

Mekanisme Resistensi Antibiotik pada *Lactobacillus* dan Potensinya untuk Mengatasi Salmonellosis pada Ayam Broiler

(Antibiotics Resistant Mechanisms in *Lactobacillus* and Its Potential to Overcome Salmonellosis on Broiler Chicken)

Salsabilla Fasya Khoerunnisa¹, Roostita Lobo Balia^{1,2*}, Gita Widya Pradini³

¹Mahasiswa Sarjana Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

²Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

³Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Divisi Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jalan Raya Bandung – Sumedang Km 21, Hegarmanah, Jatinangor, Sumedang, Jawa Barat, Indonesia 45363

*Penulis untuk korespondensi: roostita@gmail.com

Diterima 14 Januari 2022, Disetujui 14 Mei 2022

ABSTRAK

Ayam broiler harus dipastikan terhindar dari penyakit zoonosis, salah satunya Salmonellosis. Resistensi *Salmonella* sp. terhadap berbagai antibiotik menjadi salah satu alasan dalam penggunaan probiotik sebagai pilihan alternatif untuk mengatasi Salmonellosis. *Lactobacillus* sp. umum digunakan sebagai probiotik untuk menanggulangi Salmonellosis pada ayam broiler. *Lactobacillus* sp. dapat menerima agen resisten terhadap antibiotik, baik dari lingkungan maupun di saluran pencernaan ayam. *Lactobacillus* sp. dapat menjadi reservoir dalam penyebaran agen resisten antibiotik. Berdasarkan hasil studi literatur, *Lactobacillus* sp. mampu melakukan CE (*competitive exclusion*) sehingga dapat mengurangi populasi bakteri patogen. *Lactobacillus* sp. yang diambil dari biakan, saluran pencernaan, feses, daging serta sumber air di sekitar peternakan dan rumah potong unggas memiliki sifat resisten terhadap antibiotik vankomisin, kloramfenikol, tetrasiklin dan eritromisin. *Lactobacillus* sp. bertindak sebagai pendonor maupun penerima gen resisten terhadap antibiotik kloramfenikol, tetrasiklin dan eritromisin yang disebarkan secara horizontal melalui konjugasi plasmid dan transposon. *Lactobacillus* sp. yang teridentifikasi resisten terhadap antibiotik vankomisin memiliki potensi transfer gen resisten yang rendah dikarenakan sifat resisten terhadap vankomisin merupakan resistensi instrinsik sehingga secara tidak langsung sifat tersebut sangat kecil kemungkinannya dapat disebarkan secara horizontal kepada mikroorganisme lainnya.

Kata kunci: resistensi antibiotik, *Lactobacillus*, *Salmonella*, broiler

ABSTRACT

Broiler chicken has to be prevented from zoonosis diseases, one of them is salmonellosis. *Salmonella* sp. which resistance to various antibiotics, is one of the reasons for the use of probiotics as an alternative therapy for salmonellosis. *Lactobacillus* sp. commonly used as a probiotic for salmonellosis in broiler chicken. *Lactobacillus* sp. can receive antibiotic resistance agents both from the environment or within the chicken's gastrointestinal tract. *Lactobacillus* sp. can be a reservoir in the spread of antibiotic resistance agents. Based on this study literature, *Lactobacillus* sp. is able to perform CE (*competitive exclusion*), which reduces the pathogenic bacteria population. *Lactobacillus* sp. taken from isolates of chicken feed, digestive tract, feces, meat and water sources surrounding the farm and poultry are resistant to antibiotic vancomycin, chloramphenicol, tetracycline and erythromycin. *Lactobacillus* sp. may act as both a donor and recipient of genes resistance to antibiotic chloramphenicol, tetracycline and erythromycin that spread horizontally through plasmid and transposon conjugations. *Lactobacillus* sp. which resistant to vancomycin have a low gene transfer potential because of the intrinsic resistant of the bacteria to vancomycin. Therefore, has a rare possibility to transfer vancomycin resistance gene horizontally to the other microorganisms.

Keywords: antibiotic resistance, *Lactobacillus*, *Salmonella*, broilers

PENDAHULUAN

Ayam broiler memegang peranan yang penting dalam memenuhi kebutuhan daging nasional. Pada tahun 2019, konsumsi daging ayam di Indonesia meningkat sebesar 1,87% (Kementerian Pertanian, 2020). Berdasarkan data dari hasil survei, konsumsi ayam broiler di Indonesia dari rentang waktu tahun 2010–2019 cenderung mengalami peningkatan sebesar 5,64% pertahunnya (Survei Sosial Ekonomi Nasional (SUSENAS), 2020).

Sebelum dipasarkan, ayam broiler harus diperhatikan kesehatannya agar terhindar dari penyakit zoonosis. Salmonellosis merupakan salah satu penyakit zoonosis yang disebabkan oleh bakteri patogen *Salmonella* sp. Infeksi *Salmonella* sp. pada manusia menimbulkan masalah pencernaan *gastroenteritis*, berdasarkan hal tersebut produk pangan tidak diperbolehkan untuk terkontaminasi *Salmonella* sp. (Syarifah & Novarieta, 2020).

Antibiotik pada peternakan ayam broiler selain digunakan untuk mencegah dan menyembuhkan penyakit infeksi, digunakan juga sebagai *growth promoter* dalam bentuk *feed additive*. Akan tetapi, berdasarkan Undang-Undang No. 41 Tahun 2017 didukung oleh Peraturan Menteri Pertanian No. 14 Tahun 2017, tentang klasifikasi obat hewan, pemakaian *antibiotic growth promoter* (AGP) sudah dilarang karena dapat menyebabkan resistensi antibiotik.

Resistensi antibiotik merupakan suatu mekanisme adaptasi yang normal akibat adanya paparan antibiotik yang menyebabkan suatu bakteri kebal terhadap satu atau lebih antibiotik (Holmes et al., 2016). Resistensi antibiotik pada ayam broiler terjadi karena adanya penggunaan antibiotik yang berlebihan dan tidak teratur akibat kurang memadainya pengetahuan peternak (Obeng et al., 2011). Data bisa dirangkum bahwa kasus resistensi antibiotik terhadap *Salmonella* sp. di ayam broiler terjadi pada jenis antibiotik golongan aminoglikosida, penisillin, sefalosporin, tetrasiklin, oksitetrasiklin, asam nalidiksik, enrofloksasin, kloramfenikol dan sulfonamid (Azizah et al., 2020; Cosby et al., 2015).

Probiotik dapat menjadi pilihan alternatif dalam mencegah penyakit infeksi *Salmonella* sp. Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang apabila dikonsumsi dalam jumlah yang dibutuhkan dapat memberikan efek yang baik bagi kesehatan (Hill et al., 2014). *Lactobacillus* sp. merupakan bakteri asam laktat yang umum digunakan sebagai probiotik. Pada peternakan ayam broiler, *Lactobacillus* sp. sebagai probiotik digunakan untuk meningkatkan produktivitas serta mengontrol populasi bakteri patogen. *Lactobacillus* sp. bekerja dengan cara mencegah kolonisasi dari bakteri patogen pada epitel

usus halus sehingga villi usus dapat menyerap protein pakan dengan lebih baik (Cholis et al., 2018). Infeksi *Salmonella* sp. pada ayam broiler *day old chicks* (DOC) yang dipelihara dan diberi perawatan menggunakan *Lactobacillus* sp. selama 35 hari dapat disembuhkan (Izzuddyn et al., 2018).

Gen resisten bakteri terhadap antibiotik telah ditemukan di berbagai sumber. Menurut Ammor et al. (2007), penyebaran gen resisten antibiotik dapat terjadi antara bakteri probiotik, komensal maupun patogen di saluran pencernaan dan dapat menjadi masalah yang mengkhawatirkan. Bakteri asam laktat yang digunakan sebagai probiotik dapat berinteraksi dengan bakteri komensal maupun patogen dalam saluran pencernaan dan berpotensi untuk menerima ataupun menyebarkan agen resisten melalui transfer gen secara horizontal (Reenen & Dicks, 2011). Transfer gen resisten secara horizontal pada bakteri asam laktat umumnya terjadi secara konjugasi plasmid dan transposon (Madden, 2009). Proses transfer gen horizontal tersebut dapat terjadi di lingkungan peternakan ataupun saluran pencernaan ayam. *Lactobacillus* sp. pada sistem pencernaan ayam memiliki kumpulan gen resisten yang kemungkinan dapat disebarkan (Cauwerts et al., 2006). *Lactobacillus acidophilus* yang diisolasi dari feses ayam broiler diketahui resisten terhadap antibiotik asam nalidiksik, gentamisin, siprofloksasin, sulfametoksazol, kanamisin, streptomisin dan vankomisin berdasarkan zona hambat yang dihasilkannya (Shazali et al., 2014). Menurut Sieo et al. (2005), dari beberapa isolat *Lactobacillus acidophilus* yang diambil dari sistem pencernaan ayam, isolat *Lactobacillus* sp. resisten terhadap kloramfenikol 100%, resisten eritromisin 58% dan resisten tetrasiklin 17%. *Lactobacillus* sp. yang diisolasi dari kloaka ayam broiler 78% di antaranya resisten terhadap antibiotik makrolid dan 87% di antaranya resisten terhadap linkosamid.

