

**Pendekatan *One Health*: Deteksi Gen *blaZ*
dari Isolat *Staphylococcus aureus*
Asal Peternakan Sapi Perah di Sulawesi Selatan**

(ONE HEALTH APPROACH: *DETECTION OF BLAZ GENE
OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS STRAIN
ISOLATED FROM DAIRY FARMS IN SOUTH SULAWESI*)

**Sartika Juwita¹, Agustin Indrawati², Retno Damajanti²,
Safika², Ni Luh Putu Ika Mayasari², Edi Purwanto³,
Handayani Halik⁴, Muh Ramadhan⁵, Suhartila⁵**

¹Politeknik Pembangunan Pertanian Gowa
Jalan Malino Km. 7 Kelurahan Romanglompoa, Kecamatan Bontomarannu
Kabupaten Gowa Provinsi Sulawesi Selatan, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Hewan dan Kesehatan Masyarakat Veteriner
Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor,
Jalan Agatis, Kampus IPB Dramaga Bogor, Jawa Barat, Indonesia 16680,

³Laboratorium Kesehatan Masyarakat Veteriner,
Balai Besar Veteriner Maros

Jalan Dr. Ratulangi, Allepolea, Kecamatan Lau Kabupaten Maros
Provinsi Sulawesi Selatan, Indonesia 90514,

⁴Laboratorium Biologi Molekuler dan Seluler
Hasanuddin University Medical Research Centre (HUM-RC),
Universitas Hasanuddin, Jalan Perintis Kemerdekaan Km 11
Kota Makassar Provinsi Sulawesi Selatan, Indonesia

⁵Dinas Peternakan dan Perikanan Kabupaten Enrekang
Jalan Jenderal Sudirman No. 22, Galonta, Kecamatan Enrekang,
Kabupaten Enrekang, Provinsi Sulawesi Selatan Indonesia 91712

Email: indraseta@apps.ipb.ac.id

ABSTRACT

Antibiotic resistance is an important health problem worldwide that affects human and animal health. The presence of resistance genes in *Staphylococcus aureus* Isolates may contribute to the development of antibiotic resistance. The study was aimed to identify the presence of the *blaZ* gene from *S. aureus* Isolates that were resistant to penicillin G from dairy farming areas in South Sulawesi Province. The sample was obtained from 20 locations of dairy farms spread across Enrekang Regency. Identification of *S. aureus* was carried out by phenotypic and genotypic methods. Isolates of *S. aureus* that were resistant to penicillin G came from humans (n=6), dairy cattle (n=10), and dangke products (n=2) were obtained from the results of sensitivity tests to penicillin G (10 U) antibiotics with Kirby-Bauer disc diffusion method. Detection of *blaZ* gene using conventional polymerase chain reaction (PCR) method. The results showed that Isolates from humans, dairy cattle, and dangke products detected the presence of the *blaZ* gene by 100% respectively. The *blaZ* gene found

in human Isolates, animals, and dangke products has the potential to spread between Isolates and has the potential to cause human health problems.

Keywords: antibiotic resistance; *blaZ* gene; one health; *S. aureus*

ABSTRAK

Resistensi antibiotik merupakan masalah kesehatan penting di seluruh dunia yang berdampak pada kesehatan manusia dan hewan. Kehadiran gen resistan pada Isolat *Staphylococcus aureus* dapat berkontribusi pada pengembangan resistansi antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi keberadaan gen *blaZ* yang berasal dari isolat *S. aureus* yang resistan terhadap antibiotik penisilin G dari wilayah peternakan sapi perah di Provinsi Sulawesi Selatan. Sampel penelitian diperoleh dari 20 lokasi peternakan sapi perah yang tersebar di Kabupaten Enrekang. Identifikasi *S. aureus* dilakukan dengan metode fenotipik dan genotipik. Isolat *S. aureus* yang resistan terhadap antibiotik penisilin G berasal dari manusia (n=6), ternak sapi perah (n=10), dan produk *dangke* (n=2) diperoleh dari hasil uji sensitivitas terhadap antibiotik penisilin G (10 U) dengan metode difusi cakram Kirby-Bauer. Deteksi gen *blaZ* menggunakan metode *polymerase chain reaction* (PCR) konvensional. Hasil penelitian menunjukkan bahwa isolat yang berasal dari manusia, ternak sapi perah, dan produk *dangke* terdeteksi keberadaan gen *blaZ* masing-masing sebesar 100%. Gen *blaZ* yang terdapat pada isolat manusia, hewan, dan produk *dangke* berpotensi menyebar antar isolat dan berpotensi menimbulkan gangguan kesehatan manusia.

