antimikroba di sektor peternakan dan kesehatan hewan. Isolasi dan identifikasi *E. Coli* dari sampel sekum dilakukan dengan menggunakan metode Standar Nasional Indonesia (SNI) nomor 2897:2008, metode pengujian cemaran mikroba pada susu, daging, dan telur. Interpretasi hasil uji kepekaan ini mengacu pada *Clinical and Laboratory Standards Intitute (CLSI) M100 (2018)*. Total *E. Coli* yang berhasil diidentifikasi sebanyak 207 isolat, lebih dari 80% resisten terhadap setidaknya tiga atau lebih jenis antibiotik, dengan persentase tertinggi pada tiga jenis antibiotik yaitu Ampicillin 90,8%, Sulfamethoxazole 86,5%, dan Trimethoprim 84,5%. Persentase resistensi antibiotik lain dibawah 80% adalah Nalidixide Acid 77,3%, Tetrasklin 69,1%, Gentamisin 64,3%, Ciprofloxacin 60,9%, Cefotaxime 57,0%, Azitromisin 48,8%, dan Kloramfenikol 32,4%. Terdapat dua jenis antibiotik yang sensitif terhadap bakteri *E. coli* yaitu Meropenem dan Colistin.

Kata Kunci : Persentase, Antimicrobial Resistance, *Escherichia coli*, Antibiotik

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Antimikroba merupakan zat yang memiliki kemampuan untuk menghambat maupun mematikan pertumbuhan mikroba (bakteri, virus, jamur, dan parasit). Resistensi antimikroba (AMR) telah muncul sebagai salah satu tantangan kesehatan terbesar diberbagai negara di dunia. Salah satu contoh dari resistensi antimikroba adalah dalam penggunaan antibiotik.

Resistensi antibiotik pada hewan dan manusia telah menjadi masalah besar yang dihadapi secara global dimana penggunaan antibiotik yang tidak tepat di bidang Pertanian dan Peternakan dapat menyebabkan terjadinya resistensi berbagai bakteri patogen. Penggunaan antibiotik untuk mengatasi penyakit pada unggas saat ini masih merupakan pilihan terbaik bagi para peternak ayam. Suardana *et al.* (2014) melaporkan bahwa tingkat pola resistensi berganda dapat berasal dari feses ayam. Laporan ini menunjukkan tingkat resisten resisten bakteri *Escherichia coli (E. coli)* sebesar 85,7% resisten terhadap antibiotik metisilin, 71,4% resistensi terhadap antibiotik penisilin G, serta 42,9% resistensi terhadap antibiotik doksisisiklin hidroklorida dan streptomisin. Pada penelitian tersebut juga ditunjukkan pola resistensi berganda terhadap dua jenis antibiotik sebesar 42,9 %.

Resistensi antibiotik terhadap *E. coli* telah dilaporkan di seluruh dunia. Pengobatan untuk infeksi *E.coli* semakin rumit dengan munculnya resistensi terhadap sebagian besar agen antibiotik generasi pertama. Sebagai bakteri komensal, *E. coli* merupakan bakteri patogen yang tingkat resistensinya dipertimbangkan sebagai indikator yang baik terhadap penggunaan antibiotik (Rasheed *et al.*, 2014). Data penelitian menyatakan bahwa hampir 50 % antibiotik yang digunakan pada manusia juga digunakan untuk hewan. *E. coli* umumnya mudah ditemukan dalam feses dan telah dinyatakan bahwa *E. coli* yang memiliki gen resisten terhadap antibiotik dapat menyebarkan gen tersebut secara horisontal ke bakteri zoonotik dan bakteri lain (EFSA dan ECDC, 2013).

