

Resistensi Antibiotik Terhadap *Escherichia coli* yang Diisolasi dari Ayam Layer di Desa Sesaot Kabupaten Lombok Barat

Resistance of Escherichia coli Isolated from Layer Chicken in Sesaot Village, West Lombok District

Alfiana Laili Dwi Agustin^{1*} , Novarina Sulsia Ista'in Ningtyas² , Kunti Tirtasari¹,
Tenri Mega³

¹Dosen Departemen Kesehatan Masyarakat Veteriner, ²Dosen Departemen anatomi, Fisiologi dan Patologi Veteriner, ³Mahasiswa
Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Pendidikan Mandalika
Jl. Pemuda No. 59A, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

*E-mail: alfiana.laili@gmail.com

ABSTRAK

Resistensi antibiotik saat ini menjadi ancaman bagi kesehatan masyarakat global, sehingga WHO mengkoordinasi kampanye untuk meningkatkan kesadaran masyarakat terhadap antibiotik. Munculnya kemampuan bakteri, khususnya *Escherichia coli* untuk bersifat resisten terhadap penggunaan senyawa antibiotik tentunya menimbulkan masalah yang besar bagi manusia, hewan, dan lingkungan. Penyakit infeksi yang sering menyerang unggas di Kecamatan Narmada yang ada di Lombok Barat dan diobati menggunakan antibiotik adalah infeksi *Escherichia coli*. Penelitian ini bertujuan mengetahui data resistensi antibiotik pada *Escherichia coli*, data resistensi tersebut dapat digunakan sebagai salah satu upaya pencegahan resistensi antibiotik terhadap bakteri *Escherichia coli* di peternakan ayam layer di desa Sesaot Kabupaten Lombok Barat. Penelitian ini menggunakan enam isolat *Escherichia coli*, diujikan dengan antibiotik Tetracycline, Penicillin G dan Oxytetracycline. Uji resistensi bakteri dilakukan setelah diperoleh hasil dari identifikasi bakteri, bakteri *Escherichia coli* distreak ke media Mueller Hilton Agar (MHA) kemudian disc cakram antibiotik ditempelkan pada media tersebut dan diinkubasi selama 24 jam dengan suhu 37°C. Hasil yang didapatkan dari enam isolat *Escherichia coli* yang diuji resistensi antibiotik, semua antibiotik dikategorikan *susceptible*/sensitif (0.0%). Antibiotik dikategorikan intermediet terdiri dari Tetracycline (33.3%), Penicillin G (0.0%), dan Oxytetracycline (0.0%). Kemudian

antibiotik dikategorikan resisten terdiri dari Tetracycline (66.6%), Penicillin G (100%), dan Oxytetracycline (100%).

Kata Kunci: *Escherichia coli*, Resisten, Tetracycline, Penicillin G, dan Oxytetracycline

ABSTRACT

Antibiotic resistance is currently the biggest threat to global public health, so WHO is coordinating a global campaign to raise public awareness of antibiotics. Resistance is the ability of bacteria to eliminate or weaken the working power of antibiotics. The emergence of the ability of bacteria, especially *Escherichia coli* to be resistant to the use of antibiotic compounds, of course creates a big problem for humans, animals and the environment. Narmada Subdistrict in West Lombok is one of the districts that one of the infectious diseases that often attacks poultry and is treated with antibiotics is *Escherichia coli* infection. This study aims to determine the data on antibiotic resistance in *Escherichia coli*. This resistance data can be used as an effort to prevent antibiotic resistance against *Escherichia coli* bacteria in layer chicken farms in the village of Sesaot, West Lombok Regency. This research using six *Escherichia coli* isolates, they were tested with the antibiotics Tetracycline, Penicillin G and Oxytetracycline. The bacterial resistance test was carried out after the results obtained from the identification of bacteria, *Escherichia coli* bacteria were distilled using a cotton swab and smeared on Mueller Hilton Agar (MHA) media then the antibiotic disc was attached to the media and incubated for 24 hours at 37°C in the incubator. The results obtained from six *Escherichia coli* isolates tested for antibiotic resistance, all antibiotics were categorized as susceptible (0.0%). Antibiotics were categorized as intermediates consisting of Tetracycline (33.3%), Penicillin G (0.0%), and Oxytetracycline (0.0%). Then antibiotics were categorized as resistant, consisting of Tetracycline (66.6%), Penicillin G (100%), and Oxytetracycline (100%).

