



## Resistensi antibiotik pada rantai pasok pangan: tren, mekanisme resistensi, dan langkah pencegahan

Muhammad Alfid Kurnianto<sup>1</sup>, Fathma Syahbanu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Teknologi Pangan, Fakultas Teknik, UPN “Veteran” Jawa Timur, Surabaya, Indonesia

<sup>2</sup>Gizi, Universitas Singaperbangsa Karawang, Karawang, Indonesia

### Article history

Diterima:

9 Juni 2022

Diperbaiki:

22 Agustus 2022

Disetujui:

10 Oktober 2022

### Keyword

Antibiotic Resistance;

Food Security;

Food Chain;

Livestock;

Plants

### ABSTRACT

*The emergence and spread of antibiotic-resistant bacteria along the food chain is a serious global health problem. The food chain provides various important transmission mediums in developing antibiotic resistance traits through direct or indirect contact. This review focuses on the phenomena and mechanisms of formation, the relationship with the food chain, the effects of food processing, and the impact and prevention of antibiotic resistance. This study shows that food plants and animal livestock are the main reservoirs of antibiotic-resistant bacteria. Antibiotic-resistant bacteria in food are generally commensal, foodborne (pathogenic and non-pathogenic), or emerging bacteria. Some examples of food-related pathogenic bacteria known globally are the Enterobacteriaceae group, such as Salmonella spp., E. coli, Shigella spp., K. pneumonia, and Enterobacter spp. Each bacterium has a different prevalence and pathogenicity level depending on the country's geographical location, resources, and status. In general, developing countries have a greater risk of spreading resistance than developed countries because of the high use of antibiotics in various fields of activity. Antibiotic-resistant bacteria develop resistance through transmission after consumption or during food processing. Food processing triggers genetic and physiological adjustments of bacteria that cause adaptation and cross-protection mechanisms that result in bacterial cells that are more resistant or tolerant to stress. In addition, bacterial cells damaged by the processing process can also spread resistant genes to the environment, triggering gene transfer through horizontal gene transfer. In preventing the spread of bacterial resistance, which has prepared preventive measures through a global action plan must be followed by developed and developing countries that include the human, animal, and environmental sectors.*



*This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.*

\* Penulis korespondensi

Email : fathma.syahbanu@fikes.unsika.ac.id

DOI 10.21107/agrointek.v17i3.14771

## PENDAHULUAN

Antibiotik merupakan senyawa dengan berat molekul rendah yang bersifat bakteriostatik hingga bakterisidal terhadap mikroba sensitif, khususnya bakteri (WHO 2015a). Antibiotik berperan signifikan dalam meningkatkan kesehatan dan harapan hidup manusia (Founou et al. 2016; Verraes et al. 2015). Antibiotik juga berperan penting dalam sistem produksi hewan secara intensif (Page and Gautier 2012, Landoni and Albarellos 2015). Penggunaan antibiotik pada hewan mampu mengatasi beban ekonomi yang disebabkan oleh penyakit infeksi pada hewan (Saraiva et al. 2013). Keuntungan tersebut mengakibatkan jumlah penggunaan antibiotik pada hewan terus meningkat. Pada tahun 2030, penggunaan antibiotik pada hewan diperkirakan meningkat hingga 67% atau 105.500 ton (Van Boeckel et al. 2015).

Meskipun memberikan berbagai manfaat, penggunaan antibiotik secara besar-besaran menyebabkan masalah resistensi antibiotik (Verraes et al. 2015). Resistensi antibiotik merupakan kemampuan mikroba untuk menghambat aktivitas dari antibiotik di luar kemampuan normal suatu spesies bakteri tertentu (Mathur and Singh 2005). Secara umum fenomena resistensi merupakan hal yang alami, namun faktor antropogenik mampu mempercepat kemunculan resistensi antimikroba terutama bakteri (Costa et al. 2011; Levy 2002). Kemunculan berbagai *strain* bakteri patogen resisten antibiotik berpotensi menyebabkan penyakit infeksi yang sulit diobati, peningkatan angka kematian, dan beban ekonomi (Saraiva et al. 2022).