Dampak resistensi antibiotik pada bakteri *E. coli* dan bakteri pencernaan yang lain telah terlihat pada kesehatan hewan dan manusia. Dampak resistensi antibiotik pada hewan telah dinyatakan dapat mengurangi efektivitas pengobatan pada hewan yang sakit dan berpengaruh

terhadap produksinya (Cerniglia and Kotarski, 2005). Dampak resistensi juga dapat mengakibatkan kegagalan pengobatan terhadap suatu penyakit pada manusia. Resistensi *E. coli* tersebut yang berasal dari peternakan dapat menginfeksi manusia melalui makanan dan mengkontaminasi lingkungan. *World Health Organization* (WHO) juga telah menyatakan bahwa pengobatan pada pasien yang resisten antibiotik tertentu akan lebih lama kesembuhannya pada pasien yang tidak resisten antibiotik tertentu.

Dalam upaya mengendalikan laju perkembangan resistensi antimikroba khususnya di sektor peternakan dan kesehatan hewan, salah satu bentuk dari komitmen Pemerintah (Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan) adalah melalui pelaksanaan kegiatan surveilans resistensi antimikroba. Kegiatan ini merupakan salah satu bentuk implementasi dari salah satu tujuan strategis Rencana Aksi Nasional Indonesia 2017-2019 dalam pengendalian resistensi antimikroba, yaitu terkait dengan penguatan bukti ilmiah yang dilakukan melalui pengembangan sistem surveilans resistensi antimikroba yang berkelanjutan.

Tujuan

Tujuan dari kegiatan ini adalah untuk mengetahui persentase *Antimicrobial resistance* (AMR) terhadap *E. Coli* yang di isolasi dari sampel sekum ayam, serta mendapatkan data dan informasi terkait dengan pola perkembangan resistensi antimikroba di kelompok bakteri tertentu yang dapat dipantau secara berkelanjutan, sehingga diharapkan dapat menjadi bahan dasar pengembangan kebijakan serta evaluasi langkah-langkah teknis pengendalian resistensi antimikroba di sektor peternakan dan kesehatan hewan.

MATERI DAN METODE

Materi

Lokasi sampling AMR dilakukan di Tempat Pemotongan Unggas (TPU) dan Rumah Potong Unggas (RPU) terdaftar yang berada di wilayah kerja Balai Veteriner Medan dengan radius maksimal 4 jam perjalanan untuk menjaga isolat bakteri tetap hidup dan menghindari kontaminasi. Unit sampling dipilih secara langsung di wilayah kota/kabupaten utama yang berdekatan dengan laboratorium Balai Veteriner Medan (BVet Medan) yaitu Kota Medan, Kota Binjai, dan Kabupaten Deli Serdang. Asumsi yang digunakan adalah, bahwa tingkat konsumsi di wilayah tersebut tinggi, dengan densitas untuk keberadaan fasilitas RPU/TPU cukup banyak.

Bahan dan peralatan yang digunakan untuk AMR ini adalah Alkohol 70%, media Mc Conkey agar, Media *Eosin Methylene Blue* Agar (EMBA), gunting steril, cawan petri steril, pinset steril, bunsen, spiritus, gelas beaker, ose sekali pakai (*disposable*), *cooler box*, dan *ice pack*. Jenis sampel yang diambil adalah sekum ayam. Satu sampel AMR diambil dari tiga sekum ayam di setiap flock atau peternakan berbeda yang sudah ditargetkan untuk dilakukan sampling.

Metoda

Isolasi dan identifikasi bakteri *E. coli* di laboratorium Kesehatan Masyarakat Veteriner Balai Veteriner Medan dilakukan dengan menggunakan metode pemupukan secara langsung ke dalam media selektif (Mc Conkey agar), yang kemudian dilanjutkan dengan uji konfirmasi secara biokimia sesuai dengan metode SNI 2897:2008 yang selama ini telah dilakukan di laboratorium. Tahapan kegiatan yang dilakukan adalah sebanyak 3 sampel sekum didesinfeksi dengan membilas sekum ke dalam alkohol 70%, kemudian isi sekum dikeluarkan dan dihomogenkan di cawan petri steril (tiga isi sekum dicampur menjadi satu). Isi sekum tersebut (feses) tersebut diinokulasi ke media Mc Conkey Agar secara aseptis dan di inkubasi pada suhu 35-37 °C selama 24 jam. Selanjutnya, koloni *E. coli* yang tumbuh pada media Mc Conkey Agar diinokulasi ke media EMBA yang diinkubasi pada suhu 35-37 °C selama 24 jam. Sebanyak 1 isolat *E. coli* yang telah murni kemudian diinokulasi pada media Nutrient agar dan dilakukan uji konfirmasi secara biokimia (IMVIC).