Keyword: *Escherichia coli*, Resistance, Tetracycline, Penicillin G, and Oxytetracycline

PENDAHULUAN

Resistensi antibiotik saat ini menjadi ancaman terbesar bagi kesehatan masyarakat global, sehingga WHO mengkoordinasi kampanye global untuk meningkatkan kesadaran

masyarakat terhadap antibiotik (WHO, 2015). Resistensi merupakan kemampuan bakteri untuk menghilangkan ataupun melemahkan daya kerja antibiotik (Drlica and Perlin, 2011). Munculnya kemampuan bakteri, khususnya *Escherichia coli* untuk bersifat

resisten terhadap penggunaan senyawa antibiotik tentunya menimbulkan masalah yang besar bagi manusia, hewan, dan lingkungan (Diarra *et al.*, 2007). Penggunaan antibiotik di bidang pertanian dan peternakan semakin meningkat. Hal ini menjadi masalah kesehatan global karena perkembangannya dapat menyebabkan bakteri menjadi resisten terhadap antibiotik. Kotoran hewan menjadi sumber utama bagi bakteri yang telah resisten untuk menyebar ke lingkungan, khususnya tanah (Ibrahim *et al.*, 2016). Kemampuan *Escherichia coli* (*E. coli*) untuk bersifat resisten sudah banyak dilaporkan, sehingga dikhawatirkan kemungkinan resistensi *E.coli* dapat terjadi di peternakan ayam layer yang ada di Lombok Barat. Karena antibiotik juga sering diberikan bahkan sebulan sekali, sering terjadi penyakit kolibasilosis di usia produktif hingga menyebabkan ternak sakit bahkan mati secara tiba-tiba dan ternak diare diterapi dengan antibiotik tetapi tidak kunjung sembuh.

Salah satu kendala yang dihadapi oleh peternak adalah seringnya ternak diare tetapi ketika diobati dengan antibiotik, kejadian diare tersebut tidak kunjung teratasi, sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Agustin (2018) dan Agustin and Kholik (2019), menunjukkan bahwa ayam layer yang ada di Lombok Utara banyak yang mengalami diare dan tak kunjung sembuh, dari hasil penelitiannya diperoleh bahwa bakteri *E. coli* dan

Salmonella Sp. hasil swab kloaka menunjukkan bahwa telah resisten terhadap antibiotik. Penelitian April dkk (2022) menunjukkan bahwa bakteri *Salmonella Sp.* pada ayam layer di Lombok Barat telah resisten pada antibiotik. *E. coli* yang diisolasi dari peternakan ayam petelur di Tabanan, Karang Asem, dan Bangli, menunjukkan resisten terhadap bacitracin (100%), oksitetrasiklin (30%), klindamisin (28,3%), ampicilin (21,7%), doksisisiklin (10%), dan kanamisin (5%) (Besung, dkk. 2018). Sebanyak 27 sampel *E. coli* di Lombok Utara diuji untuk melihat resistensi antibiotik, hasil penelitian menunjukkan 89% diantaranya resisten terhadap antibiotik penicillin G, 85% ciproflaxacin, 63% eritromycin dan sulfamethosazole/trimetoprin, dan 59% resisten terhadap antibiotik ampicillin (Agustin, 2018).