Pada konteks pangan, beragam studi menunjukkan penggunaan antibiotik pada hewan atau tanaman berhubungan langsung terhadap resistensi antibiotik pada bakteri patogen (FAO 2015). Hal ini terjadi karena hewan dan tanaman yang menjadi makanan bagi manusia bertindak sebagai vektor transfer bakteri resisten antimikroba dan gen resistensi antimikroba ke manusia, serta adanya kontak langsung antara manusia dengan hewan yang terinfeksi atau substansi biologis yang dihasilkannya seperti darah, urin, feses, air liur dan semen (Chang et al. 2015). Studi Depoorter et al. (2012) dan Van Boxstael et al. (2012) menunjukkan bahwa sebagian besar produksi hewan seperti sapi, unggas dan babi menggunakan antibiotik. Hal

tersebut memungkinkan terjadinya transfer strain patogen *Salmonella typhimurium* resisten antimikroba dari hewan ke manusia.

Selain di sektor peternakan, penggunaan antibiotik di sektor budidaya perikanan maupun sektor hortikultura memegang peranan penting dalam penyebaran resistensi antibiotik (Miranda et al. 2003; Zou et al. 2011). Beberapa patogen resisten antibiotik lain yang telah mengkontaminasi produk pangan adalah *Staphylococcus aureus* resisten metisilin (Price et al. 2012), *Campylobacter* resisten antibiotik (Desalegne dan Adane 2010) dan kelompok Enterobacteriaceae seperti *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* dan *Klebsiella* spp. yang resisten terhadap antibiotik  $\beta$ -laktam (Al Bayssari et al. 2015; Fischer et al. 2012). Kemunculan bakteri resisten antibiotik yang beragam dan penyebarannya yang begitu cepat di sepanjang rantai makanan menjadi salah satu masalah kesehatan global yang serius (Founou et al. 2016).

Ulasan ini berfokus pada fenomena dan mekanisme pembentukan, hubungan dengan rantai pangan, pengaruh proses pengolahan pangan, serta dampak dan langkah pencegahan resistensi antibiotik.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Resistensi Antibiotik

Resistensi antibiotik adalah kemampuan mikroba untuk berkembang menjadi lebih resisten terhadap agen antimikroba yang sebelumnya dapat menghambat atau membunuhnya secara efektif (Nelson et al. 2019). Tiga jenis resistensi antibiotik antara lain resistensi mikrobiologis (*in vitro*), resistensi farmakologis, dan resistensi klinis (*in vivo*). Resistensi mikrobiologis merupakan penurunan sensitivitas mikroba terhadap antibiotik di bawah batas sensitivitas normal. Resistensi farmakologis umumnya didasarkan pada farmakokinetik dan sensitivitas normal mikroorganisme berdasarkan konsentrasi hambat minimum antibiotik. Resistensi klinis merupakan resistensi pada bakteri penyebab infeksi yang sudah tidak dapat diobati dengan tepat lagi atau telah terjadi kegagalan pengobatan (Verraes et al. 2013).

Pembentukan gen resisten antibiotik menyebabkan gen tersebut dapat disimpan (*reservoir* gen), diturunkan dan disebarkan (Haug et al. 2014). Namun beberapa faktor seperti penggunaan antibiotik secara besar-besaran dan

paparan antibiotik dosis *sub-lethal* yang berkelanjutan dapat mendukung percepatan fenomena tersebut.

Perkembangan resistensi antibiotik mengakibatkan beragam masalah kesehatan hingga ketahanan pangan yang berdampak signifikan (WHO 2014). *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) memperkirakan fenomena resistensi antibiotik menyebabkan lebih dari 2 juta infeksi yang mengakibatkan 23.000 kematian setiap tahun. Hal tersebut mengakibatkan kerugian hingga 1,5 miliar Euro. Bank Dunia mencatat perkiraan potensi hilangnya produk domestik bruto (PDB) global tahunan mencapai 3,8% atau sebesar sebesar 3,4 triliun dollar (World Bank 2017).