Setiap isolat yang terkonfirmasi *E. coli* kemudian disimpan di media nutrient broth (NB) yang ditambahkan gliserol 50% dan kemudian disimpan di suhu -80°C, atau media nutrient broth (NB) ditambahkan gliserol 20% dan kemudian disimpan di suhu -20°C. Isolat *E. coli* dari sampel sekum ayam dikirim ke Balai Pengujian Mutu dan Sertifikasi Produk Hewan (BPMSPH) Bogor

menggunakan *erythrite* untuk kemudian dilanjutkan dengan pengujian *antimicrobial susceptibility testing* (AST) yang bertujuan untuk menguji kepekaan antibiotik. Jenis antibiotik yang digunakan serta interpretasi hasil sesuai dengan Standar *Minimum inhibitory concentration* (MIC) untuk pengujian AST berdasarkan CLSI VET01S (2015) dan CLSI M100 (2018) dapat dilihat pada Tabel 1.

HASIL

Isolasi dan Identifikasi *Escherichia coli*

Sampel sekum yang diperoleh untuk pengujian isolasi *E. coli* adalah sebanyak 212 sampel, namun terdapat 5 sampel tidak tumbuh *E. coli*, sehingga didapatkan 207 isolat *E. coli* murni. Hal ini dapat terjadi karena sampel tersebut merupakan sampel saluran pencernaan ayam yang menjadi salah satu predileksi bakteri *E. coli* (bakteri komensal yang normal ditemukan pada saluran pencernaan maupun lingkungan), sehingga dapat diperoleh tingkat prevalensi yang tinggi.

Tabel 1. Standar MIC Kontrol Isolat

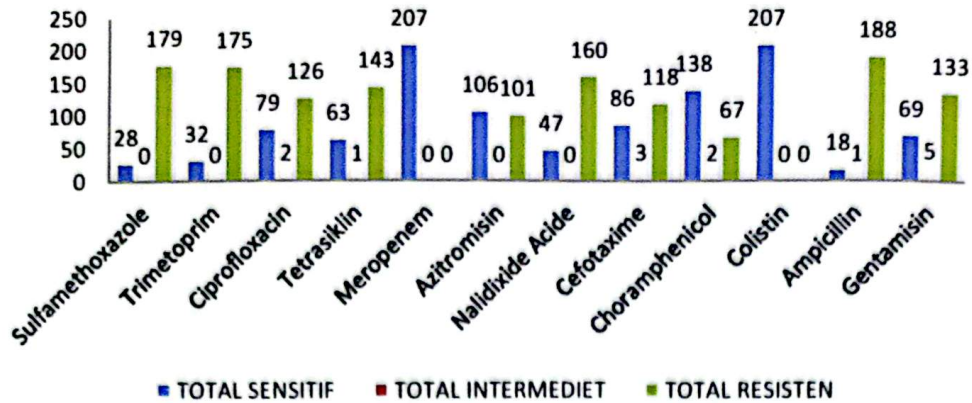
Jenis Antibiotik	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	S	I	R
Sulfamethoxazole	≤ 38	-	≥ 76
Trimetoprim	≤ 8	-	≥ 16
Ciprofloxacin	≤ 1	2	≥ 4
Tetrasiklin	≤ 4	8	≥ 16
Meropenem	≤ 1	2	≥ 4
Azitromisin	≤ 16	-	≥ 32
Nalidixide Acid	≤ 16	-	≥ 32
Cefotaxime	≤ 1	2	≥ 4
Kloramfenikol	≤ 8	16	≥ 32
Colistin	≤ 4	-	≥ 8
Ampicillin	≤ 8	16	≥ 32
Gentamisin	≤ 4	8	≥ 16

Keterangan: S= *Susceptible*; I= *Intermediate*; R= *Resistance*

Uji Resistensi Antibiotik

Sebanyak 207 isolat *E. coli* diuji di BPMSPH bogor untuk menentukan profil resistensi yang dimiliki oleh tiga belas jenis antibiotik. Perbedaan jumlah sampel antara yang sensitive, intermediet dan resisten disajikan pada Grafik 1.