Menurut World Health Organization (WHO) (2017), hewan produksi dan lingkungannya merupakan salah satu reservoir perpindahan bakteri resisten antibiotik pada manusia. Mengetahui mekanisme resistensi antibiotik pada *Lactobacillus* sp. serta tempat terjadinya proses resistensi tersebut, terjadi di saluran pencernaan ayam broiler atau lingkungan. Kaitannya proses tersebut dengan mekanisme *Lactobacillus* sp., sebagai probiotik, dalam mengatasi infeksi *Salmonella* sp. pada ayam broiler menjadi salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mengatasi masalah resistensi antibiotik pada peternakan ayam broiler. Sehingga dapat diketahui faktor-faktor yang saling terkait dalam proses terjadinya resistensi antibiotik dan dapat dirumuskan upaya serta kebijakan untuk mencegah dan menanggulangi masalah resistensi antibiotik di peternakan ayam broiler dengan tepat.

BAHAN DAN METODE

Penelitian menggunakan metode studi literatur yang dilakukan dengan mengumpulkan dan mengkaji artikel-artikel ilmiah yang memiliki keterkaitan dengan mekanisme resistensi antibiotik vankomisin, kloramfenikol, tetrasiklin dan eritromisin pada *Lactobacillus* sp. sebagai probiotik dan potensinya untuk mengatasi infeksi *Salmonella* sp. pada ayam broiler. Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder yang didapat dari artikel ilmiah berupa buku dan jurnal ilmiah yang sudah dipublikasikan. Pengumpulan data dilakukan dengan mencari artikel ilmiah melalui basis data Google Scholar, Pubmed dan Science Direct dengan kata kunci berupa infeksi *Salmonella* sp. pada ayam broiler/*Salmonella* sp. infection in broilers, penggunaan probiotik *Lactobacillus* sp. untuk mengatasi infeksi *Salmonella* sp. pada ayam broiler/ use of *Lactobacillus* sp. as probiotics to treat *Salmonella* sp. infection in broilers dan mekanisme resistensi antibiotik yang terjadi pada *Lactobacillus* sp. antibiotic resistance mechanism in *Lactobacillus* sp.

Kriteria yang ditetapkan sebagai acuan dalam memilih artikel ilmiah dalam studi literatur ini di antaranya original artikel ilmiah dengan subjek penelitian ayam broiler yang diberikan probiotik *Lactobacillus* sp. yang berpotensi untuk mengatasi infeksi *Salmonella* sp.; sumber berisi informasi mengenai mekanisme resistensi antibiotik vankomisin, kloramfenikol, tetrasiklin dan eritromisin pada bakteri *Lactobacillus* sp.; artikel ilmiah merupakan penelitian primer dan sekunder; artikel ilmiah yang dibaca dalam *fulltext*; bahasa yang digunakan dalam literatur ilmiah berupa Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris; artikel ilmiah dengan rantang waktu publikasi tahun 2011–2021 dan artikel ilmiah sesuai topik penelitian. Artikel ilmiah kemudian dianalisis dilakukan sintesis, diringkas dan dibandingkan dari hasil penelitian yang satu dengan yang lainnya.

HASIL

Bedasarkan hasil pencarian literatur (Tabel 1), *Lactobacillus* sp. resisten terhadap antibiotik vankomisin melalui mekanisme resistensi intrinsik atau natural dengan ditemukannya gen vanR, vanA, vanB dan vanX yang terletak pada kromosom, gen tersebut akan mengkode untuk melakukan produksi enzim d-alanine d-alanine ligase (Ddl) yang akan menghambat sintesis peptidoglikan yang merupakan komponen dinding sel pada bakteri gram positif (Josea et al., 2014; Shao et al., 2015; Preethi et al., 2017; Campedelli, et al., 2018). *Lactobacillus* sp. resisten terhadap antibiotik kloramfenikol melalui mekanisme resistensi dapatan atau sekunder dengan ditemukannya gen *cat* dan *CmlA* yang terletak pada plasmid dan transposon, gen tersebut akan mengkode untuk melakukan produksi enzim *chloramphenicol acetyltransferase* yang akan mengubah kloramfenikol menjadi bentuk inaktif *diacetyl chloramphenicol* (Dec et al., 2017; Campedelli et al., 2018).

Lactobacillus sp. resisten terhadap antibiotik tetrasiklin melalui mekanisme resistensi dapatan atau sekunder dengan ditemukannya gen tet (M), tet (S), tet (Q) dan tet (W) sebagai *ribosomal protection protein*; juga tet (L) dan tet (P) yang berperan dalam *efflux pump* yang terletak pada plasmid dan transposon (Souza et al., 2012; Dec et al., 2017; Campedelli et al., 2018). *Lactobacillus* sp. resisten terhadap antibiotik eritromisin melalui mekanisme resistensi dapatan atau sekunder dengan ditemukannya gen *erm* (b) dan *erm* (c) yang mengkode produksi enzim metilase (Preethi et al., 2017; Dec et al., 2017). *Lactobacillus* sp. dapat bertindak sebagai donor atau penerima gen resisten terhadap antibiotik kloramfenikol, tetrasiklin atau eritromisin. Dalam menyebarkan atau menerima gen resisten antibiotik, *Lactobacillus* sp. melakukannya melalui konjugasi plasmid atau transposon (Campedelli et al., 2018).

Tabel 1 Mekanisme resistensi *Lactobacillus* sp. terhadap antibiotik vankomisin, kloramfenikol, tetrasiklin dan eritromisin

Bakteri	Antibiotik yang resisten	Gen resisten	Mekanisme resistensi	Pustaka
<i>Lactobacillus</i> sp.	Vankomisin	Van ^R , vanA, vanB dan vanX	Menghambat sintesis peptidoglikan.	Souza et al. (2012); Gueimonde et al. 2013; Josea et al. 2014; Shao et al. (2015); Preethi et al. (2017); Campedelli et al. (2018); Devika et al. (2019); Li et al. (2020)

Tabel 1 Mekanisme resistensi *Lactobacillus* sp. terhadap antibiotik vankomisin, kloramfenikol, tetrasiklin dan eritromisin (Lanjutan)

Bakteri	Antibiotik yang resisten	Gen resisten	Mekanisme resistensi	Pustaka
<i>Lactobacillus</i> sp.	Kloramfenikol	gen <i>cat</i> dan <i>CmlA</i>	Mengubah kloramfenikol menjadi bentuk inaktif <i>diacetyl chloramphenicol</i> .	Souza et al. (2012); Shao et al. (2015); Dec et al. (2017); Campedelli et al. (2018)
<i>Lactobacillus</i> sp.	Tetrasiklin	tet (M), tet (S), tet (Q), tet (W), tet (L) dan tet (P)	Melakukan <i>ribosomal protection</i> dan <i>efflux pumps</i> .	Souza et al. (2012); Dec et al. (2017); Preethi et al. (2017); Campedelli et al. (2018)
<i>Lactobacillus</i> sp.	Eritromisin	<i>erm</i> (b) dan <i>erm</i> (c)	Membuat afinitas eritromisin.	Belkacem & Mebrouk (2011); Souza et al. (2012); Dec et al. (2017); Preethi et al. (2017); Campedelli et al. (2018)

Tabel 2 Hasil pemberian probiotik *Lactobacillus* sp. terhadap infeksi *Salmonella* sp.