Kata-kata kunci: gen *blaZ*; one health; resistansi antibiotik; *S. aureus*

PENDAHULUAN

Resistensi antibiotik merupakan masalah kesehatan yang signifikan di seluruh dunia yang berdampak pada kesehatan manusia dan hewan (Pokharel *et al.*, 2020). Resistansi antibiotik merupakan masalah kesehatan global yang dikaitkan dengan manusia, hewan, dan faktor lingkungan (Aslam *et al.*, 2021). Pengobatan penyakit yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* dengan antibiotik seringkali mengakibatkan resistansi antibiotik (Foster, 2017). Penggunaan antibiotik secara tidak tepat merupakan pendorong utama resistansi antibiotik yang menghasilkan tekanan seleksi khusus untuk jenis antibiotik dan spesies bakteri (Munita dan Arias, 2016). Resistansi antibiotik dapat berkembang secara alami karena paparan antibiotik dalam pengobatan kasus klinis pada manusia

dan hewan (Kumar *et al.*, 2021). Kejadian resistansi antibiotik juga didorong oleh penyalahgunaan antibiotik di sektor manusia, hewan, dan lingkungan, serta penyebaran bakteri resistan di antara sektor di seluruh dunia (McEwen dan Collignon, 2018). Di Provinsi Sulawesi Selatan Indonesia, seperti di banyak negara berkembang lainnya, sebagian besar antibiotik tidak mahal dan tersedia sebagai obat bebas yang dapat dibeli tanpa resep dokter hewan (Majalija *et al.* 2020). Masyarakat di Provinsi Sulawesi Selatan saat ini juga bebas membeli dan menggunakan antibiotik tanpa resep dokter, dengan bebas membeli di apotek, kios atau warung. Hal ini merupakan masalah yang dapat mendorong terjadinya resistansi antibiotik (Hamid *et al.*, 2020). Kejadian resistansi antibiotik pada manusia telah dilaporkan oleh peneliti di Indonesia (Soewignjo *et al.*, 2001; Severin *et al.*, 2008;

Karuniawati *et al.*, 2013), begitu juga kasus pada hewan (Aziz *et al.*, 2016; Effendi dan Harijani, 2017; Chairani, 2017; Tyasningsih *et al.*, 2019; Juwita *et al.*, 2022).

Mekanisme resistansi antibiotik penisilin pada *S. aureus* dimediasi oleh gen *blaZ* yang mengkode β -laktamase, yang mana dapat menonaktifkan penisilin dengan menghidrolisis cincin β -laktam. Mekanisme resistansi juga melalui perubahan pada protein pengikat penisilin yaitu PBP2a, yang dikodekan oleh gen *mecA* (Lowy, 2003). Empat tipe produk *blaZ* telah dilaporkan yaitu (A, B, C, D). Tipe A, C, dan D terletak pada plasmid, sedangkan B terletak pada kromosom (Olsen *et al.*, 2006). Gen *blaZ* dari isolat *S. aureus* pada ternak sapi perah di Kenya dilaporkan sebanyak (41,1%) sedangkan pada manusia gen *blaZ* dari isolat *S. aureus* dilaporkan sebanyak 51,5%. Keberadaan gen *blaZ* dapat menimbulkan ancaman terhadap pengobatan dan penanganan mastitis pada ternak sapi dan kesehatan manusia (Mbindyo *et al.*, 2021; Andrzejczuk *et al.*, 2023). Penyebaran resistansi penisilin terutama terjadi melalui penyebaran strain resistan (Lowy, 2003).

Akuisisi dan penyebaran bakteri resistan terhadap antibiotik menjadi perhatian utama dalam pengobatan infeksi *Staphylococcus* pada manusia dan hewan. Penyebaran bakteri resistan melalui transfer gen horizontal (*horizontal gene transfer*, HGT), yang dipengaruhi oleh berbagai *mobile genetic elements* (MGEs) (Malachowa dan Deleo, 2010). Transfer gen horizontal memungkinkan bakteri untuk bertukar materi genetik termasuk gen resistansi antibiotik di antara spesies yang beragam dan mendorong pengembangan *multi drug resistance* (MDR) (Sun *et al.*, 2018). Transmisi bakteri resistan dalam lingkungan merupakan *reservoir* penting, tidak hanya untuk memfasilitasi penyebaran bakteri resistan, tetapi juga sebagai titik kontak untuk manusia dan hewan untuk terinfeksi. Beberapa *reservoir* lingkungan

yang berpotensi menyebarkan bakteri resistan, termasuk tanah, air, rumah sakit, industri, limbah pertanian, dan berbagai ekologi yang tercemar (Chique *et al.*, 2019; Aslam *et al.*, 2021).