Hasil pengujian AMR pada isolat *E. coli* yang menunjukkan resistensi antibiotik tertinggi hingga terendah secara berurutan adalah jenis antibiotik Ampicillin 90,8%, Sulfamethoxazole 86,5%, Trimethoprim 84,5%, Nalidixide Acid 77,3%, Tetrasiklin 69,1%, Gentamisin 64,3%, Ciprofloxacin 60,9%, Cefotaxime 57,0%, Azitromisin 48,8%, Kloramfenikol 32,4%, dan intermediet adalah Gentamisin 2,4%, Cefotaxime 1,5%, Ciprofloxacin 0,9%, Kloramfenikol 0,9%, Tetrasiklin 0,5%, Ampicillin 0,5%, sedangkan antibiotik yang sensitif (*Susceptible*) adalah Meropenem dan Colistin. Secara lengkap tingkat resistensi bakteri *E. coli* dapat dilihat pada Grafik 2.



Grafik 1. Perbandingan total sampel sensitif, intermediet, dan resisten

PEMBAHASAN

Antibiotik mempunyai mekanisme kerja menghambat proses sintesis protein sel bakteri, asam deoksiribonukleat/DNA dan ribonukleat asam/RNA. Antibiotik bersifat toksik secara selektif pada bakteri, namun tidak toksik pada sel inang (host). Antibiotik pada peternakan digunakan dengan tujuan: sebagai pengobatan, *metaphylactic*, *prophylactic* dan pemacu pertumbuhan (Noor dan Poeloengan, 2004). Pelarangan penggunaan antibiotik sebagai pemacu pertumbuhan dikompensasi dengan meningkatnya penggunaan sebagai *metaphylactic* dan *prophylactic* (Woolhouse *et al.*, 2015). Dosis yang diserap atau dimetabolisme oleh individu hewan atau orang, berkisar 10- 80%, dengan sisanya diekskresikan sebagai senyawa aktif melalui urin dan kotoran ke lingkungan yang dapat mengandung mikroorganisme resisten dan gen resistensi antimikrob (FAO, 2018).

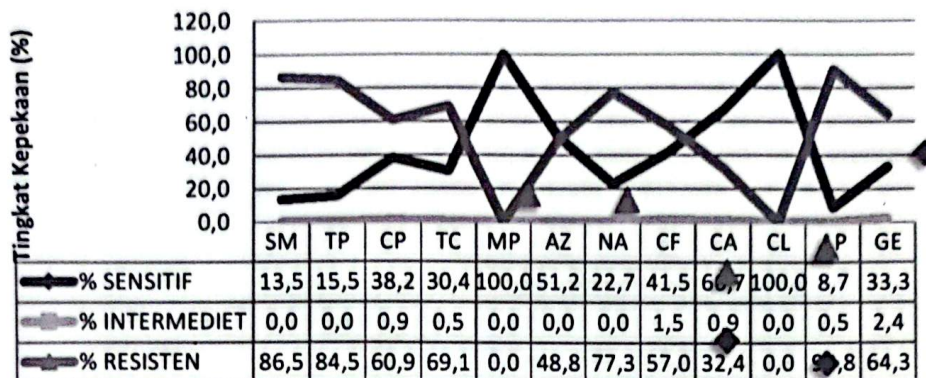
Tingginya persentase ditemukannya *E. coli* murni dalam isolasi ini adalah karena bakteri *E. coli* memiliki habitat alami di dalam saluran pencernaan unggas, mamalia, dan manusia yang banyak ditemukan sebagai bakteri resisten terhadap beberapa antibiotik. Menurut Mashall *et al.* (2009) menyatakan bahwa keberadaan *E. coli* di dalam saluran pencernaan hanya sekitar 1% dari flora kolon, namun bakteri ini dapat mentransfer materi genetik resisten kepada bakteri lainnya, dan lingkungan usus merupakan lingkungan yang optimal untuk berlangsungnya mekanisme transfer gen.