Probiotik	Sumber	Hasil	Pustaka
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus fermentatum</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , dan <i>Lactobacillus salivarius</i> .	Biakan	Mampu menghambat pertumbuhan dan mengurangi populasi <i>Salmonella enteritidis</i> pada ayam broiler berumur 1 minggu.	Filho et al., 2015
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus fermentatum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , dan <i>Enterococcus faecium</i> .	Formula probiotik	Mampu menghambat pertumbuhan dan mengurangi populasi <i>Salmonella typhimurium</i> pada ayam broiler berumur 3 dan 6 hari.	Chen et al., 2012
<i>Lactobacillus jensenii</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus fermentatum</i> , dan <i>Lactobacillus casei</i> .	Biakan	Mampu menghambat pertumbuhan dan mengurangi populasi <i>Salmonella typhimurium</i> pada ayam broiler berumur 3 dan 6 hari.	Chen et al., 2012
genus <i>Lactobacillus</i>	Produk FloraMax	Mampu menghambat pertumbuhan dan mengurangi populasi <i>Salmonella enterica</i> serovar Heidelberg pada ayam broiler berumur 1 dan 2 hari.	Menconi et al., 2011
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	Biakan	Mampu menghambat pertumbuhan dan mengurangi populasi <i>Salmonella sofia</i> pada ayam broiler berumur 14 dan 35 hari.	Olnood et al., 2015
<i>Lactobacillus casei</i>	Biakan	Mampu menghambat pertumbuhan dan mengurangi populasi <i>Salmonella typhimurium</i> pada ayam broiler berumur 4 hari.	Sharkawi et al., 2020
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Intestin ayam	Mampu menghambat pertumbuhan dan mengurangi populasi <i>Salmonella enteritidis</i> pada ayam broiler berumur 35 hari.	Nakphaichit et al., 2018

Tabel 2 Hasil pemberian probiotik *Lactobacillus* sp. terhadap infeksi *Salmonella* sp. (Lanjutan)

Probiotik	Sumber	Hasil	Pustaka
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Biakan	Mampu menghambat pertumbuhan dan mengurangi populasi <i>Salmonella enteritidis</i> dan <i>Salmonella typhimurium</i> pada ayam broiler berumur 1 dan 14 hari. Serta menghambat pertumbuhan <i>Salmonella enteritidis</i> dan <i>Salmonella typhimurium</i> secara <i>in vitro</i> .	Fossi et al., 2017
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , dan <i>Lactobacillus paracasei</i> .	Ileum ayam dan fermentasi kubis.	Mampu menghambat pertumbuhan <i>Salmonella</i> sp. secara <i>in vitro</i> .	Kowalska et al., 2020
<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus fermentatum</i> , dan <i>Lactobacillus rhamnosus</i> .	Produk	Mampu menghambat pertumbuhan dan mengurangi populasi <i>Salmonella typhimurium</i> pada ayam broiler berumur 10 hari.	Ashayerizadeh et al., 2016
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	-	Mampu menghambat pertumbuhan <i>Salmonella pullorum</i> secara <i>in vitro</i> .	Ningrumsari dan Budiasih, 2016

Lactobacillus sp. mampu menanggulangi infeksi *Salmonella* sp. pada ayam broiler (Tabel 2). Mekanisme *Lactobacillus* sp. dalam menanggulangi infeksi *Salmonella* sp. dibagi menjadi 3 cara yaitu memproduksi asam laktat dan *short-chain fatty acid* (SCFA), berperan sebagai imunomodulator saat berinteraksi dengan sistem kekebalan tubuh dan bertindak sebagai *physical barrier* dengan melakukan kolonisasi (Menconi et al., 2011; Chen et al., 2012; Filho et al., 2015; Olnood et al., 2015; Ashayerizadeh et al., 2016; Nakphaichit et al., 2018; Kowalska et al., 2020).

PEMBAHASAN

Resistensi antibiotik pada bakteri merupakan kemampuan bakteri dalam melawan efek dari satu atau lebih antibiotik, yang mana sebelumnya bakteri sensitif terhadap antibiotik tersebut. Menurut Ammor et al. (2007) dalam Patel et al. (2012), kejadian resistensi antibiotik dikatakan sebagai *shadow epidemic*. Hal tersebut dikarenakan kejadian resistensi antibiotik menimbulkan konsekuensi berupa meningkatnya morbiditas dan mortalitas, serta meningkatkan durasi dan biaya dari proses penyembuhan akibat penyakit infeksi (Wise 2008 dalam Patel et al., 2012).

Lactobacillus sp. dapat bertindak sebagai *reservoir* perpindahan gen resisten antibiotik dengan potensial risiko untuk mentransfer gen ini kepada bakteri patogen di dalam saluran pencernaan. Saluran pencernaan dapat bertindak sebagai *reservoir*

perpindahan gen resisten antibiotik, dikarenakan populasi mikroorganisme pada lingkungan tersebut sangat padat, baik mikroorganisme yang resisten maupun non resisten sehingga memfasilitasi pertukaran gen resisten antara mikroorganisme di dalamnya (Josea et al., 2014; Dec et al., 2017; Preethi et al., 2017; Roberts et al., 2021).

Dalam prosesnya menjadi resisten terhadap antibiotik, *Lactobacillus* sp. dapat melakukan mekanisme secara intrinsik atau natural maupun dapatan atau sekunder dimana *Lactobacillus* sp. melakukan mutasi atau menerima gen resisten dari mikroorganisme lain. Secara intrinsik atau natural, *Lactobacillus* sp. sudah memiliki gen resisten dalam kromosomnya dimana gen tersebut dapat diturunkan kepada keturunannya (Kapse et al., 2019 dalam Li et al., 2020). Sementara, gen resisten dapatan memungkinkan *Lactobacillus* sp. untuk melakukan beberapa hal, yang pertama mengkode enzim yang dapat menghancurkan agen antibiotik sebelum dapat memberikan efek. Kedua, melakukan *efflux pumps* sehingga mengeluarkan agen antibiotik dari sel sebelum dapat mencapai situs target dan mengerahkan efeknya. Ketiga, melakukan *metabolic pathway* yang membuat dinding sel *Lactobacillus* sp. tidak lagi memiliki tempat untuk pengikatan agen antibiotik atau membatasi agen antibiotik masuk ke dalam target intraseluler melalui regulasi gen porin (Tenover 2006 dalam Belkacem dan Mebrouk 2011; Dec et al., 2017; Devika et al., 2019). Penyebaran gen

resisten terhadap antibiotik dapat dilakukan secara vertikal dan horizontal. Secara vertikal, penyebaran gen resisten antibiotik dilakukan dengan melakukan mutasi pada kromosom. Bakteri yang melakukan mutasi gen resisten antibiotik dapat bertahan terhadap 1.000 kali konsentrasi awal antibiotik. Paparan berulang terhadap antibiotik yang sama berperan dalam proses penyebaran gen resisten antibiotik secara vertikal (Roberts et al., 2021). Sementara secara horizontal, penyebaran gen resisten antibiotik dilakukan dari mikroorganisme yang telah resisten terhadap yang tidak resisten melalui *mobile genetic elements* seperti transposon, plasmid dan integron melalui proses transformasi, transduksi ataupun konjugasi (Burmeister 2015 dalam Devika et al., 2019). *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus amylophilus*, *Lactobacillus ingluviei*, dan *Lactobacillus plantarum* diketahui dapat melakukan perpindahan gen resisten secara horizontal (Preethi et al., 2017; Campedelli et al., 2019). Resistensi antibiotik pada *Lactobacillus* sp. tidak akan memberikan dampak negatif langsung kepada kesejahteraan hewan dan manusia, akan tetapi penyebarannya pada bakteri patogen dapat menimbulkan masalah yang serius (Bernardeau et al., 2008 dalam Petal et al., 2012). Bakteri patogen yang berperan penting dalam klinis dapat mendapatkan gen resistensi dari bakteri lain dan bakteri patogen tersebut akhirnya dapat menjadi reservoir dalam penyebaran gen resisten antibiotik serta menimbulkan masalah yang serius (Ellabaan et al., 2021). Gen resisten yang didapatkan secara intrinsik atau natural tidak dapat disebarkan secara horizontal, sedangkan gen resisten yang didapatkan secara dapatan atau sekunder dapat disebarkan secara horizontal (Li et al., 2020).