Dampak kejadian resistansi antibiotik dapat berimplikasi pada kesehatan dan ekonomi (Eliopoulos *et al.*, 2003). Dampak resistansi antibiotik pada manusia menyebabkan penyakit menjadi parah, rawat inap di rumah sakit menjadi lama, peningkatan biaya perawatan kesehatan, biaya obat lini kedua yang lebih tinggi, dan kegagalan pengobatan (Dadgostar *et al.*, 2019). Pada hewan yang dipelihara untuk tujuan produksi, resistansi antibiotik dapat berdampak negatif pada produktivitas dan ekonomi bisnis (Bengtsson dan Greko, 2014). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui keberadaan gen penyandi resistansi antibiotik (*blaZ*) dari Isolat *S. aureus* yang diisolasi dari peternakan sapi perah di Provinsi Sulawesi Selatan, Indonesia dengan pendekatan *one health*.

METODE PENELITIAN

Tempat dan Lokasi Penelitian

Pengambilan sampel penelitian dilaksanakan di 20 lokasi peternakan sapi perah di Kabupaten Enrekang, Provinsi Sulawesi Selatan, sedangkan pengujian sampel dilaksanakan di laboratorium Balai Besar Veteriner Maros, laboratorium biologi molekuler dan seluler Hasanuddin University Medical Research Centre (HUM-RC), dan laboratorium mikrobiologi medik Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis Institut Pertanian Bogor.

Analisis Mikrobiologi *S. aureus*

Isolasi bakteri *S. aureus* yang berasal dari sampel usap tangan manusia, ternak sapi (susu segar), dan produk olahan susu (*dangke*) dilakukan pemeriksaan fenotipik dan genotipik. Pemeriksaan fenotipik meliputi kultur pada media media *baired-*

parker agar (BPA) (Oxoid Ltd), pewarnaan Gram, uji katalase, dan uji koagulase. Pemeriksaan genotipik melalui deteksi gen *nuc* dengan metode PCR konvensional. Isolat *S. aureus* sebanyak 18 diperoleh dari penelitian sebelumnya. Isolat *S. aureus* berasal dari sampel hewan (susu segar) sebanyak 10 isolat, manusia (usap tangan) sebanyak enam isolat, dan *dangke* sebanyak dua isolat (Juwita *et al.*, 2022).

Uji Kepekaan *Staphylococcus aureus* terhadap Antibiotik

Uji kepekaan antibiotik menggunakan metode difusi cakram (*disk diffusion*) Kirby-Bauer pada media *Mueller Hinton Agar* (MHA) (Oxoid Ltd). Antibiotik yang digunakan yaitu penisilin G (10 U). Zona hambat antibiotik yang terbentuk pada media MHA kemudian diukur dan disesuaikan dengan standar yang telah ditetapkan oleh CLSI. Standar yang telah ditetapkan antara lain *susceptible* (S), *intermediate* (I), *resistant* (R) (CLSI, 2018). Sebanyak 18 isolat *S. aureus* resistan terhadap antibiotik penisilin G (Juwita *et al.*, 2022).

Ekstraksi DNA

Ekstraksi DNA dilakukan dengan menggunakan metode *boiling* atau pemanasan seperti yang dideskripsikan oleh Hassanzadeh *et al.* (2016), dengan modifikasi. Satu ose penuh koloni bakteri ditransfer ke dalam 500 μL *buffer* TE, kemudian dihomogenkan. Suspensi sel bakteri diambil sebanyak 200 μL , selanjutnya dipanaskan pada suhu 95 °C selama 25–30 menit. Suspensi sel bakteri yang telah dipanaskan disentrifugasi dengan kecepatan 13000 rpm selama 15 menit, kemudian supernatant dibuang. Langkah selanjutnya ditambahkan 200 μL *nuclease free water*, kemudian dihomogenkan.