Pada Grafik 2. terdapat tiga jenis antibiotik yang memiliki tingkat resistensi diatas 80% yaitu Ampicillin 90,8%, Sulfamethoxazole 86,5%, dan Trimethoprim 84,5%. Ampicillin merupakan antibiotik golongan Penicillin. Penggunaan antibiotik golongan Penicillin yang tinggi tanpa resep dapat menyebabkan tingginya tingkat resistensi terhadap beberapa jenis antibiotik golongan Penicillin, hal ini terjadi karena persepsi peternak menyatakan antibiotik tersebut tidak memiliki efek samping dan biayanya yang rendah. Mekanisme resistensi terhadap golongan penicilin dikarenakan: (1) inaktivasi antibiotik oleh beta-laktamase; (2) modifikasi PBPs target; (3) kerusakan penetrasi obat ke dalam PBPs target; dan (4) adanya suatu pompa aliran keluar produksi beta-laktamase merupakan mekanisme resistensi yang paling umum (Agustin *et al.*, 2022). Oleh karena itu, pemakaian antibiotik Ampicillin dapat di evaluasi penggunaannya dalam menghambat pertumbuhan bakteri *E. coli*.

Tingkat resistensi bakteri *E. coli* terhadap tetrasiklin pada surveillans ini adalah 69,1%. Menurut Wongsuvan *et al.* (2018) dan Mehdi *et al.* (2018) selain penggunaannya yang cukup rutin pada beberapa peternakan unggas, juga sebagai antibiotik pemacu pertumbuhan (*antibiotic growth promoters*) di masa lalu, terutama sebelum diberlakukannya Peraturan Menteri Pertanian Nomor 14/PERMENTAN/PK.350/5/2017 yang melarang penggunaannya (RI 2017; RI 2020). Meskipun pelarangan mulai berlaku sejak 1 Juli 2020 (RI 2019), namun kemungkinan masih dibutuhkan waktu bagi peternak beradaptasi dalam mematuhi regulasi tersebut. Hal lain yang mungkin juga menjadi penyebab tingginya resistensi antibiotik terhadap isolate *E. coli* adalah fakta bahwa penjualan antibiotik masih dijual bebas dan dapat dibeli secara online di internet. Hal lain yang dapat meningkatkan kejadian resistensi menurut Titilawo *et al.* (2015) adalah adanya mekanisme *selective*

pressure dalam penggunaan antibiotik yang tidak bijak mengakibatkan kejadian resistensi antar bakteri patogen dan komensal.

Persentase Hasil Pengujian AMR



Grafik 2. Persentase Tingkat Kepekaan Bakteri *E. coli* terhadap Antibiotik Sulfamethoxazole (SM), Trimetoprim (TP), Ciprofloxacin (CP), Tetrasiklin (TC), Meropenem (MP), Azitromisin (AZ), Nalidixide Acid (NA), Cefotaxime (CF), Kloramfenikol (CA), Colistin (CL), Ampicillin (AP), dan Gentamisin (GE)

Berdasarkan hasil penelitian Fernandez *et al.* (2013) menyatakan bahwa tingkat resistensi bakteri *E. coli* terhadap antibiotik nalidixide acid sebesar 100%. Hal ini berbeda dengan hasil surveillans AMR tahun 2021 yaitu 77,3%. Antibiotik lain seperti Kloramfenikol (32,4%) mempunyai tingkat resistensi yang cukup rendah dan bahkan terdapat dua jenis antibiotik yang masih sensitif terhadap isolate *E. coli* yaitu Colistin dan Meropenem.