Vankomisin, kloramfenikol, tetrasiklin dan eritromisin merupakan antibiotik yang umum ditemukan resisten terhadap *Lactobacillus* sp. Pada penelitian Campedelli et al. (2018), diketahui sebanyak 141 dari 182 (77%) *Lactobacillus* sp. resisten terhadap antibiotik vankomisin. Berdasarkan penelitian tersebut, dideteksi enzim d-alanine d-alanine ligase (Ddl) yang terlibat dalam resistensi terhadap antibiotik vankomisin. Pada penelitian Souza et al. (2012), 22 dari 37 atau sebesar 67,6% *Lactobacillus* sp. resisten terhadap antibiotik vankomisin. Pada penelitian Shao et al. (2015), 32 *Lactobacillus* sp. yang terdiri dari 17 *Lactobacillus casei* dan 15 *Lactobacillus plantarum*, resisten terhadap antibiotik vankomisin dengan ditemukannya gen vanA, vanB dan vanX. Pada penelitian Preethi et al. (2017), 10 *Lactobacillus plantarum*, 3 *Lactobacillus salivarius* dan 1 *Lactobacillus pentosus* resisten terhadap antibiotik vankomisin dengan ditemukannya gen van^R. Vankomisin bekerja

dengan menghambat sintesis peptidoglikan yang merupakan komponen dinding sel pada bakteri gram positif (Josea et al., 2014; Jose et al., 2015 dalam Li et al., 2020). Mekanisme resistensi *Lactobacillus* sp. terhadap antibiotik vankomisin dilakukan secara intrinsik atau dapatan, dimana vankomisin melakukan kontak dengan prekursor yang berada di dinding sel *Lactobacillus* sp. dan berikatan dengan d-alanine d-alanine ligase (Ddl) sehingga mencegah polimerisasi dari prekursor peptidoglikan (Gueimonde et al., 2013; Campedelli et al., 2018). Selain d-alanine, d-lactate atau d-serine dapat menggantikan d-alanine dalam mencegah polimerisasi prekursor peptidoglikan pada dinding sel bakteri (Gueimonde et al., 2013). Umumnya, *Lactobacillus* sp. yang resisten terhadap antibiotik vankomisin tidak dapat menyebarkan gen resistennya secara horizontal (Deghorein et al., 2007 dalam Shao et al., 2015). Hal tersebut dikarenakan bakteri yang menerima gen resisten antibiotik melalui mekanisme intrinsik jarang untuk dapat menyebarkannya secara horizontal (Devika et al., 2019).

Pada penelitian Dec et al. (2017), 23% dari 88 *Lactobacillus* sp. resisten terhadap antibiotik kloramfenikol dengan 37,5% dari 88 bakteri tersebut dideteksi memiliki gen *cat* yang mengkode terproduksinya enzim *chloramphenicol acetyltransferase*. *Chloramphenicol acetyltransferase* mengubah kloramfenikol menjadi bentuk inaktif *diacetyl chloramphenicol* (Hummel et al., 2007 dalam Dec et al., 2017). Pada penelitian Campedelli et al. (2018), 49% dari 182 *Lactobacillus* sp. resisten terhadap kloramfenikol dengan *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus manihotivorans* dan *Lactobacillus perolens* memiliki tingkat prevalensi paling tinggi. Berdasarkan penelitian tersebut, *Lactobacillus* sp. yang resisten terhadap antibiotik kloramfenikol terdeteksi memiliki gen resisten *cat* dan *CmlA* yang terletak di transposon dan plasmid. Pada penelitian Souza et al. (2012), 6 dari 37 (16,2%) *Lactobacillus* sp. resisten terhadap antibiotik kloramfenikol. Pada penelitian Shao et al. (2015), 12 dari 32 *Lactobacillus* sp., resisten terhadap antibiotik kloramfenikol.

Pada penelitian Campedelli et al., (2018), 50% dari 182 *Lactobacillus* sp. resisten terhadap antibiotik tetrasiklin. Berdasarkan penelitian tersebut, *Lactobacillus* sp. yang resisten terhadap antibiotik tetrasiklin terdeteksi gen resisten tet (M), tet (S), tet (Q) dan tet (W) sebagai *ribosomal protection protein*; juga tet (L) dan tet (P) yang berperan dalam *efflux pump*. Pada penelitian Souza et al., (2012), 50% dari 37 *Lactobacillus* sp. resisten terhadap antibiotik tetrasiklin dengan terdeteksinya gen resisten tet (M) dan tet (S) sebagai *ribosomal protection protein*. Pada

penelitian Dec et al. (2017), 74% dari 88 *Lactobacillus* sp. resisten terhadap antibiotik tetrasiklin dengan terdeteksinya gen resisten tet (L) yang berperan dalam *efflux pump* juga tet (M) dan tet (W) sebagai sebagai *ribosomal protection protein*. Pada penelitian Preethi et al. (2017), 14 *Lactobacillus* sp. resisten terhadap antibiotik tetrasiklin dengan terdeteksinya gen resisten tet (L) yang berperan dalam *efflux pump* dan tet(M) sebagai sebagai *ribosomal protection protein*. Berdasarkan Campedelli et al. (2019), gen resisten tersebut ditemukan di *mobile elements* transposon dan plasmid.

Berdasarkan hasil penelitian Preethi et al. (2017), 14 *Lactobacillus* sp. resisten terhadap antibiotik eritromisin dengan terdeteksinya gen resisten *erm* (b) yang mengkode produksi enzim metilase yaitu enzim yang membuat afinitas eritromisin pada *Lactobacillus* sp. berkurang. Pada penelitian Dec et al. (2017), 42% dari 88 *Lactobacillus* sp. resisten terhadap antibiotik eritromisin dengan terdeteksinya *erm* (b) dan *erm* (c). Gen resisten *erm* (b) dan *erm* (c) tersebut ditemukan di *mobile elements* transposon dan konjugasi (Campedelli et al., 2019). Pada penelitian Belkacem & Mebrouk (2011), dari 10 *Lactobacillus* sp. semuanya resisten kecuali *Lactobacillus crispatus* dengan tingkat resisten sebesar 90%. Pada penelitian Souza et al. (2012), 13,6% dari 37 *Lactobacillus* sp. resisten terhadap eritromisin.

Resistensi terhadap antibiotik kloramfenikol, tetrasiklin dan eritromisin terjadi melalui mekanisme dapatan atau sekunder, yang berarti gen resisten terhadap antibiotik tersebut dapat disebarkan secara horizontal (Dec et al., 2017; Preethi et al., 2017; Campedelli et al., 2018). *Lactobacillus* sp. dapat bertindak sebagai donor atau penerima gen resisten terhadap antibiotik kloramfenikol, tetrasiklin atau eritromisin. Dalam menyebarkan atau menerima gen resisten antibiotik, *Lactobacillus* sp. harus memiliki *mobile genetic elements* seperti plasmid atau transposon (Souza et al., 2012; Dec et al., 2017; Preethi et al., 2017; Campedelli et al., 2019). *Mobile genetic elements* tersebut akan melakukan inisiasi dalam penyebaran gen resisten antibiotik. Inisiasi dilakukan dengan penangkapan gen resisten antibiotik dari kromosom bakteri lalu menyalurkan dan menyisipkan gen resisten antibiotik tersebut pada kromosom bakteri lainnya (Ellabaan et al., 2021). Plasmid merupakan salah satu faktor yang berperan sangat penting dalam kondisi resistensi antimikroba. Kemampuan plasmid untuk bertahan di lingkungan tergantung pada *fitness cost*. *Fitness cost* merupakan kemampuan bakteri dalam melakukan kompetisi dengan bakteri lainnya di lingkungan yang sama. *Fitness cost* dipengaruhi oleh lingkungan bakteri tersebut berada (Roberts et al., 2021).

Mobile genetic elements menyebabkan penyebaran gen resisten antibiotik dapat terjadi secara jauh yang diukur dalam habitat lingkungan, spesies dan *host*. Hal tersebut dikarenakan *mobile genetic elements* dapat mendeteksi interaksi biokimia yang dibutuhkan dalam proses penyebaran gen resisten antibiotik secara luas (Ellabaan et al., 2021). Menurut Lerminiaux & Cameron (2018), adanya *mobile genetic elements* dapat menyebabkan terjadinya penyebaran gen resisten antibiotik pada habitat yang berbeda, spesies yang berbeda dan *host* yang berbeda, akan tetapi dengan mekanisme yang sama yaitu penyebaran secara horizontal. Kemampuan *Lactobacillus* sp. dalam menyebarkan gen resisten pada mikroorganisme lain telah dibuktikan secara *in vivo* dan *in vitro* (Souza et al., 2012; Gueimonde et al., 2013). Menurut Patel et al. (2012), gen resisten antibiotik dapat disebarkan secara horizontal antar spesies dan genus mikroorganisme. Hal tersebut sesuai dengan Roberts et al. (2021) yang menyatakan bahwa gen resisten antibiotik dapat disebarkan secara horizontal pada spesies yang sama ataupun berbeda.

