

Tingkat Kejadian *Escherichia coli* Penghasil *Extended Spectrum B-Lactamase* yang Diisolasi dari Feses Broiler di Kota Bogor

The Occurance of Extended Spectrum B-Lactamase-Producing Escherichia coli from Broiler Feces in Bogor

Cholilia Abadiatul Masruroh^{1,2}, Mirnawati Bachrum Sudarwanto², Hadri Latif²

¹Program Magister Bidang Kesehatan Masyarakat Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor

²Program Studi Kesehatan Masyarakat Veteriner, Departemen Ilmu Penyakit Hewan dan Kesehatan Masyarakat Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor
 Email:choliliaabadiatul@gmail.com

Abstract

The use of antibiotics in food-producing animals may encourage the occurrence of bacterial resistance named *Escherichia coli* that produces Extended Spectrum β -lactamase (ESBL). Antibiotic resistance is an important issue in the animal health and human health. This study focused on the presence of ESBL-producing *E. coli* in chicken feces. The number of sample feces was 100. *E. coli* isolates were obtained from broiler chicken feces in Bogor. Isolates obtained were identified using API 20E kit. Confirmation of ESBL in this study used Double disc method using antibiotic disc namely cefpodoksim, ceftazidime and cefotaxime. The existence of ESBL-producing *E. coli* which isolated from the feces of broiler chickens in the city of Bogor is 25% (4/16).

Keywords: antibiotic, *Escherichia coli*, ESBL, resistance.

Abstrak

Penggunaan antibiotik pada hewan penghasil pangan dapat mendorong terjadinya resistensi bakteri, salah satunya bakteri *Escherichia coli* yang menghasilkan *Extended Spectrum β -lactamase* (ESBL). Resistensi antibiotik merupakan masalah penting dalam kesehatan hewan dan manusia. Penelitian ini fokus pada keberadaan *E. coli* sebagai penghasil ESBL pada feses ayam. Jumlah sampel feses ayam dalam penelitian sebanyak 100 sampel. Isolat bakteri *E. coli* didapatkan dari feses ayam broiler di kota Bogor. Isolat yang didapat kemudian diidentifikasi menggunakan kit API 20E. Konfirmasi ESBL dalam penelitian dilakukan dengan metode cakram ganda (*Double disk method*) menggunakan cakram antibiotik jenis β -laktam yaitu sefpodoksim, seftazidim, dan sefotaksim. Keberadaan bakteri *E. coli* penghasil ESBL yang diisolasi dari feses broiler di kota Bogor yaitu 25% (4/16).

Kata kunci: antibiotik, *Escherichia coli*, ESBL, resistensi.

Pendahuluan

Resistensi antibiotik merupakan masalah penting dalam kesehatan hewan dan manusia. Bakteri yang secara alamiah memiliki gen resisten terhadap antibiotik dapat mentransfer gen tersebut pada bakteri lain. Selain itu, bakteri juga mampu menghasilkan enzim yang bekerja menghambat kinerja antibiotik (Aidara-Kane *et al.*, 2013). Umadevi *et al.* (2011) mengatakan bahwa perkembangan resistensi antibiotik telah meluas di seluruh dunia. Resistensi antibiotik β -laktam pada umumnya terjadi pada bakteri Gram negatif. Bakteri penghasil ESBL, seperti *E. coli* dapat diisolasi dari berbagai hewan penghasil pangan yang diketahui merupakan reservoir bagi *E. coli* penghasil ESBL (Schmid *et al.*, 2013).

Gen pembentuk enzim ESBL diketahui setelah penemuan *extended spectrum cephalosporin* dan dikenalkan pertama kali di Eropa pada tahun 1980an. Gen pembentuk ESBL dapat ditemukan pada isolat *E. coli* di berbagai Negara. Selain itu, ESBL merupakan bentuk mutan TEM-1, TEM-2, dan SHV-1. Seringkali gen pembentuk ESBL berubah dari bentuk asli hanya dengan mengubah 1 atau beberapa sekuen asam amino (Parasakthi *et al.*, 2001). Enzim ESBL ini telah tersebar pada berbagai organisme. Enzim-enzim tersebut tidak hanya dapat menghidrolisis penisilin, namun juga antibiotik terbaru, yaitu golongan ke 3 sefalosporin dan monobaktam. *E. coli* penghasil ESBL dapat ditemukan di manusia, hewan ternak, dan satwa liar, dalam jaringan saluran pencernaan, serta jaringan urin yang terinfeksi (Schaufler *et al.*, 2015).