Deteksi Gen *blaZ*

Isolat *S. aureus* yang resistan terhadap antibiotik penisilin G sebanyak

18 isolat digunakan untuk deteksi gen penyandi resistansi antibiotik yaitu gen *blaZ* menggunakan metode *polymerase chain reaction* (PCR) konvensional. Metode PCR konvensional menggunakan KAPA2G Fast Ready Mix PCR Kit (KAPA Biosystem, Cape Town, South Africa) sesuai prosedur manufaktur. Gen *blaZ* diamplifikasi sesuai primer target (Tabel 1). Gen 16S rRNA digunakan sebagai penanda gen *housekeeping*. Volume total reaksi PCR sebanyak 20 μL terdiri atas 2,5 μL *template*, 0,5 μL *primer reverse* (10 μM), 0,5 μL *primer forward* (10 μM), 12,5 μL KAPA2G Fast Ready Mix PCR Kit (KAPA Biosystem, Cape Town, South Africa) dan ditambahkan ddH₂O hingga 20 μL . Proses PCR dilakukan dengan Thermal Cycler T100TM (Bio-Rad) diawali dengan predenaturasi pada suhu 95 °C selama 5 menit. Tahap amplifikasi DNA dengan 35 siklus dengan denaturasi 95 °C selama 15 detik, *annealing* 55 °C selama 15 detik, dan ekstensi 72 °C selama 30 detik dan final ekstensi 72 °C selama 5 menit. Visualisasi hasil PCR dilakukan dengan elektroforesis pada 1% *gel* agarosa dalam Tris-Acetate-EDTA (TAE) *buffer* (1 \times) dan pewarnaan menggunakan 1 μL *FloroSafe DNA Stain* (1st BASE). *Ladder* DNA yang digunakan adalah 50 bp sebagai ukuran standar.

Analisis Data

Hasil deteksi gen penyandi resistansi antibiotik (*blaZ*) ditampilkan dalam bentuk tabel dan gambar kemudian dianalisis secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penggunaan antibiotik secara tidak tepat merupakan pendorong utama resistansi antibiotik. Kejadian resistansi terhadap antibiotik penisilin G pada hewan dapat dikaitkan dengan meluasnya penggunaan antibiotik penisilin G untuk mengobati mastitis pada sapi perah (Wilm *et al.*,

2021). Kejadian resistansi antibiotik pada manusia bisa diakibatkan karena penggunaan antibiotik secara tidak tepat, penyalahgunaan antibiotik, kontaminasi bakteri resistan dari hewan dan lingkungan (Vikesland *et al.*, 2019; Iskandar *et al.*, 2020).

Deteksi gen penyandi resistansi dilakukan terhadap isolat yang termasuk dalam kelompok resistan terhadap antibiotik penisilin G. Gen 16S rRNA digunakan sebagai gen *housekeeping* (gen kontrol). Hasil amplifikasi gen *blaZ* menunjukkan seluruh isolat teramplifikasi sesuai dengan target gen (Gambar 1). Hasil penelitian menunjukkan seluruh isolat *S. aureus* (18 isolat) yang resistan terhadap antibiotik penisilin G terdeteksi keberadaan gen *blaZ* (Tabel 2). Gen *blaZ* berkorelasi positif dengan resistansi antibiotik penisilin G. Penelitian yang dilakukan oleh Aziz *et al.* (2016) menunjukkan gen *blaZ* sebesar 85,7% pada isolat *S. aureus* asal susu sapi perah di Yogyakarta, sedangkan di negara Jepang isolat *S. aureus* yang berasal dari manusia menunjukkan gen *blaZ* sebesar 1% (Takayama *et al.*, 2018). Achek *et al.* (2018) melaporkan keberadaan gen *blaZ* pada isolat *S. aureus* asal pangan sebesar 45,5% dan isolat klinis *S. aureus* asal manusia sebesar 48,7%.

Gen *blaZ* juga telah diidentifikasi sebagai penyebab resistansi penisilin di antara *coagulase-negative Staphylococcus* (CoNS) dan *Staphylococcus hyicus* (Lucas *et al.*, 2021; Zuniga *et al.*, 2020). Hal ini menunjukkan bahwa gen *blaZ* adalah mekanisme utama resistansi penisilin pada *Staphylococcus*. Transfer gen resistansi antara CoNS dan *S. aureus* telah dilaporkan (Forbes dan Schaberg, 1983; Udo *et al.*, 1997). Hal ini menunjukkan bahwa CoNS dapat bertindak sebagai reservoir gen resistansi untuk *S. aureus*. Ada kemungkinan bahwa spesies *Staphylococcus* yang berbeda yang ada di lingkungan mikro yang sama, misalnya pada kulit sapi perah, dapat bertukar gen *blaZ*, jika faktor bakteri yang sesuai terpenuhi.