Berdasarkan data di atas, *Lactobacillus* sp. yang diuji kepekaannya terhadap antibiotik vankomisin, kloramfenikol, tetrasiklin dan eritromisin diambil dari isolat biakan, saluran pencernaan, feses, daging serta sumber air di sekitar peternakan dan rumah potong unggas. Penyebaran gen resisten terhadap antibiotik kloramfenikol, tetrasiklin dan eritromisin secara horizontal, dengan *Lactobacillus* sp. dapat berperan sebagai pendonor maupun penerima, dapat dilakukan di saluran pencernaan maupun lingkungan peternakan ayam broiler. Menurut Wang et al. (2019), banyaknya gen resisten antibiotik pada saluran pencernaan mencerminkan banyaknya gen resisten antibiotik pada lingkungan tinggal individu tersebut. Menurut Tripathi et al. (2017), *poultry litter* dan sumber air peternakan ayam mengandung bakteri yang resisten terhadap antibiotik, salah satunya *Lactobacillus* sp. Selain itu, *poultry litter* dan sumber air peternakan ayam juga dideteksi terdapat banyak gen resisten, salah satunya tet(M) (Hubbard et al., 2020).

Salmonella sp. merupakan bakteri patogen utama yang menyebabkan wabah *foodborne disease* di seluruh dunia (Sharkawy et al., 2020). *Salmonellosis* pada manusia dapat menyebabkan berbagai penyakit di antaranya demam, sepsis, infeksi jaringan dan *gastroenteritis*. Unggas merupakan sumber utama infeksi oleh agen patogen pada manusia (Nessbitt et al., 2012 dalam Nakphaichit et al., 2018). *Salmonella* sp. dalam tubuh ayam broiler dapat bertahan selama ayam tersebut hidup, selain itu infeksinya pada ayam broiler dewasa tidak memperlihatkan gejala, sehingga identifikasi ayam broiler yang terinfeksi dan upaya

untuk menanggulangi infeksi menjadi lebih sulit (Mon et al., 2015 dalam Nakphaichit et al., 2018). Infeksi *Salmonella* sp. pada ayam broiler muda menimbulkan gejala klinis berupa letargi, depresi, hilangnya nafsu makan dan minum, diare dengan feses berwarna kuning, menurunnya berat badan hingga kematian. Menurut Ribeiro et al. (2007) dalam Ashayerizadeh et al. (2016), umur ayam broiler, strain serta dosis *Salmonella* mempengaruhi keparahan infeksi dan mortalitasnya pada ayam broiler.

Pengobatan dalam menanggulangi infeksi Salmonellosis pada ayam broiler umumnya menggunakan sediaan antibiotik. Penggunaan antibiotik secara intensif dan berlebihan dalam mengobati Salmonellosis menyebabkan terjadinya resistensi antibiotik pada *Salmonella* sp. (Kilonzo-Nthenge et al. (2013) dalam Fossi et al. (2017); Gao et al. (2017) dalam Kowalska et al. (2020). Selain itu, penggunaan antibiotik sebagai *growth promoter* dan dalam menanggulangi penyakit gastrointestinal pada ayam broiler telah dilarang di berbagai negara (Vincente et al. 2008 dalam Filho et al. 2015; Lutful Kabir 2009 dalam Nakphaichit et al. 2018). Penggunaan probiotik dapat menjadi pilihan yang efektif dalam menentukan alternatif dalam menanggulangi infeksi *Salmonella* sp. pada ayam broiler. Probiotik dapat mengurangi populasi bakteri patogen dan meningkatkan populasi bakteri yang bersifat menguntungkan. Menurut Angelakis (2017) dalam Kowalska et al. (2020), hal tersebut dikarenakan probiotik mampu melakukan CE (*competitive exclusion*). CE (*competitive exclusion*) melibatkan diberikannya mikroorganisme komensal saluran pencernaan yang berasal dari unggas yang sehat secara oral kepada unggas yang baru menetas.

Lactobacillus sp. merupakan bakteri asam laktat yang umum digunakan sebagai probiotik dikarenakan konsumsinya yang aman bagi manusia maupun hewan (Mokoena 2017 dalam kowalska et al. 2020). *Lactobacillus* sp. sebagai probiotik telah banyak digunakan pada unggas karena kemampuannya untuk melakukan kolonisasi dalam saluran pencernaan, memproduksi asam organik dan bertindak sebagai *physical barrier* yang membuat populasi bakteri *Lactobacillus* sp. lebih banyak sehingga menghambat kolonisasi mikroorganisme patogen (Ehrmann et al. 2002 dalam Filho et al. 2015). Menurut Menconi et al. (2011) dalam Ashayeridazeh et al. (2016), probiotik jenis *Lactobacillus* sp. dapat mengurangi populasi *Salmonella* sp. pada saluran pencernaan ayam broiler secara signifikan.

Terdapat beberapa mekanisme kerja dari *Lactobacillus* sp. sebagai probiotik dalam menanggulangi infeksi *Salmonella* sp. pada ayam

broiler. Pertama, produksi asam laktat dan *short-chain fatty acid* (SCFA) menurunkan pH dalam saluran pencernaan ayam broiler sehingga terjadi perubahan populasi mikroorganisme dalam saluran pencernaan dimana populasi bakteri asam laktat meningkat dan *Salmonella* sp. menurun (Olnood et al., 2015; Ashayerizadeh et al., 2016; Nakphaichit et al., 2018). *Short-chain fatty acid* (SCFA) berupa asam asetat, propionat dan butirat merupakan hasil dari fermentasi karbohidrat oleh bakteri asam laktat. Berdasarkan Ashayerizadeh et al. (2016), pemberian probiotik berbasis *Lactobacillus* sp. dengan pemberian 1 gram dan 1,5 gram (dengan kandungan probiotik 65×10^8 CFU/g) pada pakan dapat menurunkan populasi *Salmonella typhimurium* di *illeum* ayam broiler berumur 10 hari. Pada penelitian oleh Nakphaichit et al. (2018), pemberian *Lactobacillus reuteri* dengan konsentrasi 1×10^5 dan 1×10^7 CFU dapat menurunkan populasi *Salmonella enteritidis* pada ayam broiler pada fase *finisher stage*. Pemberian probiotik *Lactobacillus johnsonii* dapat menurunkan populasi *Salmonella sofia* pada saluran pencernaan ayam broiler berumur 14 dan 35 hari, serta menghilangkan gejala klinis yang ditimbulkan dari infeksi *Salmonella sofia* pada ayam broiler berumur 14 hari.

Kedua, probiotik *Lactobacillus* sp. berperan sebagai imunomodulator saat berinteraksi dengan sistem kekebalan tubuh ayam broiler (Menconi et al., 2011; Chen et al., 2012; Filho et al., 2015). Saat infeksi, modulasi sistem imun dimulai saat terjadinya deteksi *pathogen associate molecular patterns* (PAMPs) oleh *Toll-like receptors* (TLRs) sebagai *pattern recognition receptors* (PRRs) (Desmet dan Ishii, 2012 dalam Filho et al., 2015). *Toll-like receptor 5* (TLR5) pada infeksi *Salmonella* sp. selanjutnya akan memicu respons imun tubuh dan memproduksi gen sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-10, interleukin-1 β (IL-1 β), heterofil, sel *natural killer* (NK), CD8⁺ T sel dan makrofag. Respons inflamasi yang dihasilkan akibat infeksi *Salmonella* sp. dapat menyebabkan gangguan penyerapan nutrisi dan perkembangan tumbuh ayam broiler akibat adanya kerusakan jaringan (Cheeseman et al., 2008 dalam Filho et al., 2015). Pada penelitian Filho et al., (2015), probiotik berbasis *Lactobacillus* sp. sebanyak 1×10^5 CFU dapat menurunkan populasi *Salmonella enteritidis* pada ayam broiler berusia 1 minggu dengan tidak adanya tanda lesi hemoragik pada jaringan saluran pencernaannya. Berdasarkan penelitian tersebut, ayam broiler yang diberikan probiotik berbasis *Lactobacillus* sp. menurunkan produksi sitokin proinflamasi karena adanya kolonisasi populasi *Lactobacillus* sp. pada saluran pencernaan sehingga *Salmonella* sp. tidak dapat melakukan kolonisasi dan invasi yang mengarah

kepada reaksi inflamasi jaringan. Pada penelitian Chen *et al.* (2012), probiotik berbasis *Lactobacillus* sp. dan *Enterococcus* sp. dengan konsentrasi 1×10^9 CFU/ml lebih baik dalam menurunkan populasi *Salmonella typhimurium* dibandingkan probiotik berbasis *Lactobacillus* sp. saja dengan konsentrasi yang sama pada ayam boiler. Menurut Timmerman *et al.* (2004 dalam Chen *et al.* 2012), probiotik *multistrain* lebih baik dalam menanggulangi infeksi dibandingkan *monostain* karena efek aditif dan sinergi yang dihasilkan. Selain itu, berdasarkan penelitian Chen *et al.* (2012), pemberian probiotik *multistrain* *Lactobacillus* dan *Enterococcus* serta *monostain* *Lactobacillus* dengan konsentrasi 1×10^9 CFU/ml dapat menurunkan produksi sitokin interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 dan interleukin-1 β (IL-1 β) secara signifikan. Pada penelitian Menconi *et al.* (2011), probiotik berbasis *Lactobacillus* sp. mampu menurunkan populasi *Salmonella enterica* serovar Heidelberg.