### Mekanisme Pembentukan Resistensi Antibiotik

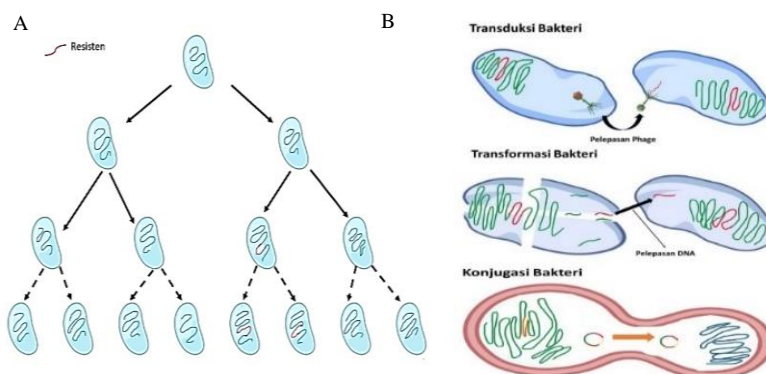
Secara umum, sifat resistensi antibiotik dapat terbentuk dan berkembang melalui tiga jalur evolusi biologis utama yaitu resistensi intrinsik (*innate resistance*), resistensi yang timbul karena aplikasi proses pengolahan (*apparent resistance*), dan resistensi yang diperoleh dari bakteri lain (*acquired resistance*) (Verraes et al. 2015). Pembentukan resistensi intrinsik merupakan karakteristik resistensi alami yang melekat pada spesies atau genus mikroba. Selama pembentukan resistensi, sel bakteri akan mengakumulasi kesalahan genetik pada gen yang ada dan mentransfer gen resisten ke sel progeni melalui transfer gen vertikal (Founou et al. 2016). Jenis resistensi ini menyebabkan bakteri secara alami resisten terhadap suatu antibiotik tertentu (Aarestrup 2005).

Jenis pembentukan resistensi kedua adalah resistensi yang timbul karena proses pengolahan.

Studi Cole et al. (2003) menunjukkan bahwa kondisi pengaturan pH rendah dan tinggi pada pengolahan pangan dapat menimbulkan resistensi. Jenis ketiga adalah *acquired resistance*. Resistensi ini melibatkan pertukaran genetik seperti mutasi gen target antibiotik dan penambahan elemen ekstra-kromosom seperti transfer gen horizontal dan akuisisi gen resistensi yang disimpan dalam elemen genetik bergerak (Holmes et al. 2016).

Pada umumnya, pembentukan resistensi berkaitan dengan perolehan elemen ekstra-kromosom yang mengkode gen penentu resistensi. Elemen ekstra-kromosom tersebut dapat diperoleh bakteri dari bakteri lain di lingkungan melalui beberapa mekanisme seperti transformasi, transduksi, dan konjugasi. Peristiwa transformasi melibatkan penggabungan segmen DNA bebas ke dalam kromosom. Transduksi adalah mekanisme yang melibatkan transfer gen setelah infeksi oleh bakteriofaga yang rusak. Sementara itu, mekanisme yang paling efisien, serta yang memiliki dampak terbesar dalam penyebaran resistensi antibiotik adalah konjugasi atau transfer gen horizontal (Ventola 2015) (Gambar 1).