Gen *blaZ* merupakan gen dengan produk 846-bp yang dikendalikan oleh gen *blaR1* dan *blaI*. Setelah terpapar β -laktam, *blaR1* mengalami pembelahan autokatalitik, mendorong pembelahan *blaI* dan mengarah ke transkripsi *blaZ* (Takayama *et al.*, 2018). Kehadiran gen *blaZ* pada isolat *S. aureus* asal hewan, manusia, dan *dangke* menjadi perhatian penting karena menyebabkan bakteri memiliki sifat resistan. Hasil penelitian menunjukkan satu lokasi peternakan (Q) menunjukkan peternak (kode sampel H1) dan ternak sapi perah (kode sampel S30 dan S31) mengalami resistansi terhadap jenis antibiotik yang sama yaitu penisilin G dan terdeteksi keberadaan gen *blaZ*. Menurut Graham *et al.* (2019) gen resistan dapat menyebar di antara hewan, peternakan, lingkungan, pertanian, serta komunitas manusia dan rumah tangga. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa bakteri resistan dapat ditransfer antar hewan dan manusia (Wegener *et al.*, 1999; Marshall dan Levy, 2011; Frosini *et al.*, 2020; Iramiot *et al.*, 2020).

Salah satu mekanisme terpenting dari penyebaran resistansi antibiotik adalah melalui transfer gen horizontal (*horizontal gene transfer*, HGT). Transfer gen horizontal merupakan proses *deoxyribonucleic acid* (DNA) beruntai tunggal atau beruntai ganda ditransfer dari satu sel ke sel lainnya. Pertukaran material genetik terjadi melalui proses konjugasi, transduksi dan transformasi. Konjugasi adalah proses transfer DNA yang memerlukan kontak antar sel. Konjugasi telah diakui sebagai proses yang paling penting untuk penyebaran gen resistansi antibiotik yang terkait dengan sejumlah kelas antibiotik yang berbeda. Transduksi merupakan proses transfer DNA yang dimediasi fag dari sel donor ke sel penerima. Transformasi terjadi melalui segmen DNA dari bakteri resistan yang ada saat lisis bakteri resistan. Proses transformasi tidak memerlukan kontak antar sel (Sun, 2018; Liu *et al.*, 2022).

Tabel 1. Primer gen *blaZ* dan *16S rRNA*

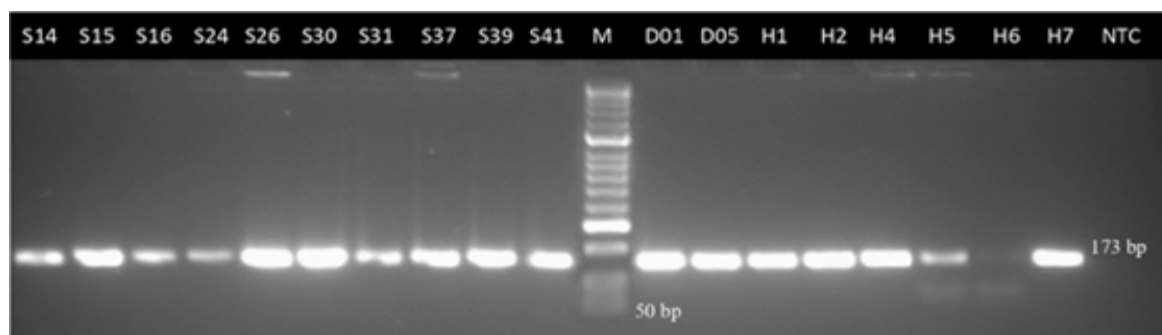
Target gen	Nama Primer	Urutan Nukleotida (5'-3')	Produk (bp)
<i>16S rRNA</i> ^a	Bac-F1	ACAGTTTGATCMTGGCTCAG	1500
	Uni-B1	GGTTACSTTGTTACGACTT	
<i>blaZ</i> ^b	blaZ-F	ACTTCAACACCTGCTGCTTTC	173
	blaZ-R	TGACCACTTTTATCAGCAACC	

Sumber : ^aKepel dan Fatimawali 2015; ^bXu *et al.*, 2015

Tabel 2. Distribusi gen *blaZ* dan *16S rRNA*

No	Kode	16S rRNA	Resistensi Antibiotik	Gen <i>blaZ</i>
Isolat asal hewan				
1	S14	+	Penisilin G	+
2	S15	+	Penisilin G	+
3	S16	+	Penisilin G	+
4	S24	+	Penisilin G	+
5	S26	+	Penisilin G	+
6	S30	+	Penisilin G	+
7	S31	+	Penisilin G	+
8	S37	+	Penisilin G	+
9	S39	+	Penisilin G	+
10	S41	+	Penisilin G	+
Jumlah positif		10/10		10/10
(%)		100%		100%
Isolat asal manusia				
1	H1	+	Penisilin G	+
2	H2	+	Penisilin G	+
3	H4	+	Penisilin G	+
4	H5	+	Penisilin G	+
5	H6	+	Penisilin G	+
6	H7	+	Penisilin G	+
Jumlah positif		6/6		6/6
(%)		100%		100%
Isolat asal dangke				
1	D01	+	Penisilin G	+
2	D05	+	Penisilin G	+
Jumlah positif		2/2		2/2
(%)		100%		100%