Hewan penghasil pangan telah dikenal sebagai reservoir bagi bakteri penghasil ESBL.

Hewan penghasil pangan mampu menyebarkan bakteri yang bersifat resisten terhadap antibiotik melalui feses. Melalui feses, bakteri resisten yang terkandung dalam kotoran hewan dapat bermigrasi di sekitar peternakan, rumah potong hewan atau tempat potong unggas, dan selama pengolahan daging. Lingkungan sekitar peternakan dan rumah potong hewan atau tempat potong ayam juga akan terkontaminasi meskipun berjarak jauh dengan sumber kontaminasi (Price *et al.*, 2007). Keberadaan bakteri penghasil ESBL telah dilaporkan terdapat dalam hewan penghasil pangan, terutama pada ayam (Overdeest *et al.*, 2011). Keberadaan bakteri penghasil ESBL dalam hewan penghasil pangan saat ini dikaitkan dengan masalah kesehatan masyarakat. Hal tersebut penting karena penyebaran dari hewan ke manusia dapat terjadi kapan saja (Santos *et al.*, 2013).

Indonesia merupakan negara dengan kebutuhan pangan asal hewan, terutama daging ayam yang tinggi, belum memiliki data kasus tentang kejadian cemaran *E. coli* penghasil ESBL pada hewan penghasil pangan tersebut. Oleh karena itu perlu dilakukan studi tentang cemaran bakteri penghasil ESBL sehingga pengelola hewan penghasil pangan, termasuk ayam potong, diharapkan lebih bijak dalam penggunaan antibiotik. Kebijakan penggunaan antibiotik pada hewan penghasil pangan dapat bermanfaat bagi konsumen karena dapat menekan kerugian yang ditimbulkan oleh cemaran bakteri yang resisten terhadap antibiotik. Penelitian ini fokus pada keberadaan *E. coli* sebagai penghasil ESBL pada feses ayam sehingga dapat diketahui sifat resistensinya terhadap antibiotik jenis β -laktam yaitu sefepodoksim, seftazidim, dan sefotaksim.

Materi dan Metode

Peralatan yang digunakan dalam penelitian adalah spatula steril, tabung reaksi (20-50 mL) steril, tube shaker, cawan petri steril (diameter 10 mm dan tinggi 15 mm), api bunsen, *stomacher*, penangas air, ose, *waterbath*, dan inkubator.

Bahan-bahan yang digunakan antara lain feses ayam, *buffer peptone water* (BPW) 0.1% (Oxoid CM1049, England), sefotaksim 1 mg/L, McConkey agar (Merck 1.05465.0500, Germany), Mueller Hinton agar, larutan KOH 3%, larutan Kristal violet, larutan lugol, larutan aseton alkohol, larutan safranin, strip tes oksidase (Oxoid), *tryptone broth* (Oxoid LP0042, England), reagen Kovacs, larutan α -naphthol, media MR-VP (Oxoid CM0155, England), cakram antibiotik, isolat *E. coli* strain ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* strain ATCC 700603, alkohol, dan kit API 20E.

Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli 2015 sampai Januari 2016. Pengambilan feses ayam dilakukan di Sentra Pemotongan Ayam Kota Bogor, Jawa Barat. Analisis sampel dilakukan di Laboratorium Divisi Kesehatan Masyarakat Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor.

Sebanyak 100 sampel feses diambil dari sentra pemotongan unggas di kota Bogor. Feses yang telah dikeluarkan dari usus ayam ditimbang sebanyak 10 g. Sampel dihomogenisasi dalam *stomacher* dengan cara feses ditambahkan larutan BPW (*Buffered Peptone Water*) 0.1% dengan perbandingan 1:10. Homogenat diambil sebanyak 10 mL dan ditambahkan 20 μ L sefotaksim (1 mg/L) dan diinkubasi pada 37 °C, 24 jam. Langkah berikutnya adalah sampel dikultivasi dengan diambil 1 ose lalu digoreskan pada agar McConkey

yang mengandung sefotaksim 1 μ g/mL dan diinkubasi pada 37 °C, 24 jam. Koloni yang diduga *E. coli* disubkultur pada media *tryptic soy agar* dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37 °C. Koloni-koloni tersebut juga diuji KOH, pewarnaan Gram, oksidase, dan uji biokimia (indol, methyl red, Voges-Proskauer, dan sitrat). Subkultur dilakukan sekali lagi menggunakan media *tryptic soy broth* dan diinkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam. Isolat yang didapat kemudian diidentifikasi menggunakan kit API 20E (Sudarwanto *et al.*, 2015).