Infeksi oleh bakteri yang telah resisten mengakibatkan pengobatan menjadi tidak efektif sehingga infeksi terus berlanjut dan meningkatkan risiko penyebaran infeksi ke orang lain (WHO, 2015). Kejadian penyakit infeksi bakteri pada ayam memiliki tingkat prevalensi yang cukup tinggi yang menyebabkan besarnya kerugian ekonomi bagi peternak. *E. coli* merupakan bakteri yang sering menjadi penyebab penyakit pada ayam yaitu kolibasilosis. Selain itu, bakteri tersebut juga bersifat zoonosis (*food-borne bacterial diseases*) (Mukti *et al.*, 2017). Adanya resistensi antibiotik dapat

berdampak pada masyarakatsekitar, terutama pada peternak yang merawat ayam karena lokasi kandang cukup dekat dengan pemukiman (Agustin and Kholik, 2019). Perlu dilakukannya penelitian untuk mengungkapkanya adanya kondisi resistensi antibiotik terhadap bakteri *Eschericia coli* yang diisolasi dari ayam layer di Kecamatan Narmada Kabupaten Lombok Barat sebagai salah satu upaya pencegahan meluasnya bakteri resisten di peternakan ayam untuk mewaspadai peningkatan resistensi antibiotik.

MATERI DAN METODE

Waktu dan Tempat

Penelitian dilakukan pada bulan Februari 2021. Sampel diambil dari peternakan ayam petelur di Kecamatan Narmada Kabupaten Lombok Barat. Isolasi dan uji resistensi ~~akan~~ dilakukan di Balai Laboratorium Kesehatan Pengujian dan Kalibrasi (BLPK) Provinsi Nusa Tenggara Barat.

Sampel Penelitian

Jumlah sampel ditentukan dengan metode *detect disease to estimate proportion* yaitu dengan menentukan proporsi positif dalam suatu populasi, maka jumlah sampel dihitung dengan menggunakan rumus Martin (1987) :

$$n = \{1 - (1 - CL)^{\frac{1}{D}}(N - \frac{D-1}{2})\}$$

Keterangan :

n = Jumlah sampel yang diperlukan

CL = Confidence Level

D = Jumlah yang akan diperkirakan akan negatif/ positif dalam sampel

N = Populasi

Sampel dalam penelitian ini ditentukan dengan jumlah populasi 1500, maka penghitungan sampel dengan confidence level (CL) 95% dan D=50% adalah sebagai berikut:

$$D = 50\% \times 1500 \\ = 705$$

$$n = \{1 - (1 - CL)^{\frac{1}{D}}(N - \frac{D-1}{2})\} \\ = \{1 - (1 - 95\%)^{\frac{1}{705}}(1500 - \frac{705-1}{2})\} \\ = \{1 - (1 - 0,95)^{0,00133333}(1500 - \frac{705}{2})\} \\ = \{1 - (0,05)^{0,00133333}(1500 - 374,5)\} \\ = (1-0,9960137)(1500 - 374,5) \\ = (0,0039863)(1125,5) \\ = 4,48658065 \\ = 5$$

Sampel yang digunakan sebesar 6 isolat *E. coli* yang dilanjutkan untuk uji resistensi terhadap beberapa antibiotik.

Parameter yang Diukur

Parameter pada penelitian ini adalah zona hambat yang akan terbentuk dari antibiotik Tetracycline, Penicilin G, dan Ciprofloxacin

Alat dan Bahan Penelitian

Cool box, cotton bud, Refrigerator, Hand glove, Cawan Petri, Tabung Reaksi, inkubator, timbangan digital, gelas erlenmeyer, Ose, dan Waterbath.

Isolat *Escherichia coli* ATCC (25922), media *Brain Heart Infusion* (BHI), *Eosin Methylene Blue Agar* (EMBA), *Nutrient Agar Slant*, *Mueller Hinton Agar* (MHA), disc antibiotik Tetracycline, Penicilin G, dan Ciprofloxacin.

Pengambilan Sampel dan Analisis Laboratorium.

Sampel yang digunakan 6 swab kloaka ayam dari peternakan ayam layer di kecamatan Narmada Kabupaten Lombok Barat. Untuk selanjutnya sampel dimasukkan dalam media *Brain Heart Infusion* (BHI). Sampel dibawa dengan termos berisi es (*cool box*). Sampel cairan dalam BHI kemudian diinkubasi selama 24 jam dalam inkubator pada suhu 37°C. Masing-masing sampel ditanam pada *Nutrient Agar*, *Eosin Methylene Blue Agar* (EMBA). Koloni yang menampakkan dominan berwarna hijau metalik

dengan pusat gelap dicurigai sebagai *E.coli* (Besung, dkk. 2018). Selanjutnya dilakukan pengujian resistensi menggunakan Media *Mueller Hinton Agar* dengan sediaan antibiotik Tetracycline, Penicilin G, dan Ciprofloxacin. Biakan tersebut diinkubasi pada suhu 35-37°C selama 18-24 jam.