Setelah sifat resistensi terbentuk, mikroba akan melakukan beberapa respon mekanisme resistensinya (Tabel 1). Studi lain oleh Vranakis et al. (2014) dan Verraes et al. (2013) menjelaskan lima mekanisme utama bakteri dalam memberikan respon resistensi terhadap antibiotik yaitu: 1) mutasi (modifikasi) pada target, (2) modifikasi enzimatis (inaktivasi) terhadap antibiotik, (3) Penurunan konsentrasi antibiotik yang masuk ke dalam sel tanpa merubah antibiotik tersebut dengan cara dikeluarkan (*efflux pump*), (4) penurunan permeabilitas membran terhadap senyawa antibiotik, (5) akuisisi jalur metabolisme alternatif.

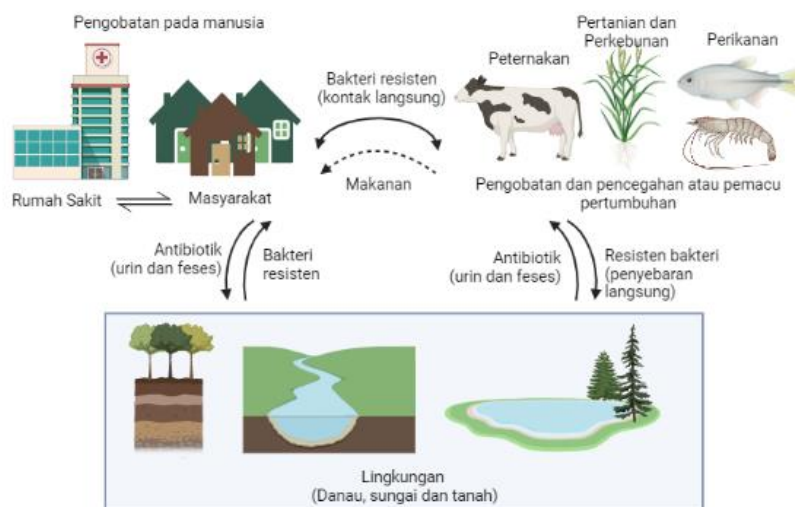


Gambar 1 Jalur biologis perkembangan resistensi antibiotik; (A) jalur transmisi vertikal; (B) jalur transmisi horizontal (Founou et al. 2016)

Tabel 1 Mekanisme resistensi antibakteri

Dasar resistensi	Mekanisme resistensi	Protein/Target yang bertanggung jawab
Mengurangi permeabilitas atau <i>uptake</i>	Mengurangi ekspresi protein	Porin
Peningkatan <i>efflux</i> enzim	<i>Active extrusion</i>	Protein membrane
	Hidrolisis	$\beta$ -lactamases Esterase
	Group transfer	Acetyltransferase
Modifikasi target	Modifikasi struktural	<i>Penicillin binding protein</i> Prekursor dinding sel Subunit ribosom
	Mutasi gen	RNA polymerase
	Substitusi asam amino	<i>DNA gyrase</i> atau topoisomerase
	Metilasi	16S rRNA
	Mutasi	23S rRNA
Melindungi target	Perlindungan ribosom	<i>Ribosome protection proteins</i>

Sumber: Nelson et al. (2019)



Gambar 2 Penggunaan antibiotik dan jalur transmisi resistensi antibiotik pada rantai pasok pangan (Andersson and Hughes 2014).

Dari mekanisme resistensi tersebut, modifikasi molekul target antibiotik melalui bantuan enzim menjadi mekanisme yang sering terjadi, karena mekanisme ini yang paling mudah dan cepat dilakukan oleh bakteri (*injured condition*) (Verraes et al. 2013; Wright 2011). Beberapa studi menunjukkan mekanisme tersebut, seperti studi Livermore and Woodford (2006) yang menunjukkan kemampuan bakteri Gram-negatif menghasilkan enzim  $\beta$ -laktamase yang menghidrolisis cincin  $\beta$ -laktam dari antibiotik  $\beta$ -laktam. Studi lain oleh Blair et al. (2014) juga menunjukkan kemampuan enzim yang memodifikasi 23S rRNA subunit ribosom (*E. coli*) yang mengubah struktur eritromisin yang menjadikan *E. coli* resisten.