Kemunculan resistensi antibiotik pada bakteri dalam masyarakat menandakan adanya masalah yang signifikan dalam bidang kesehatan (Lipsitch dan Samore, 2002). Menurut banyak penelitian, pewarisan fenomena resistensi antibiotik pada bakteri ditentukan oleh kromosom atau plasmid. Sel bakteri memiliki kemampuan untuk memindahkan gen secara horizontal yang dapat terjadi melalui tiga cara yaitu plasmid, fag, dan transformasi di mana bakteri menelan DNA bebas yang ada di dekatnya (Thomas dan Nielsen, 2005). Menurut Furuya dan Lowy (2006) menyatakan bahwa plasmid sebagai DNA ekstra-kromosom secara independen dapat bereplikasi sendiri dan berperan penting dalam resistensi terhadap berbagai jenis antibiotik dan penyebaran gen resisten antibiotik. Hal ini menimbulkan permasalahan serius karena plasmid dapat melintasi batas berbagai spesies dan genus sehingga memungkinkan resistensi menyebar dan persisten dalam organisme yang bukan subyek pemberian antibiotik.

Tingginya tingkat resistensi bakteri menjadi masalah serius di bidang kesehatan. Ketika *E. coli* mengalami resistensi terhadap antibiotik tetrasiklin dan beberapa jenis antibiotik yang lain, maka pilihan terapi efektif menjadi sangat terbatas. Bakteri *E. coli* yang mencemari daging ayam pedaging dapat mengakibatkan infeksi pada manusia yang mengkonsumsinya dan jika bakteri tersebut telah resisten terhadap antibiotik maka dapat mengakibatkan penyakit yang serius akibat kegagalan pengobatan yang ditimbulkan. Resistensi antibiotik pada bakteri asal hewan dapat berdampak langsung maupun tidak langsung bagi manusia. Dampak langsung dapat terjadi akibat kontak langsung dengan bakteri asal hewan yang telah resisten terhadap antibiotik dan dampak tidak langsung dari kontak dengan organisme resisten yang menyebar dalam ekosistem lingkungan seperti air, udara, dan tanah sebagai hasil sisa penggunaan antibiotik pada hewan (Landers, 2012).

KESIMPULAN

1. Terdapat tiga jenis antibiotik dengan persentase yang cukup tinggi diatas 80% yaitu antibiotik Ampicillin 90,8%, Sulfamethoxazole 86,5%, dan Trimethoprim 84,5%.
2. Antibiotik Colistin dan Meropenem masih sensitif (*Susceptible*) terhadap isolat *E. coli*.
3. Risiko kontaminasi bakteri resisten dalam rantai pangan memungkinkan bakteri tersebar dalam produk unggas dan terpapar ke manusia, sehingga berpotensi membahayakan kesehatan masyarakat konsumen yang mengonsumsi produk unggas tersebut.

SARAN

1. Meningkatkan praktik higiene dan sanitasi yang baik di RPH-U atau TPU dan gerai untuk meminimalkan kontaminasi bakteri resisten.
2. Perlu dilakukan surveillans lebih lanjut terkait pola resistensi *E. coli* pada lingkungan perunggasan sehingga dapat diketahui hubungan kejadian resistensi di lingkungan dan di dalam tubuh unggas.
3. Melakukan monitoring residu dan resistensi antimikroba (AMR) secara rutin setiap tahun untuk mengevaluasi keamanan dan kesehatan produk hewan yang dihasilkan.
4. Perlu dilakukan sosialisasi kepada peternak untuk dapat memperbaiki praktik penggunaan antibiotik di peternakan unggas.