Keterangan: + : positif; - : negatif



Gambar 1. Hasil amplifikasi gen *blaZ* (173 bp). M: Marker 50 bp; NTC: *nontemplate control*; Kode sampel: Hewan (S14, S15, S16, S24, S26, S30, S31, S37, S39, S41), Dangke (D01, D05), Manusia (H1, H2, H4, H5, H6, H7).

SIMPULAN

Gen *blaZ* terdeteksi keberadaannya pada seluruh isolat *S. aureus* yang resistan terhadap penisilin G asal peternakan sapi perah di Provinsi Sulawesi Selatan. Gen *blaZ* yang terdapat pada Isolat asal manusia, hewan, dan *dangke* berpotensi menyebar antar isolat dan berpotensi menimbulkan gangguan kesehatan manusia.

SARAN

Penelitian ini perlu dilanjutkan untuk melihat karakteristik gen *blaZ* pada Isolat asal hewan, manusia, dan produk *dangke*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didanai oleh Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi dengan nomor kontrak 3646/IT3.L1/PT.01.03/P/B/2022. Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Gubernur Provinsi Sulawesi Selatan, Bupati Kabupaten Enrekang, dan Kepala Dinas peternakan dan Perikanan Kabupaten Enrekang untuk fasilitas selama penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Achek R, Hotzel H, Cantekin Z, Nabi I, Hamdi TM, Neubauer H, El-Adawy H. 2018. Emerging of antimicrobial resistance in staphylococci Isolated from clinical and food samples in Algeria. *BMC Res Notes* 11(1): 1-7. doi: 10.1186/s13104-018-3762-2.
- Andrzejczuk S, Cygan M, Dłuski D, Stępień-Pyśniak D, Kosikowska U. 2023. *Staphylococcal* Resistance Patterns, *blaZ* and *SCCmec* Cassette Genes in the Nasopharyngeal Microbiota of Pregnant Women. *Int J Mol Sci* 24(9): 7980. doi: 10.3390/ijms24097980.
- Aslam B, Khurshid M, Arshad MI, Muzammil S, Rasool M, Yasmeen N, Shah T, Chaudhry TH, Rasool MH, Shahid A, Xueshan X, Baloch Z. 2021. Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook. *Front Cell Infect Microbiol* 11: 1-20. doi:10.3389/fcimb.2021.771510.
- Aziz F, Lestari FB, Nuraidah S, Purwati E, Salasia SIO. 2016. Deteksi gen penyandi sifat resistansi metisilin, penisilin, dan tetrasiklin pada Isolat *Staphylococcus aureus* asal susu mastitis subklinis sapi perah. *Jurnal Sains Veteriner* 34(1): 60-69.
- Bengtsson B, Greko C. 2014. Antibiotic resistance-consequences for animal health, welfare, and food production. *Ups J Med Sci* 119(2): 96-102. doi:10.3109/03009734.2014.901445.
- Chairani RM. 2017. Profil resistansi *Staphylococcus aureus* asal susu sapi dari wilayah Bogor terhadap antibiotik. <https://repository.ipb.ac.id/bitstream/handle/123456789/89082/B17crm.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [15 April 2022].
- Chique C, Cullinan J, Hooban B, Morris D. 2019. Mapping and Analysing Potential Sources and Transmission Routes of Antimicrobial Resistant Organisms in the Environment using Geographic Information Systems-An Exploratory Study. *Antibiotics (Basel)* 8(1): 1-16. doi:10.3390/antibiotics8010016.
- [CLSI] Clinical and Laboratory Standards Institute. 2018. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 28th Edition. Wayne: Clinical and laboratory Standards Institute.
- Dadgostar P. 2019. Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infect Drug Resist* 12: 3903-3910. doi:10.2147/IDR.S234610.