Konfirmasi ESBL dalam penelitian dilakukan dengan metode cakram ganda (*Double disc method*) mengikuti metode yang ditetapkan oleh *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* (BSAC, 2012). Biakan murni disiapkan dalam suspensi dengan kekeruhan setara 0.5 McFarland ($1-2 \times 10^8$ cfu/mL). Biakan tersebut diambil menggunakan cotton swab steril dan disebar pada permukaan Mueller Hinton agar (MHA), dan didiamkan selama ± 5 menit. Kertas cakram yang berisi antibiotik (sefpodoksim 30 μ g, seftazidim 30 μ g, amoksilav 20+10 μ g, dan sefotaksim 30 μ g) diletakkan di atas MHA, yang telah disebar dengan biakan murni, dengan jarak antara 25-30 mm. Selanjutnya biakan tersebut diinkubasi pada suhu 35 °C selama 24 jam. Konfirmasi ESBL ini dilakukan secara paralel bersama kontrol, yaitu *E. coli* ATCC 25922 sebagai kontrol negatif dan *Klebsiella pneumonia* ATCC 700603 sebagai kontrol positif.

Hasil dan Pembahasan

Bakteri *E. coli* merupakan bakteri Gram negatif yang memiliki habitat alami dalam saluran pencernaan hewan dan manusia dan memiliki morfologi berukuran 3-6 mm, berwarna merah, dan

terdapat zona keruh di sekitar koloni. Berdasarkan morfologi koloni yang ditumbuhkan pada agar MacConkey dan uji biokimia, ditemukan isolat *E. coli* dari feses ayam ras pedaging sebanyak 48 dari 100 sampel. Sampel yang menunjukkan hasil positif sebagai *E. coli* melalui konfirmasi kit API 20E adalah 16 sampel. Selain *E. coli*, bakteri Gram negatif lain yang juga ditemukan dalam pengujian kit API 20E adalah *Serratia odorifera*, *Salmonella Arizonae*, *Pantoea spp.*, *Kluyvera spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter amnigenus*, *Citrobacter sp.*, *Cronobacter sakazakii*, dan *Rauoltella ornithinolytica*.

Keberadaan *E. coli* pada sampel feses ayam ras pedaging dipaparkan dalam penelitian Salih *et al.* (2014) yang mendeteksi adanya *E. coli* sebesar 0.66% (5/576). Vasiu *et al.* (2014) menemukan adanya cemaran *E. coli* (68.75%) dari kloaka ayam ras pedaging. Penelitian lain (Ivana *et al.*, 2011) mengidentifikasi 43 isolat *E. coli* dari 47 isolat dari sampel ayam ras pedaging sehat dan sakit. Keberadaan isolat *E. coli* yang tinggi (90.67%) juga ditemukan oleh Lubote *et al.* (2014) menggunakan bantuan Kit API 20E. Sebaliknya, penelitian yang dilakukan oleh Hinenoya *et al.* (2014) tidak menemukan strain *E. coli* patogen pada sampel feses ayam di peternakan Jepang, namun menemukan 88% strain dari feses pedet dan 31% dari feses babi.

Bakteri penghasil ESBL dapat ditemukan dalam hewan penghasil pangan. Bakteri penghasil ESBL yang ditemukan dalam feses ayam broiler dalam penelitian ini adalah sebanyak 7 sampel (Tabel 1). Berdasarkan hasil tersebut, *E. coli* penghasil ESBL sebanyak 25% (4 dari 16) dan bakteri penghasil ESBL lain yang ditemukan adalah *Pantoea spp.* dan *Serratia odorifera*. Gambar 1 merupakan gambaran isolat yang positif sebagai