Analisis Data

Sampel yang menunjukkan adanya zona yang terbentuk akan diukur kemudian akan disamakan dengan kunci identifikasi menurut *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2017), yang sensitif, intermediet, dan resisten terhadap masing-masing antibiotik. Hasil pengukuran akan dibahas secara deskriptif dengan menunjukkan ukuran zona yang terbentuk dan akan disajikan dalam tabel dan gambar.

Tabel 1. Zona hambat Sensitif (S), Intermediet (I), Resisten (R) pada antibiotik Tetracycline, Penicilin G, dan Ciprofloxacin sebagai berikut :

Jenis Antibiotik	Sensitif (S)	Intermediet (I)	Resisten (R)
Tetracycline	≥ 15 mm	12-14 mm	≤ 11 mm
Penicillin G	≥ 17 mm	14-16 mm	≤ 13 mm
Oxytetracycline	≥ 28 mm	22-27 mm	≤ 21 mm

Sumber : (CLSI, 2017)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data yang diperoleh dari jumlah sampel diatas yaitu Tetracycline sensitif (0.0%) terhadap *E. coli*, intermediet

sebanyak 2 sampel (33.3%), dan resisten sebanyak 4 sampel (66.6%). Penicillin G sensitif (0.0%), intermediet(0.0%), dan

diperoleh resisten (100%) terhadap *E. coli*. Oxytetracycline sensitif (0.0%), intermediet (0.0%), dan telah resisten (100%).

Tabel 2. Persentase Hasil Uji Resistensi Bakteri *E.coli*.

Antibiotik	Sensitif		Intermediet		Resisten	
	N	%	N	%	N	%
Tetracycline	0	0.0	2	33.3	4	66.6
Penicillin G	0	0.0	0	0.0	6	100
Oxytetracycline	0	0.0	0	0.0	6	100

Keterangan : N = Jumlah sampel positif sensitive, intermediate, resisten.

% Diperoleh dari : $\frac{\text{Total sensitive/intermediate/resisten} \times 100}{\text{Jumlah Isolat}} = \%$

Tabel 3. Persentase Hasil Uji Resistensi Bakteri *E.coli*.

Antibiotik	Sensitif		Intermediet		Resisten	
	N	%	N	%	N	%
Tetracycline	0	0.0	2	33.3	4	66.6
Penicillin G	0	0.0	0	0.0	6	100
Oxytetracycline	0	0.0	0	0.0	6	100

Keterangan : N = Jumlah sampel positif sensitive, intermediate, resisten.

% Diperoleh dari : $\frac{\text{Total sensitive/intermediate/resisten} \times 100}{\text{Jumlah Isolat}} = \%$

Hasil pengukuran zona hambat yang terbentuk dari antibiotik tetracycline diperoleh zona hambat 7 mm dan 14 mm. Sedangkan standar zona hambat untuk antibiotik tetracycline dikatakan sensitif ≥ 15 mm dan resisten apabila ≤ 11 mm. Hasil pengukuran zona hambat dapat dikatakan bahwa antibiotik tetracycline telah resisten terhadap bakteri *E.coli* yang berasal dari swab kloaka ayam layer. Berdasarkan hasil wawancara, pengobatan menggunakan antibiotik tetracycline pada ayam layer di peternakan ayam layer di desa Sesaot Lombok Barat sering digunakan untuk

pengobatan atau pencegahan penyakit kolibasilosis sehingga menyebabkan resistensi terhadap bakteri *E. coli*. Resistensi terhadap tetracycline terjadi karena perubahan permeabilitas envelop sel mikroba. Pada sel yang peka, obat akan berada pada lingkungan dan tidak akan meninggalkan sel, sedangkan pada sel-sel yang resisten obat tidak dapat di transportasikan secara aktif ke dalam sel atau akan hilang dengan cepat sehingga konsentrasi hambat minimal tidak dapat dipertahankan, mekanisme

dikontrol oleh plasmid (Meles dkk, 2011).