- Effendi MH, Harijani N. 2017. Cases of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from raw milk in east java Indonesia. *Global Vet* 19(1): 500-503. doi:10.5829/idosi.gv.2017.500.503.
- Eliopoulos GM, Cosgrove SE, Carmeli Y. 2003. The Impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes. *Clin Infect Dis* 36(11): 1433-1437. doi:10.1086/375081.
- Forbes BA, Schaberg DR. 1983. Transfer of resistance plasmids from *Staphylococcus epidermidis* to *Staphylococcus aureus*: evidence for conjugative exchange of resistance. *J Bacteriol* 153(2): 627-34. doi: 10.1128/jb.153.2.627-634.1983.
- Foster TJ. 2017. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiol Rev* 41(3): 430-449. doi: 10.1093/femsre/fux007.
- Frosini SM, Bond R, McCarthy AJ, Feudi C, Schwarz S, Lindsay JA, Loeffler A. 2020. Genes on the move: *In vitro* transduction of antimicrobial resistance genes between human and canine Staphylococcal pathogens. *Microorganisms* 8: 1-12. doi:10.3390/microorganisms8122031.
- Graham DW, Bergeron G, Bourassa MW, Dickson J, Gomes F, Howe A, Kahn LH, Morley PS, Scott HM, Simjee S, Singer RS, Smith TC, Storrs C, Wittum TE. 2019. Complexities in understanding antimicrobial resistance across domesticated animal, human, and environmental systems. *Ann N Y Acad Sci* 1441(1): 17-30. doi: 10.1111/nyas.14036.
- Hamid F, Kotto FR, Prasetia PW. 2020. Karakteristik pengguna antibiotik tanpa dokter di kalangan guru Kecamatan Labakkang, Kabupaten Pangkajene dan Kepulauan. *Alami Journal* 4(2): 18-31.
- Iramiot JS, Kajumbula H, Bazira J, Kansime C, Asiimwe BB. 2020. Antimicrobial resistance at the human–animal interface in the Pastoralist Communities of Kasese District, South Western Uganda. *Sci Rep* 10: 1-15. doi:10.1038/s41598-020-70517-w.
- Iskandar K, Molinier L, Hallit S, Sartelli M, Catena F, Coccolini F, Hardcastle TC, Roques C, Salameh P. 2020. Drivers of antibiotic resistance transmission in low and middle income countries from a “One Health” perspective-A Review. *Antibiotics* 9(7): 1-23. doi:10.3390/antibiotics9070372.
- Juwita S, Indrawati A, Damajanti R, Safika, Mayasari NLPI. 2022. Multiple antibiotic resistance and virulence factors of *Staphylococcus aureus* strains Isolated from dairy farms in South Sulawesi Indonesia. *Biodiversitas* 23(2): 1015-1022. doi:10.13057/biodiv/d230244.
- Liu G, Thomsen LE, Olsen JE. 2022. Antimicrobial-induced horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: a mini-review. *J Antimicrob Chemother* 77(3): 556-567. doi:10.1093/jac/dkab450.
- Lowy FD. 2003. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 111(9): 1265-1273. doi:10.1172/JCI18535.
- Lucas AP, Silva EC da, Farias ARB, de, Albuquerque MPB de, Lopes LFV, Barbosa SBP, Batista AMV, Mendonca M, Pinheiro RR, Boechat JUD, Silva ER da. 2021. β -lactam resistance in coagulase-negative *Staphylococcus* Isolated from subclinical goat mastitis. *Pesquisa Agropecuaria Brasileira* 56: 1-7. doi:10.1590/S1678-3921.pab2021.v56.02173.