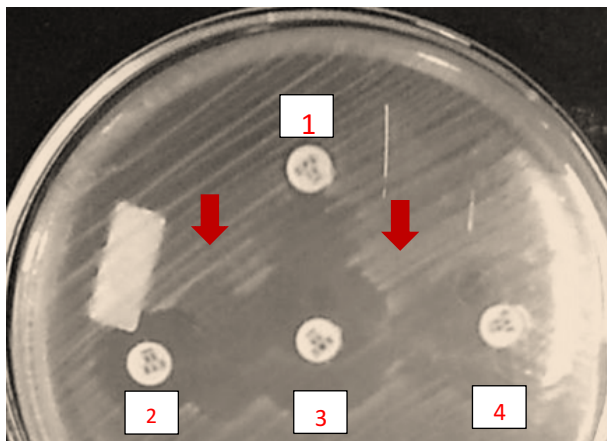
penghasil ESBL.

Keberadaan bakteri *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL dalam sampel feses hewan ternak menimbulkan risiko terjadinya kontaminasi pada karkas pada saat pemotongan, sehingga berpotensi adanya kontaminasi pada produk daging (Geser *et al.*, 2011). *Enterobacteriaceae* penghasil ESBL, termasuk *E. coli* yang mengontaminasi produk asal hewan berpotensi menyebabkan risiko kesehatan meskipun tingkat risikonya sulit untuk dikuantifikasi (EFSA 2011). Infeksi bakteri penghasil ESBL melalui konsumsi pangan asal hewan dapat menyebabkan terbatasnya pilihan dalam penanganan pasien. Keadaan tersebut dapat memperpanjang masa perawatan, meningkatkan biaya pengobatan, meningkatkan tingkat kejadian penyakit, dan kematian (Khosbayan *et al.*, 2013).

Escherichia coli sering digunakan sebagai bakteri indikator resistensi antibiotik, karena prevalensi yang tinggi dalam kotoran hewan yang sehat dan karena kemampuannya dalam menyebarkan beberapa faktor resistensi (Byarugaba *et al.*, 2011). Pengetahuan tentang resistensi antibiotik dan mekanismenya pada hewan penghasil pangan merupakan informasi penting yang dibutuhkan untuk merumuskan strategi untuk penekanan masalah resistensi antibiotik pada pangan asal hewan. Pangan asal hewan terbukti menjadi sumber mayoritas *foodborne* yang disebabkan oleh *Campylobacter*, *Yersinia*, *E. coli*, dan *non-typhoid Salmonella* (Byarugaba *et al.*, 2011).

Tingkat cemaran *E. coli* dapat menjadi penyebab masalah kesehatan hewan dan manusia. O'Brien (2002) mengatakan bahwa *E. coli* berperan dalam penyebaran gen resisten terhadap populasi bakteri antara hewan dan manusia melalui

foodborne. Penyebaran *E. coli* yang bersifat multidrug resistance telah menjadi perhatian sebagai penyebab infeksi saluran pencernaan, pembuluh darah (Petty *et al.*, 2014) dan saluran kemih (O'brein, 2002).



Gambar 1. Isolat positif penghasil ESBL. (1) CPD (sefpodoksim 30 µg), (2) CAZ (seftazidim 30 µg), (3) AMC (amoksislav 20+10 µg), (4) CTX (sefotaksim 30 µg).

Tabel 1. Isolat Penghasil ESBL

Kode isolat	Bakteri	Cakram antibiotik ^a			Tipe ESBL
		CPD	CAZ	CTX	
54a	<i>E. coli</i>	-	-	+	CTX
82a	<i>E. coli</i>	-	-	+	CTX
87a	<i>E. coli</i>	-	-	+	CTX
96b	<i>E. coli</i>	+	+	+	TEM+SHV+ CTX
K(+)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 70060	+	+	+	TEM+SHV+ CTX
K(-)	<i>E. coli</i> ATCC 25922	-	-	-	-

^aCPD: Cefpodoxime (Sefpodoksim); CAZ: Ceftazidime (Seftazidim); CTX: Cefotaxime (Sefotaksim)