Dari keenam isolat bakteri *E. coli* terdapat 4 sampel telah mengalami resistensi dikarenakan diameter zona hambat yang terbentuk kurang dari 11 mm dan 2 sampel telah mengalami intermediet dikarenakan diameter zona hambat yang terbentuk sesuai dengan standar CLSI 2017 yaitu 12 mm. Oleh karena itu, tetracycline memiliki kemampuan yang sangat sedikit untuk menghambat pertumbuhan *E. coli*.

Dari hasil penelitian ini tidak terbentuk zona hambat dari antibiotik penicillin G. Hal tersebut menyatakan bahwa bakteri *E. coli* resisten terhadap antibiotik penicillin G. Berdasarkan wawancara, pengobatan menggunakan antibiotik penicillin G pada ayam layer yang berada di peternakan ayam layer di desa Sesaot digunakan hanya untuk pengobatan gangguan pada saluran pencernaan secara rutin sehingga terdapat resisten. Antibiotik penisilin merupakan antibiotik golongan β -laktam, diketahui bahwa bakteri Gram negatif seperti *E. coli* memiliki enzim betalaktamase yaitu enzim yang mampu menginaktivasi antibiotik betalaktam (Siswandoyo, 2008). Karena penicillin merupakan antibiotika yang berasal dari golongan β -laktam, maka penicillin bekerja dengan menghambat pembentukan mukopeptida yang diperlukan untuk sintesis dinding sel bakteri. Enzim β -laktam mempunyai kemampuan menghidrolisis penicillin G, ampicillin, amoksisilin dan karboksi

penisilin. Efek bakterisidal dari penicillin disebabkan inhibisi sintesis dari dinding sel bakteri (Lopez-lozaroet al., 2000).

Menurut Lopez-lozaroet al(2000) penicillin dikenal secara luas dan digunakan pada negara berkembang. Oleh karena itu, penicillin merupakan antibiotika yang paling sering digunakan untuk mengobati ternak atau hewan yang sakit. Mekanisme resistensi terhadap golongan penicillin 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 (Katzung, 2004). Oleh karena itu, pemakaian antibiotik penicillin G sudah tidak lagi efektif untuk menghambat pertumbuhan *E. coli*.

Hasil pengukuran zona hambat yang terbentuk dari antibiotik oxytetracycline diperoleh zona hambat 9 mm dan 19 mm. Sedangkan standar zona hambat untuk antibiotik oxytetracycline dikatakan sensitif ≥ 28 mm dan resisten apabila ≤ 21 mm. Hasil pengukuran zona hambat dapat dikatakan bahwa antibiotik oxytetracycline telah resisten terhadap bakteri *E. coli* yang berasal dari swab kloaka ayam layer yang ada di desa Sesaot. Berdasarkan wawancara dengan peternak di peternakan ayam layer di desa Sesaot Lombok Barat, antibiotik oxytetracycline memang sering

digunakan untuk pengobatan sehingga menyebabkan resistensi terhadap bakteri *E. coli*. Antibiotik oxytetracycline tersebut sering digunakan untuk pengobatan terhadap berbagai macam jenis penyakit yang disebabkan oleh bakteri pada peternakan ayam layer di desa Sesaot kabupaten Lombok Barat. Penggunaan oxytetracycline di peternakan yang ada di desa Sesaot digunakan pada ayam yang sedang sakit dan sudah tidak sembuh saat diberi obat antibiotik yang lain (Kusumaningsih, 2012).

Resistensi yang terjadi dari beberapa golongan antibiotik diatas dapat mengakibatkan pengobatan tidak lagi efektif, dikarenakan bakteri *E. coli* telah mengalami kekebalan dalam efek pengobatan menggunakan antibiotik tersebut (Kemenkes, 2011).