Ketiga, probiotik *Lactobacillus* sp. bekerja dengan melakukan kolonisasi dan bertindak sebagai *physical barrier* yang mencegah *Salmonella* sp. melakukan kolonisasi (Kowalska *et al.*, 2020). Pada penelitian Kowalska *et al.* (2020), penggunaan probiotik *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei* dan *Lactobacillus paracasei* pada ayam broiler dengan masing-masing konsentrasi sebanyak 1×10^8 CFU/ml mampu menghambat *Salmonella* sp. Berdasarkan penelitian tersebut, kolonisasi *Lactobacillus* sp. harus melibatkan kemampuannya dalam proses *autoaggregation* dan *coaggregation*. *Autoaggregation* merupakan proses *irreversible* berkumpulnya jenis bakteri dengan *strain* yang sama, yaitu *Lactobacillus*, dan berperan dalam proses melekatnya *Lactobacillus* sp. pada mukosa ayam broiler. Sementara, *coaggregation* merupakan berkumpulnya jenis bakteri dengan *strain* yang berbeda dan berperan dalam proses interaksi *Lactobacillus* dengan *Salmonella*, sehingga *Lactobacillus* sp. mampu memproduksi agen antimikroba. Pada penelitian Fossi *et al.* (2017), pemberian probiotik *Lactobacillus rhamnosus* pada ayam broiler dengan konsentrasi 10^9 mampu mengurangi populasi *Salmonella enteritidis* dan *Salmonella typhimurium*. Selain itu, berdasarkan penelitian tersebut, *Lactobacillus rhamnosus* dengan konsentrasi 1×10^9 CFU/ml mampu menghambat populasi *Salmonella enteritidis* dan *Salmonella typhimurium* secara *in vitro*.

Lactobacillus sp. dapat menjadi agen pendonor maupun penerima gen resisten terhadap antibiotik kloramfenikol, tetrasiklin dan eritromisin karena mekanisme resistensi terhadap antibiotik tersebut dilakukan secara dapatan atau sekunder. Penyebaran gen resisten antibiotik secara horizontal pada

Lactobacillus sp. umumnya dilakukan melalui konjugasi plasmid atau transposon. Sedangkan, resistensi *Lactobacillus* sp. terhadap vankomisin terjadi melalui mekanisme intrinsik atau natural. Sehingga, *Lactobacillus* sp. yang teridentifikasi resisten terhadap antibiotik vankomisin, salah satu diantaranya adalah *Lactobacillus pentosus*, masih dapat digunakan sebagai probiotik dikarenakan gen resisten terhadap antibiotik tersebut kemungkinan secara tidak langsung tidak dapat disebarkan secara horizontal kepada mikroorganisme lainnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis ucapkan kepada Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran atas dukungan juga bantuan yang telah diberikan dalam selama penulisan studi literatur ini.

"Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan pihak-pihak yang terkait dalam penelitian ini".

DAFTAR PUSTAKA

- Abdurrahman ZH, Yanti Y. 2018. Gambaran umum pengaruh probiotik dan prebiotik pada kualitas daging ayam. Ternak Tropika 19: 95–104.
- Adiwijoyo FM, Purwanti D. 2020. Analisis penawaran dan permintaan daging ayam ras di Indonesia tahun 1984–2017. Seminar Nasional Official Statistics 2020.
- Adji AV. 2019. Perubahan struktur mikroskopis sekum pada ayam broiler yang stress. Unair News.
- Aftab M, Rahman A, Qureshi MS, Akhter S, Sadique U, Sajid A, Zaman S. 2012. Level of *Salmonella* in beef of slaughtered cattle at peshawar. Canadian Journal of Plant Science 22 (2): 24–27.
- Ammor MS, Flo'reZ AB, Mayo B. 2007. Antibiotic resistance in non-enterococcal lactic acid bacteria and Bifidobacteria. Food Microbiol 24: 559–570.
- Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Kahlil H, Tangpunkom. 2015. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. Int. J. Evid. Based Healthcare 13: 132–140.
- Ashayerizadeh O, Dastar B, Samadi F, Khomeiri M, Yamchi A, Zerehdaran S. 2016. Effects of *Lactobacillus*-Based probiotic on performance, gut microflora, hematology and intestinal morphology in young broiler chickens challenged with *Salmonella Typhimurium*. Poultry Science Journal 4: 157–165.

- Azizah LN, Indrawati A, Wibawan IWT. 2020. Keberhasilan mendeteksi gen penyandi *tetracycline* dan *plasmid mediate quinolones* pada bakteri *Salmonella* ayam di Bandung dan Purwakarta. *Jurnal Veteriner* 21: 199–207.
- Badan Pusat Statistik. 2017. Populasi ayam ras pedaging menurut provinsi, 2009–2016.
- Belkacem B, Mebrouk K. 2011. Antibiotic resistance of some lactobacilli isolated from the gut microflora of broiler. *African Journal of Microbiology Research* 5: 1707–1709.
- Bintoro VP. 2008. Teknologi Pengolahan Daging dan Analisis Produk. Badan Penerbit Universitas Diponegoro. Jakarta.
- Bolotin A, Quinquis B, Renault P, Sorokin A, Ehrlich SD, Kulakauskas S, Lapidus A, Goltsman E, Mazur M, Pusch GD, Fonstein M, Overbeek R, Kyprides N, Purnelle B, Prozzi D, Ngui K, Masuy D, Hancy F, Burteau S, Boutry M, Delcour J, Goffeau A, Hols P. 2004. Complete sequence and comparative genome analysis of the dairy bacterium *Streptococcus thermophilus*. *Nature Biotechnology* 22: 1554–1558.
- B POM RI. Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan No. 16 Tahun 2016 tentang Kriteria Mikrobiologi dalam Pangan Olahan. Penerbit Badan Pengawas Obat dan Makanan. Jakarta.
- Campedelli I, Mathur HM, Salvetti E, Clarke S, Rea MC, Torriani S, Ross RP, Hill C O'Toole PW. 2018. Genus-Wide assessment of antibiotic resistance in *Lactobacillus* spp. *Applied and Environmental Microbiology*. p85.
- Chen CY, Tsen HY, Lin CL, Yu B, Chen CS. 2012. Oral administration of a combination of select lactic acid bacteria strains to reduce the *Salmonella* invasion and inflammation of broiler chicks. *Poultry Science Association* 91: 2139–2147.
- Cholis MA, Suthama N, Sukamto B. 2018. Feeding microparticle protein diet combined with *Lactobacillus* sp. on existence of intestinal bacteria and growth of broiler chicken. *Journal of Indonesian Tropical Animal Agriculture* 43: 265–271.
- Chotiah S, Damayanti R. 2014. Infeksi *Salmonella* enteritidis pada ayam pedaging dan pola resistensi terhadap antibiotik. Seminar Nasional Teknologi Peternakan dan Veteriner.
- Chotiah S, Damayanti R. 2018. Karakterisasi bakteri asam laktat kandidat probiotik untuk mengatasi salmonellosis pada ayam pedaging. *Buletin Plasma Nutfah* 24: 89–96.
- Collignon PJ, McEwen SA. 2019. One health its importance in helping to better control antimicrobial resistance. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. p4.
- Cauwerts K, Pasmans F, Devriese LA, Martel A, Haesebrouck F, Decostere A. 2006. Cloacal *Lactobacillus* isolates from broiler show high prevalence of resistance towards macrolide and lincosamide antibiotics. *Avian Pathology* 35: 160–164.
- Danielsen M, Wind A. 2003. Susceptibility of *Lactobacillus* spp. to antimicrobial agents. *International Journal of Food Microbiology* 82: 1–11.
- Dec MC, Urban-Chmiel R, Stępień-Pyśniak D, Wernicky A. 2017. Assessment of antibiotic susceptibility in *Lactobacillus* isolates from chickens. *Gut Pathogens*. p9.
- Den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. 2013. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research* 54: 2325–2340.
- Devika JD, Aparna S, John BJ, Sabu T. 2019. Critical insights into antibiotic resistance transferability in probiotic *Lactobacillus*. *Nutrition*. p69.
- Dicks LMT, Botes M. 2010. Probiotic lactic acid bacteria in the gastrointestinal tract: health benefits, safety and mode of action. *Beneficial Microbes* 1: 11–29.
- Ellabaan MMH, Munck C, Porse A, Imamovic L, Sommer MOA. 2021. Forecasting the dissemination of antibiotic resistance genes across bacterial genomes. *Nature Communications* (12): 1–10.
- European Food Safety Authority (EFSA). 2012. Guidance on the assessment of bacterial susceptibility to antimicrobials of human and veterinary importance. *EFSA Journal* 10: 1–10.
- European Food Safety Authority (EFSA). 2016. The european union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. *EFSA Journal* 14: 4634.
- Febrianty H, Djati MS. 2015. Modulasi sel t cd4+ dan cd8+ pada spleen ayam arab putih (*Gallus turcius*) dengan ransum yang mengandung daun pepaya (*Carica papaya* L.). *Biotropika: Journal of Tropical Biology* 3: 107–111.
- Filho RACP, Diaz SJA, Fernando FS, Chang Y, Filho RLA, Junior AB. 2015. Immunomodulatory activity and control of *Salmonella Enteritidis* colonization in the intestinal tract of chickens by *Lactobacillus* based probiotic. *Vet. Immunol. Immunopathol* 167: 64–69.
- Fossi BT, Bonjah EN, Ndjounke R. 2017. Production of probiotic biomass (*Lactobacillus rhamnosus* IS9) against *Salmonella* sp. for use as a feed supplement in poultry. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* 6: 3286–3298.
- Gueimonde M, Sanchez B, Reyes-Gavilán CGDL, Margolles A. 2013. Antibiotic resistance in probiotic