DAFTAR PUSTAKA

- [CLSI] Clinical and Laboratory Standards Intitute. 2018. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. M100. Ed ke-28. CLSI suplemen M100. Wayne (US), CLSI Institute.
- [EFSA and ECDC] European Food Safety Authority dan European Centre for Disease Prevention and Control. 2013. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2011. *J. EFSA*. 11(5):3196-3359.
- [FAO] Food and Agriculture Organization. 2018. Antimicrobial Resistance in the Environment. Diakses pada 11 September 2022, dari <http://www.fao.org/3/BU656en/bu656en.pdf>.
- [RI] Republik Indonesia. 2017. Peraturan Menteri Pertanian Republik Indonesia Nomor 14/Permentan/PK.350/5/2017 tentang Klasifikasi Obat Hewan.
- [RI] Republik Indonesia. 2019. Surat Edaran Menteri Pertanian Republik Indonesia No.09160/PK.350/F/12/2019 tentang Pelarangan Penggunaan Colistin pada Hewan.
- [RI] Republik Indonesia. 2020. Keputusan Menteri Pertanian Republik Indonesia Nomor 9736/PI.500/F/09/2020 tentang Perubahan Lampiran III Peraturan Menteri Pertanian Republik Indonesia Nomor 14/Permentan/PK.350/5/2017 tentang Klasifikasi Obat Hewan.
- Agustin, A.L.D., N.S.I. Ningtyas, K. Tritasari, dan T. Mega. 2022. Resistensi Antibiotik Terhadap *Escherichia coli* yang Diisolasi dari Ayam Layer di Desa Sesaot Kabupaten Lombok Barat. *MKH.v33i2.87-95*.
- Cerniglia, C. E., and S. Kotarski. 2005. Approaches in the safety evaluations of veterinary antimicrobial agents in food to determine the effects on the human intestinal microflora. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 28:3–20.
- Fernandez, E.A., A. Cancelo, C.D. Vega, R. Capita, and C.A. Calleja. 2013. Antimicrobial resistance in *E. coli* isolates from conventional and organically reared poultry: A comparison of agar disc diffusion and Sensi Test Gramnegative methods. *Food Control* 30:227-234.
- Furuya, E.Y. and F.D. Lowy. 2006. Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. *Nat Rev Microbiol* 4(1): p. 36-45.
- Landers, T.F.,B. Cohen, T.E. Wiltum, and E.I. Larson. 2012. A review of Antibiotic Used in Food Animals : Perspective, Policy, and Potential. *Public Health Review* 127: 4-21.
- Lipsitch, M. and M.H. Samore. 2008. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis.* 8(4): p. 347-54.

- Mehdi, Y., M.P. Létourneau-Montminy, M.L. Gaucher, Y. Chorfi, G. Suresh, T. Rouissi, S.K. Brar, C. Côté, A.A. Ramirez, and S. Godbout. 2018. Use of antibiotiks in broiler production: Global impacts and alternatives. *Anim Nutr* 4(2): 170-178. Memish Z, Balkhy H, Shibl A, Barrozo C, Gray G. 2004. *Streptococcus pneumoniae* in Saudi Arabia: antibiotic resistance and serotypes of recent clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents* 23(1): 32-38.
- Noor, S.M. dan M. Poeloengan. 2004. *Pemakaian antibiotik pada ternak dan dampaknya pada kesehatan manusia*. Dalam: Lokakarya nasional keamanan pangan produk peternakan. Bogor (ID): Balai Penelitian Veteriner.
- Rasheed, M.U., N. Thajuddin, P. Ahamed, Z. Teklemariam, and K. Jamil. 2014. Antimicrobial drug resistance in strains of *Escherichia coli* isolated from food sources. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 56(4): 341-6.
- Suardana, I.W., I.H. Utama, P.A.P. Putriningsih, M.J. Rudyanto. 2014. Uji Kepekaan Antibiotika Isolat *Escherichia coli* O157:H7 Asal Feses Ayam. *Buletin Veteriner Udayana* 6(1): 19-27.
- Thomas, C.M. and K.M. Nielsen. 2005. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nat Rev Microbiol.* 3(9): p. 711-21.
- Titilawo, Y., T. Sibanda, and L. Obi. 2015. Multiple antibiotic resistance indexing of *Escherichia coli* to identify high-risk sources of fecal contamination of water. *Environ Sci Pollut Res* 22: 10969-10980.
- Wongsuvan, G., V. Wuthiekanun, S. Hinjoy, N.P. Day, and D. Limmathurotsakul. 2018. Antibiotik use in poultry: a survey of eight farms in Thailand. *Bulletin of the World Health Organization* 96(2): 94-100.
- Woolhouse, M., M. Ward, B. van Bunnik, and J. Farrar. 2015 Antimicrobial resistance in humans, livestock, and the wider environment. *Phil. Trans R Soc B* 370: 1- 7. Zaman S, Hussain M, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. 2017 A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus* 9(6): 1-9.