Gen ESBL (CTX, TEM, dan SHV) yang dimiliki oleh bakteri Gram negatif penghasil ESBL dapat diduga melalui pengujian resistensi antibiotik. Menurut Livermore dan Brown (2005), gen ESBL tipe TEM dan SHV dapat dideteksi dengan antibiotik seftazidim, gen ESBL tipe CTX dideteksi dengan antibiotik sefotaksim, sedangkan sefpodoksim merupakan antibiotik yang berguna untuk mendeteksi ketiga tipe gen ESBL. Hasil penelitian (Tabel 1) memberikan gambaran bahwa sebagian seluruh isolat *E. coli* penghasil ESBL memiliki gen CTX dan hanya satu isolat yang memiliki ketiga gen ESBL. Gen pembentuk TEM dan SHV ditemukan pada elemen genetik yang motil yaitu plasmid sehingga mudah disebarkan. Adapun gen pembentuk CTX merupakan gen turunan kromosom (Livermore dan Brown, 2005; EFSA, 2011; Satari, 2011).

Keberadaan cemaran bakteri resisten khususnya bakteri penghasil ESBL menimbulkan masalah penting secara global. Penyakit yang timbul akibat terinfeksi bakteri resisten tersebut mengakibatkan masalah kesehatan baik bagi manusia maupun hewan ternak, seperti meningkatnya biaya pengobatan, terbatasnya pilihan terapi terhadap pasien, masa rawat yang lebih lama, dan kematian (Lestari dan Severin 2009; Pajariu 2010). Bakteri *E. coli* adalah bakteri yang secara alami hidup di dalam sistem pencernaan manusia dan hewan, namun fenomena resistensi bakteri ini didorong oleh tekanan selektif antibiotik untuk menghambat pertumbuhan bakteri yang diberikan secara berulang (Lestari dan Severin, 2009).

Kejadian *E. coli* penghasil ESBL yang menyebar di seluruh dunia telah memberikan masalah sistem penanganan kesehatan. Peningkatan prevalensi patogen penghasil ESBL dan evolusi

mereka diakibatkan oleh meningkatnya frekuensi pemberian obat seperti penisilin, sefalosporin, monobaktam, dan karbapenem (Cheaito dan Matar, 2014). Gen ESBL yang terdapat pada *E. coli* pada awalnya muncul oleh adanya mutasi gen yang dimediasi oleh plasmid yaitu gen bla dengan tipe SHV dan TEM. Selanjutnya grup baru dari ESBL muncul yaitu CTX-M (Livermore dan Brown, 2005; Ruppé *et al.*, 2009; Cheaito dan Matar, 2014).

Hewan penghasil pangan dikenal sebagai reservoir bagi bakteri penghasil. Ayam broiler sebagai salah satu hewan penghasil pangan berpotensi untuk menjadi reservoir bagi *E. coli* penghasil ESBL. Bakteri penghasil ESBL tersebut dapat menyebar dari hewan ke manusia dan berpotensi menimbulkan penyakit zoonosa (Haenni *et al.*, 2014; Reich *et al.*, 2013). Penyebaran dapat melalui berbagai jalur, seperti melalui konsumsi daging yang terkontaminasi, melalui lingkungan yang telah tercemar feses mengandung *E. coli* penghasil ESBL, dan juga melalui kontak dengan pasien atau individu yang terinfeksi dengan bakteri penghasil ESBL.

Escherichia coli sebagai penghasil ESBL juga dikaitkan dengan resistensi terhadap antibiotik jenis lain sehingga bakteri jenis ini disebut sebagai *Multidrug resistance*. *Multidrug resistance* merupakan fenomena yang sering muncul pada bakteri penghasil ESBL. Hal ini didukung oleh Haldorsen (2011) yang mengatakan bahwa gen-gen pengkode penghasil enzim resistensi seperti AME (*Aminoglycoside modifying enzyme*) dan ESBL sering ditemukan di dalam plasmid bakteri. Salah satu penyebab utama meningkatnya prevalensi bakteri yang resisten terhadap kedua antibiotik golongan β -laktam dan aminoglikosida adalah adanya transfer gen yang terjadi pada elemen genetik

seperti plasmid, integron, dan transposon (Halderson 2011; Allocati *et al.*, 2013). Lebih lanjut, kombinasi dari beberapa gen resisten menyebabkan bakteri resisten terhadap sebagian besar golongan antibiotik (Allocati *et al.*, 2013).

Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah keberadaan bakteri *E. coli* penghasil ESBL yang diisolasi dari feses ayam broiler di kota Bogor yaitu 25%. Cemaran *E. coli* penghasil ESBL dapat menjadi masalah penting bagi kesehatan hewan dan manusia. Seluruh *E. coli* penghasil ESBL yang terdeteksi memiliki kecenderungan resisten terhadap antibiotik sefotaksim, sehingga diasumsikan bahwa bakteri-bakteri tersebut memiliki gen CTX. Penelitian lanjutan perlu dilakukan untuk memastikan gen pengkode terbentuknya ESBL dari masing-masing isolat. Selain itu, perlu dilakukan deteksi *E. coli* penghasil ESBL dari daging ayam, limbah peternakan dan rumah potong, serta feses manusia.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Penelitian Strategis Unggulan (PSU) IPB yang telah bersedia mendukung dan mendanai penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Aidara-Kane, A., Andremont, A., Collignon, P. (2013) Antimicrobial resistance in the food chain and the AGISAR initiative. *J Infect Pub Hea*. 6. 162-165.
- Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF, Ilio CD. 2013. *Escherichia coli* in Europe: an overview. *Int J Environ Res Pub Health*. 10:6235-6254 doi:10.3390/ijerph10126235.

- [BSAC] British Society for Antimicrobial Chemotherapy. (2012) Detection of extended-spectrum β -laktamases (ESBLs) in *E. coli* and *Klebsiella* species. Clinical Scientist. United Kingdom.
- Byarugaba, D. K., Kisame, R., Olet, S. (2011) Multi-drug resistance in commensal bacteria of food of animal origin in Uganda. *Afr J Microbiol Res.* 5(12): 1539-1548.
- Cheaito, K., Matar, G. M. (2014) The Mediterranean region: a reservoir for CTX-M-ESBL-producing Enterobacteriaceae. *Jord J Biologic Sci.* 7(1): 1-6.
- [EFSA] European Food Safety Authority. (2011) Scientific opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum β -laktamases and/or AmpC β -laktamase in food and food-producing animals. *EFSA J.* 9(8): 2322-2417.
- Geser, N., Stephan, R., Kuhnert, P., Zbinden, R., Kaeppli, U., Cernela, N., Haechler, H. (2011) Fecal carriage of extended-spectrum β -laktamase-producing Enterobacteriaceae in swine and cattle at slaughter in Switzerland. *J Food Protect.* 74(3):446-449.
- Haenni, M., Châtre, P., Métayer, V., Bour, M., Signol, E., Madec, J. Y., Gay, E. (2014) Comparative prevalence and characterization of ESBL-producing Enterobacteriaceae in dominant versus subdominant enteric flora in veal calves at slaughterhouse, France. *Vet. Microbiol.* 171:321-327.
- Haldorsen BC. 2011. Aminoglycoside resistance in clinical Gram-negative isolates from Norway [thesis]. North Norway (NO): University of Tromsø.
- Hinenoya, A., Shima, K., Asakura, M., Nishimura, K., Tsukamoto, T., Ooka, T., Hayashi, T., Ramamurthy, T., Faruque, S. M., Yamasaki, S. (2014) Molecular characterization of cytolethal distending toxin gene-positive *Escherichia coli* from healthy cattle and swine in Nara, Japan. *BMC Microbiol.* 14(97):1-13.
- Ivana, D., Petrikos, G., Dimitrijević, V., Charvalos, E. (2011) Multidrug resistance and integrons in *Escherichia coli* isolated from chicken in Greece. *Acta Veterin.* 61(5-6):575-584.
- Khosbayar, T., Munguntsetseg, B., Ochbadrakh, B., Udval, U., Batbaatar, G., Wu, J., Yong, D. (2013) Plasmid analysis of ESBL producing Gram negative bacilli in Mongolia. *Mongolian J Hea Sci.* 10(1):90-100.
- Kuntaman, Mertiasih NM, Hadi U. (2006) Multiresistance pattern of extended spectrum β -laktamase (ESBL)-*Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. *Folia Med Indones.* 42(1):40-46.
- Lestari, E. S., Severin, J. A. (2009) Antimicrobial resistance in Indonesia: Prevalence, determinants and genetic basis [thesis]. Rotterdam (NL): Erasmus Universiteit Rotterdam.
- Livermore, D. M., Brown, D. F. J. (2005) Detection of β -laktames-mediated resistance. BSAC. diunduh 12 Okt 2015. Tersedia pada: bsac.org.uk/wp-content/uploads/2012/02/Chapter_6.pdf.
- Lubote, R., Shahada, F., Matemu, A. (2014) Prevalence of *Salmonella* spp. and *Escherichia coli* in raw milk value chain in Arusha, Tanzania. *American J Res Communicat.* 2(9):1-13.
- O'Brien, T. F. 2002. Emergence, spread, and environmental effect of antimicrobial resistance: how use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else. *Clin Infect Dis.* 3:78-84.
- Overdeest, I., Willemsen, I., Rijnsburger, M., Eustace, A., Li, X., Hawkey, P., Heck, M., Savelkoul, P., Vandenbroucke-Grauls, C., van der Zwaluw, K., Huijsdens, X., Klutmans, J. (2011) Extended-Spectrum β -laktamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 17(7). 1216-1222.
- Pajariu, A. (2010) Infeksi oleh bakteri penghasil extended-spectrum beta-laktamase (ESBL) di RSUP Dr. Kariadi Semarang: Faktor risiko terkait penggunaan antibiotik [artikel ilmiah]. Universitas Diponegoro. Semarang.