- bacteria. *Frontiers in Microbiology* 4: 202.
- Habsy BA. 2017. Seni memahami penelitian kualitatif dalam bimbingan dan konseling: studi literatur. *Jurnal Konseling Andi Matappa* 1: 90–100.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. 2014. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 11: 506–514.
- Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LVJ. 2016. Understanding the mechanism and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 387: 176–187.
- Hubbard LE, Givens CE, Griffin DW, Iwanowicz LR, Meyer MT, Kolpin DW. 2020. Poultry litter as potential source of pathogens and other contaminants in groundwater and surface water proximal to large-scale confined poultry feeding operations. *Science of The Total Environment*. p735.
- Husmaini. 2009. Isolation and identification of lactic acid bacteria from waste processing virgin coconut oil with the biolog microstation. *International Seminar and Workshop Biodiversity, Biotechnology and Crop Production, Padang*: 17–18.
- Izzuddyn M, Busono W, Sjoftan O. 2019. Effect of liquid probiotics (*Lactobacillus* sp.) on microflora balance, enzim activity, number and surface of the intestinal villi of broiler. *Jurnal Pembangunan dan Alam Lestari* 9: 85–91.
- Jamilah NS, Mahfudz LD. 2013. Performa produksi dan ketahanan tubuh broiler yang diberi pakan step down dengan penambahan asam sitrat sebagai acidifier. *JITV* 18: 251–257.
- Jawetz M, Adelbergs. 2005. *Mikrobiologi Kedokteran*. Penerbit Salemba Medika. Jakarta.
- Josea NA, Buntb CR, Hussain MA. 2014. Implications of antibiotic resistance in probiotics. *Food Reviews International* 31: 56–62.
- Kementerian Kesehatan. 2018. Kandungan lemak dan kolesterol dalam 100 gram bahan makanan daging ayam, daging kambing dan daging sapi. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Pertanian. 2019. Situasi saat ini dan kebijakan pemerintah tentang antimicrobial resistance. Direktorat Jendral Peternakan dan Kesehatan Hewan Kementerian Pertanian RI.
- Kementerian Pertanian. 2020. Statistik peternakan dan kesehatan hewan 2020. Direktorat Jendral Peternakan dan Kesehatan Hewan Kementerian Pertanian RI.
- Knodler LA, Elfenbein JR. 2019. *Salmonella enterica*. *Trends in Microbiology* 27: 964–965.
- Kowalska JD, Nowak A, Slizewska K, Stanczyk M, Lukasiaki M, Dastyk J. 2020. Anti-*Salmonella* potential of new *Lactobacillus* strains with the application in the poultry industry. *Polish Journal of Microbiology* 69: 5–18.
- Kusumaningsih A, Sudarwanto M. 2011. Infeksi *Salmonella enteritidis* pada telur ayam dan manusia serta resistensinya terhadap antimikroba. *Berita Biologi* 10: 771–780.
- LeBlanc JG, Chain F, Martin R, Bermudez-Humaran LG, Courau S, Langella P. 2017. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microbial Cell Factories*. p16.
- Lerminaux NA & Cameron ADS. 2018. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *NRC Research Press (65)*: 34–44.
- Li T, Teng D, Maou R, Hao Y, Wang X, Wang J. 2020. A critical review of antibiotic resistance in probiotic bacteria. *Food Research International*. p136.
- Madden D. 2009. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* a practical investigation of bacteria conjugation. National Centre for Biotechnologi Education (NCBE): The University of Reading.
- Mathur S, Singh R. 2005. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria: a review. *Int. J. Food Microbiol* 105: 281–295.
- McEwen SA, Collignon PJ. 2018. Antimicrobial resistance: a one health perspective. *Microbiol Spectr*. 6.
- Menconi A, Wolfenden AD, Shivaramaiah S, Terraes JC, Urbano T, Kuttel J. 2011. Effect of lactic acid bacteria probiotic culture for the treatment of *Salmonella enterica* serovar Heidelberg in neonatal broiler chickens and turkey poults. *Poultry Science Association* 90: 561–565.
- Meseret S. 2016. A review of poultry welfare in conventional production system. *Livestock Research for Rural Development*. 28.
- Nakphaichit M, Sobanbua S, Siemuang S, Vongsangnak W, Nakayama W, Nitisinprasert S. 2018. Protective effect of *Lactobacillus reuteri* KUB-AC5 against *Salmonella Enteritidis* challenge in chickens. *Beneficial Microbes* 10:43–54.
- Nelintong N, Isnaeni, Nasution N. 2015. Aktivitas antibakteri susu probiotik *Lactobacilli* terhadap bakteri penyebab diare (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Vibrio cholerae*). *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia* 2: 25–30.
- Newell DG, Koopmans M, Verhoef L, Duizer E, Aidara-Kane A, Sprong H. 2010. Food-borne disease-the challenge of 20 years ago still persist while new