- Karuniawati A, Saharman YR, Lestari DC. 2013. Detection of carbapenemase encoding genes in Enterobacteriace, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* Isolated from patients at Intensive Care Unit Cipto Mangunkusumo Hospital in 2011. *Acta Med Indones* 45(2): 101-406.
- Kepel B, Fatimawali. 2015. Analysis of 16S rRNA gene and mercury reduction ability of mercury resistant bacteria Isolated from feces of Patient with mercury amalgam at Puskesmas Bahu in Manado. *J Kedokteran Yarsi* 23(1): 45–55.
- Kumar M, Sarma DK, Shubham S, Kumawat M, Verma V, Nina PB, Devraj JP, Kumar S, Singh B, Tiwari RR. 2021. Futuristic non-antibiotic therapies to combat antibiotic resistance: A review. *Front Microbiol* 12: 1-15. doi: 10.3389/fmicb.2021.609459.
- Majalija S, Tumwine G, Kiguli J, Bugeza J, Ssemadaali MA, Kazoora HB, Muwanguzi EN, Nantima N, Tuyiragize R. 2020. Pastoral community practices, microbial quality, and associated health risks of raw milk in the milk value chain of Nakasongola District, Uganda. *Pastoralism* 10(1): 1–11. doi:10.1186/s13570-020-0158-4.
- Malachowa N, Deleo FR. 2010. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. *Cell Mol Life Sci* 67: 3057-3071. doi:10.1007/s00018-010-0389-4.
- Marshall BM, Levy SB. 2011. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clin Microbiol Rev* 24(4): 718-733. doi:10.1128/CMR.00002-11.
- Mbindyo CM, Gitao GC, Plummer PJ, Kulohoma BW, Mulei CM, Bett R. 2021. Antimicrobial Resistance Profiles and Genes of *Staphylococci* Isolated from Mastitic Cow's Milk in Kenya. *Antibiotics* (Basel) 10(7): 772. doi: 10.3390/antibiotics10070772.
- McEwen SA, Collignon PJ. 2018. Antimicrobial resistance: a one health perspective. *Microbiol Spectr* 6(2): 1-26. doi:10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017.
- Munita JM, Arias CA. 2016. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol spectr* 4(2): 1-37. doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
- Olsen JE, Christensen H, Aarestrup FM. 2006. Diversity and evolution of *blaZ* from *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 57(3): 450-460. doi:10.1093/jac/dki492.
- Pokharel S, Shrestha P, Adhikari B. 2020. Antimicrobial use in food animals and human health: Time to implement 'one health' approach. *Antimicrob Resist Infect Control* 9(1): 1-5. doi:10.1186/s13756-020-00847-x.
- Severin JA, Lestari ES, Kuntaman K, Melles DC, Pastink M, Peeters JK, Snijders SV, Hadi U, Duerink DO, van Belkum A, *et al.* 2008. Unusually high prevalence of panton-valentine leukocidin genes among methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* strains carried in the Indonesian population. *J Clin Microbiol* 46(6): 1989-1895. doi: 10.1128/JCM.01173-07.
- Soewignjo S, Gessner BD, Sutanto A, Steinhoff M, Prijanto M, Nelson C, Widjaya A, Arjoso S. 2001. *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage prevalence, serotype distribution, and resistance patterns among children on Lombok Island, Indonesia. *Clin Infect Dis* 32(7): 1039-1043. doi:10.1086/319605.
- Sun D. 2018. Pull in and push out: Mechanisms of horizontal gene transfer in bacteria. *Front Microbiol* 9(2154): 1-8. doi: 10.3389/fmicb.2018.02154.

- Takayama Y, Tanaka T, Oikawa K, Fukano N, Goto M, Takahashi T. 2018. Prevalence of blaZ Gene and Performance of Phenotypic Tests to Detect Penicillinase in *Staphylococcus aureus* Isolates from Japan. *Ann Lab Med* 38(2): 155-159. doi: 10.3343/alm.2018.38.2.155.
- Tyasningsih W, Effendi MH, Budiarto B, Syahputra IR. 2019. Antibiotic resistance to *Staphylococcus aureus* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolated from dairy farms in Surabaya, Indonesia. *Indian Vet J* 96(11): 27-31.
- Udo EE, Jacob LE, Mokadas EM. 1997. Conjugative transfer of high-level mupirocin resistance from *Staphylococcus haemolyticus* to other staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 41(3): 693-695. doi:10.1128/AAC.41.3.693.
- Vikesland P, Garner E, Gupta S, Kang S, Maile-Moskowitz A, Zhu N. 2019. Differential drivers of antimicrobial resistance across the world. *Acc Chem Res*. 52(4): 916-924. doi:10.1021/acs.accounts.8b00643.
- Wegener HC, Aarestrup FM, Gerner-Smidt P, Bager F. 1999. Transfer of antibiotic resistant bacteria from animals to man. *Acta Vet Scand Suppl* 92: 51-57.
- Wilm J, Svennesen L, Eriksen EO, Halasa T, Kromker V. 2021. Veterinary treatment approach and antibiotic usage for clinical mastitis in Danish dairy herds. *Antibiotic (Basel)* 10(2): 189. doi:10.3390/antibiotics10020189.
- Xu J, Tan X, Zhang X, Xia X, Sun H. 2015. The diversities of staphylococcal species, virulence and antibiotic resistance genes in the subclinical mastitis milk from a single Chinese cow herd. *Microb Pathog* 88: 29-38. doi: 10.1016/j.micpath.2015.08.004.
- Zuniga E, Benites NR, Hora AS da, Mello PL, Laes MA, Oliveira LAR de, Brandao PE, Silva SO de Souza, Taniwaki SA, Melville PA. 2020. Expression of gene encoding resistance in *Staphylococcus spp* Isolated from bovine subclinical mastitis in Brazil. *J Infect Dev Ctries* 14(7): 772-780. doi:10.3855/jidc.12611.