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa uji resistensi terhadap *Escherichia coli* yang diisolasi dari swab kloaka ayam layer, di peternakan ayam petelur di desa Sesaot Kabupaten Lombok Barat menunjukkan bahwa antibiotik dikategorikan sensitif Tetracycline (0.0%), Penicillin G (0.0%), dan Oxytetracycline (0.0%). Antibiotik dikategorikan intermediet terdiri dari Tetracycline (33.3%), Penicillin G (0.0%), dan Oxytetracycline (0.0%). Kemudian antibiotik dikategorikan resisten terdiri dari Tetracycline (66.6%), Penicillin G (100%), dan Oxytetracycline (100%).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada semua instansi dan peternak yang sudah membantu kelancaran penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, A. L. D. (2018). PF-10 Antimicrobial Resistance of Bacterial Strains Isolated from Layer Chicken on Poultry Village in North Lombok, West Nusa Tenggara, Indonesia. *Hemera Zoa*.
- Agustin, A.L.D and Kholik. 2019. Resistance antibiotic on salmonella sp. Isolated from layer chicken in north lombok. https://www.researchgate.net/publication/346028483_RESISTANCE_ANTIBIOTIC_ON_Salmonella_sp_ISOLATED_FROM_LAYER_CHICKEN_IN_NORTH_LOMBOK
- April, B. R., Agustin, A. L. D., Atma, C. D., &Tirtasari, K. (2022). Deteksi Resistensi Antibiotik Bakteri Salmonella sp yang Diisolasi dari Ayam Layer di Sesaot Lombok Barat
- Besung, I. N. K., Suarjana, I. G. K., &Gelgel, I. K. T. P. Resistensi Antibiotik pada *Escherichia coli* yang Diisolasi dari Ayam Petelur. *Buletin Veteriner Udayana*, 28-32.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2017. Performance Standads for Antimicrobial Susceptibility Testing 27 Edition. West Valley Road, Suite 2500.

- Diarra, M.S, F.G. Silversides, F. Diarrasouba, J. Pritchard, L. Masson, R. Brousseau, C. Bonnet, P. Delaquis, S. Bach B.J. Skura E. Topp. 2007. Impact of feed supplementation with antimicrobial agents on growth performance of broiler chickens, *Clostridium perfringens* and *Enterococcus* counts, and antibiotic resistance phenotypes and distribution of antimicrobial resistance determinants in *Escherichia coli* isolates. *Appl Environ Microbiol* 73: 6566-6576.
- Drlica, K. S., and Perlin, D. S. 2011. *Growing Resistance with Antibiotics: Growing Resistance Antibiotic* Pearson Education.
- Ibrahim DR, Dodd CER, Stekel DJ, Ramsden SJ, Hobman JL. 2016. Multidrug resistant, Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* from a dairy farm. *FEMS Microbiology Ecology* 92(4):1-13.
- Kemenkes. 2011, *Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotik*, 1-2, Kementerian Kesehatan RI, Jakarta
- Kusumaningsih A. 2012. Faktor pemicu foodborne diseases asal ternak. *Wartazoa* 22(3): 107-112.
- Lopez-Lozaro, Monnet L., Yagüe D., Burgos A., Gonzalo A., Campillos N., and Saez M. 2000. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 14 (1): 21-31
- Martin, S.W., A.H. Meek and P. Willeberg, 1987. *Veterinary Epidemiology. Principle and Methods*. First edition. Iowa State University Press/Ames. Iowa. USA
- Noor SM, dan Poel
- Meles, D.K., S.A. Sudjarwo, T. Juniastuti, I.S. Hamid dan R. Kurnijasanti. 2011. *Buku Ajar Farmakoterapi dan Toksikologi*. Global Persada Pers Surabaya
- Mukti, A., Rastina., Harris, A., Ismail., Darniati., dan Masyitha, D. 2017. Resistensi *Escherichia coli* terhadap antibiotika dari daging ayam broiler di Pasar Rukoh. *Jimvet*. 01(3): 492-498.
- Pyatkin K. 2015, *Mikrobiology*, MIR Publishers ;Brakhage, A.A., 2017, *Molecular regulation of β -laktam Biosynthesis in Filamentous Reviews*, Vol. 62 No. 3, USA, p. 547-585.
- Siswandomo. 2008. *Kimia Medisinal* ed 2. Surabaya: Airlangga University press (Hal: 134)
- World Health Organization. 2015. *Antimicrobial resistance*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>