- ones continue to emerge. *Int. J. Food Microbiol* 145: 493.
- Nghiem MN, Viet NT, Hoai NTT, Dang NT, Vo TTB. 2017. Antimicrobial resistance gene expression associated with multidrug resistant *Salmonella* spp. isolated from retail meat in Hanoi, Vietnam. *Journal International Microbiol* 20: 85–93.
- Ningrumsari I, Budiasih R. 2016. Peranan *Lactobacillus acidophilus* dalam pakan ayam broiler untuk mencegah penyakit pullorum. *Proceeding Biology Education Conference*. p 818–821.
- Obeng AS, Rickard H, Ndi O, Sexton M, Barton M. 2011. Antibiotic resistance, phylogenetic grouping, and virulence potential of *Escherichia coli* isolated from the feces of intensively farmed and free range poultry. *Veterinary Microbiology* 6.
- OCDE. 2021. Meat Consumption (Indicator). doi:10.1787/fa29ofdo-en. Diakses pada 5 Maret 2021.
- Olnood, CG, Beski SSM, Choct M, Iji PA. 2015. Use of *Lactobacillus johnsonii* in broilers challenged with *Salmonella sofia*. *Animal Nutrition*. p 203–212.
- Patel AR, Shah NP, Prajapati JB. 2012. Antibiotic resistance profile of lactic acid bacteria and their implications in food chain. *World Journal of Dairy & Food Sciences* 7: 202–211.
- Patterson E, Cryan JF, Fitzgerald GF, Ross RP, Dinan TG, Stanton, C. 2014. Gut microbiota, the probiotics they produce and host health. *Proceedings of the Nutrition Society* 73: 477–489.
- Pradhan D, Mallapa RH, Grover S. 2020. Comprehensive approaches for assessing the safety of probiotic bacteria. *Food Control* 108.
- Preethi C, Thumul SCR, Phalami RM. 2017. Occurrence and distribution of multiple antibiotic-resistant *Enterococcus* and *Lactobacillus* spp. from Indian poultry: in vivo transferability of their erythromycin, tetracycline and vancomycin resistance. *Annals of Microbiology* 67: 395–404.
- Ramdhani A, Ramdhani MA, Amin AS. 2014. Writing a literature review research paper: a step-by-step approach. *International Journal of Basic and Applied Science* 3:47–56.
- Rahmiati, Mumpuni M. 2017. Eksplorasi bakteri asam laktat kandidat probiotik dan potensinya dalam menghambat bakteri patogen. *Elkwanie* 3: 14–150.
- Rahmiati, Simanjuntak HA. 2019. Kemampuan bakteri asam laktat dalam menghambat *Salmonella Typhii*. *Jurnal Jeumpa* 6: 257–264.
- Reenen CAV, Dicks LMT. 2011. A review: horizontal gene transfer amongst probiotic lactic acid bacteria and other intestinal microbiota: what are the possibilities?. *Arch Microbiol* 193: 157–168.
- Roberfroid, MGR, Gibson L, Hoyles AL, McCartney R, Rastall I, Rowland D, Wolvers B, Watzl H, Szajewska B, Stahl F, Guarner F, Respondek K, Whelan V, Coxam MJ, Davicco L, Leotoing Y, Wittrant NM, Delzenne PD, Cani AM, Neyrinck, Meheust A. 2010. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition* 104: S1–S63.
- Roberts MG, Burgess S, Toombs-Ruane LJ, Benschop J, Marshall JC, French NP. 2021. Combining mutation and horizontal gene transfer in a within-host model of antibiotic resistance. *Mathematical Biosciences* (339): 1–9.
- Russell SM. 2012. Controlling *Salmonella* in poultry production and processing. CRC Press. Boca Raton. Florida.
- Desrini S 2015. Resistensi antibiotik, akankah dapat dikendalikan?. *JKKI* 6.
- Sadewo MG, Windarto AP, Hartama D. 2017. Pendapat detamining pada populasi daging ayam ras pedaging di Indonesia berdasarkan provinsi menggunakan K-Means Clustering. *Jurnal Nasional Informatika dan Teknologi Jaringan* 2: 60–67.
- Sanders ME, Benson A, Lebeer S, Merenstein DJ, Klaenhammer TR. 2018. Shared mechanism among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. *Current Opinion in Biotechnology* 49: 2007–2016.
- Schjorring S, Krogfelt KA. 2011. Review article: assesment of bacterial antibiotic resistance transfer in the gut. *International Journal of Microbiology*.
- Schmutz C, Mäusezahl D, Jost M, Baumgartner A, Mäusezahl-Feuz M. 2016. Inverse trends of *Campylobacter* and *Salmonella* in Swiss Surveillance Data, 1988–2013. *Eurosurveillance* 21: 1–9.
- Sharkawy HE, Tahoun AT, Rizki AM, Suzuki T, Elmonir W, Nassef E, Shukry M, Germoush MO, Farrag F, Jumah MB, Mahmoud AM. 2020. Evaluation of *Bifidobacteria* and *Lactobacillus* probiotics as alternative therapy for *Salmonella typhimurium* infection in broiler chickens. *Animals* 10: 1023.
- Shao Y, Zhang W, Guo H, Pan L, Zhang H, Sun T. 2015. Comparative studies on antibiotic resistance in *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus plantarum*. *Food Control* p250–158.
- Shazali N, Foo HL, Loh TC, Choe DW, Abdul RR. 2014. Pravalence of antibiotic resistance in lactic acid bacteria isolated from the faeces of broiler chicken in Malaysia. *Gut Pathogen* 6: 1.
- Sieo CC, Norhani A, Tan WS, Ho YW. 2005. Plasmid profiling and curing of *Lactobacillus* strains isolated from the gastrointestinal tract of chicken. *J. Microbiol* 43: 251–256.
- Simanjuntak AGF, Hartama D, Kirana IK. 2018. Penerapan SPK dan WSM untuk menentukan

- faktor rendahnya minat beternak ayam broiler. Seminar Nasional Sains dan Teknologi Informasi (SAINS) 2018.
- Soleha TU. 2015. Uji kepekaan terhadap antibiotik. *Juke Unila* 5: 119–123.
- Sujadmiko WKKY, Wikandari PR. 2017. Resistensi antibiotik amoksilin pada strain *Lactobacillus plantarum* B1765 sebagai kandidat kultur probiotik. *UNESA Journal of Chemistry* 6: 54–58.
- Syarifah I, Novarieta E. 2015. Deteksi *Salmonella* sp. pada daging sapi dan ayam. Prosiding Seminar Nasional Teknologi Peternakan dan Veteriner 2015.
- Syarurahman A, Chatim A, Soebandrio A, Santoso, Harun H, Bela B, dkk. 2010. Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Binarupa Aksara.
- Tamalluddin, Ferry. 2014. Panduan Lengkap Ayam Broiler. Penebar Swadaya Grup. Jakarta.
- Tallentire CW, Leinonen I, Kyriazakis I. 2018. Artificial selection for improved energy efficiency is reaching its limit in broiler chickens. *Scientific Reports* 8: 1.168.
- Tellez GI, Rodríguez FL, Kuttappan VA, Kallapura G, Velasco XH, Menconi A, Latorre JD, Wolfenden AD, Hargis BM, Reyes EJ. 2013. Probiotics for human and poultry use in the control of gastrointestinal disease: A review of real-world experiences. *Alternative and Integrative Medicine* 2: 118.
- Tripathi P, Hasan R, Verma S. 2017. Antibiotic resistance in poultry environment. *CSE Study: Antibiotic Resistance in Poultry Environment*.
- Ulupi N, Nuraini H, Parulian J, Kusuma SQ. 2018. Karakteristik karkas dan non karkas ayam broiler jantan dan betina pada umur pemotongan 30 hari. *Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakan* 6: 1–5.
- USDA. 2021. Daging ayam. fdc.nal.usda.gov. Diakses pada 5 Maret 2021.
- Vaz C, Streck A, Michael G, Marks F, Rodrigues D, Dos RE, Cardoso M, Canal C. 2010. Antimicrobial resistance and subtyping of *Salmonella enterica* subspecies enterica serovar enteritidis isolated from human outbreaks and poultry in southern Brazil. *Poultry Science* 89: 1530–1536.
- Viera de SF, Roque R, Silva MJL, Resende DSM, Nicoll JR, Neumann E, Cantini NA. Transfer of antibiotic resistance determinants between *Lactobacilli* isolates from the gastrointestinal tract of chicken. *Benef Microbes* 3: 137–144.
- Wahyuni D, Purnastut L, Mustofa. 2016. Analisis elastisitas tiga bahan pangan sumber protein hewani di Indonesia. *Jurnal Economia* 12: 43–53.
- Wang Y, Hu Y, Cao J, Bi Y, Lv N, Liu F, Liang S, Shi Y, Jiao X, Gao GF, Zhu B. 2019. Antibiotic resistance gene reservoir in live poultry markets. *Journal of Infection* 78: 445–453.
- World Health Organization (WHO). 2017. Global antimicrobial resistance surveillance system report. Diakses pada 5 Maret 2021.
- Yuliyanti S, Yuanita I, Suthama N, Wahyuni HI. 2020. Kencernaan protein dan massa protein daging pada ayam broiler yang diberi kombinasi ekstrak bawang dayak dan *Lactobacillus acidophilus*. Prosiding Semnas “Pengelolaan Sumber Daya Alam Berkesinambungan Di Kawasan Gunung Berapi”, 2020.
- Yogi S. 2018. Peramalan produksi dan konsumsi serta analisis permintaan daging ayam ras dalam rangka mempertahankan swasembada daging ayam di Indonesia. *Jurnal Matematika Statistika dan Komputasi* 15.
- Yonata A, Farid AFM. 2016. Penggunaan probiotik sebagai terapi diare. *Majority* 5.
- Zelpina E, Walyani S, Niasono AB, Hidayati F. 2020. Dampak infeksi *Salmonella* sp. dalam daging ayam dan produknya terhadap kesehatan masyarakat. *Journal of Health Epidemiology and Communicable Disease (JHECDs)* 6: 25–34.
- Zinsstag J, Meisser A, Schelling E, Bonfoh B, Tanner M. 2012. From two medicines to one health and beyond. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 79: a492.