- Parasakthi, N., Arrifin, H., Kamarulzaman, A., Ibrahim, H. S. M., Adnan, A., Choeng, I. (2001) Consensus guidelines for the management of infections by ESBL-producing bacteria. Kuala Lumpur (MY): Malaysian Society of Infectious Disease and Chemotherapy.
- Petty, N. K., Zakour, N. L., Stanton-Cook, M., Skippington, E., Totsika, M., Forde, B.M. (2014) Global dissemination of a multidrug resistant *Escherichia coli* clone. *PNAS*. 111(15): 5694-5699.
- Reich, F., Atanassova, V., Klein, G. (2013) Extended-spectrum β -lactamase- and AmpC-producing Enterobacteria in Healthy Broiler Chickens, Germany. *Emerg Infect Dis*. 19(8).1253-1259.
- Ruppé, E., Hem, S., Lath, S., Gautier, V., Arieu, F., Sarthou, J. L., Monchy, D., Arlet, G. (2009) CTX-M β -lactamases in *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections, Cambodia. *Emerg Infect Dis*. 15(5). 741-749 doi:10.3201/eid1505.071299.
- Salih, B. M., Nour-Eddine, B., Jamal-Eddine, H., Benabdallah, B., Mebrouk, K. (2014) Genetic characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from frozen bovine meat in Algeria. *Advan Environmen Biol*. 8(1).6-13.
- Santos, L. L., Moura, R. A., Agilar-Ramires, P., Castro, A. P., Lincopan, N. (2013) Current status of extended-spectrum β -laktamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in animals. *FORMATEx*. 3. 1600-1607.
- Satari, M. H. (2011) Mekanisme produksi enzim β -laktamase bakteri Gram positif dan Gram negative, dalam Bali Dental Science & Exhibition, 17 September 2011.
- Schaufler, K., Bethe, A., Lübke-Becker, A., Ewers, C., Kohn, B., Wieler, L. H., Geunther, S. (2015) Putative connection between zoonotic multiresistant extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in dog feces from a veterinary campus and clinical isolates from dogs. *Infect Ecol Epidemiol*. 5(4):25334-25339.
- Schmid, A., Hörmansdorfer, S., Messelhäusser, U., Käsbohrer, A., Sauter-Louis, C., Mansfeld, R. (2013) Prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* on Bavarian dairy and beef cattle farms. *Appl Environment Microbiol*. 79(9):3027-3032.
- Sudarwanto, M. B., Ömer, A., Sabrina, O., Medeline, G., Ewald, U. (2015) Extended-Spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* in bulk tank milk from dairy farms in Indonesia. *J Food Pathog Dis*. 12(7):585-590. doi:10.1089/fpd.2014.1895.
- Umadevi S, Kandhakumari G, Joseph NM, Kumar S, Easow JM, Stephen S, Singh UK. (2011) Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of ESBL producing Gram negative bacilli. *J Clin Diagnos Res*. 5(2):236-239.
- Vasiu, A., Niculae, M., Pall, E., Spînu, M. (2014) The potential zoonotic risk due to cloacal flora in intensively raised broilers. *Vet Med J*. 60(1). 62-65.