### Pangan Dan Resistensi Antibiotik

Rantai makanan menyediakan berbagai media transmisi resistensi antibiotik ke manusia yang sangat penting (Cahill et al. 2017). Transmisi resistensi antibiotik tersebut dapat terjadi di sepanjang rantai makanan, baik melalui kontak langsung ataupun tidak langsung. Transmisi secara langsung terjadi setelah manusia melakukan kontak langsung dengan hewan dan zat biologis yang dihasilkannya seperti darah, urin, feces, susu, air liur dan semen. Transmisi ini dapat meningkatkan penyebaran resistensi yang cepat dan mudah dari inang ke inang. Sementara itu, transmisi secara tidak langsung dapat terjadi melalui kontak atau konsumsi produk makanan (daging, telur, susu dan produk turunannya) yang

terkontaminasi bakteri resisten antibiotik (Marshall and Levy 2011). Studi Price et al. (2012) dan Coetzee et al. (2014) telah melaporkan adanya sejumlah besar bakteri resisten antibiotik dalam berbagai produk pangan (*ready-to-eat meat*, daging matang dan susu curah) dan berbagai tahap produksi pangan yang bersumber dari pangan hewani seperti sapi, unggas, babi, kambing dan domba. Penyebaran secara tidak langsung melalui rantai makanan ini merupakan penyebaran yang memiliki jangkauan lebih jauh dan lebih kompleks (Gambar 2). Beberapa penelitian lebih lanjut bahkan telah mengidentifikasi bakteri resisten antibiotik yang serupa atau terkait secara klonal yang berasal dari hewan pada suatu populasi manusia. Studi tersebut memberikan kemungkinan bukti adanya transmisi atau transfer resistensi setelah konsumsi dan atau pada saat penanganan makanan (Marshall and Levy 2011).

Saat ini, berbagai jenis bakteri resisten antibiotik terkait pangan mulai banyak teridentifikasi. Bakteri resisten tersebut umumnya merupakan bakteri indikator atau komensal, bakteri bawaan pangan (patogen dan non-patogen), ataupun bakteri *emerging*. Ulasan oleh Founou et al. (2016) mencatat bahwa bakteri patogen resisten antibiotik terkait pangan (terutama pangan hewani) telah dilaporkan secara global, yang mana tingkat prevalensi masing-masing bakteri sangat ditentukan oleh lokasi geografis dan sumber daya. Beberapa contoh bakteri patogen resisten terkait pangan yang telah dikenal secara global adalah kelompok Enterobacteriaceae seperti *Salmonella* spp., *E. coli*, *Shigella* spp., *K. pneumoniae*, dan *Enterobacter* spp. Studi Founou et al. (2016) juga menunjukkan bahwa status sebuah negara, baik itu negara maju dan berkembang, dapat mempengaruhi kejadian resistensi antibiotik. Studi tersebut menunjukkan bahwa negara berkembang memiliki risiko penyebaran resistensi yang besar terkait dengan transmisi langsung dan tidak langsung. Hal tersebut terjadi karena penggunaan antibiotik yang sangat tinggi pada berbagai bidang, kesadaran masyarakat yang rendah terhadap bahaya resistensi antibiotik, serta perhatian terhadap keamanan hayati (biosekuriti) dan keamanan pangan di sepanjang rantai pasok pangan '*from farm to fork*' masih sangat lemah bahkan tidak ada (Padungtod et al. 2008, Van Boeckel et al. 2015).

Pada negara maju, transmisi secara tidak langsung terjadi lebih umum. Hal tersebut dikarenakan negara maju memiliki dan sudah menerapkan sistem dan program pemantauan penggunaan antibiotik agar bakteri resisten antibiotik dapat ditahan penyebarannya dan perkembangannya di sepanjang rantai produksi pangan (EFSA dan ECDC 2016). Perbedaan tingkat prevalensi bakteri resisten antibiotik pada negara maju dan berkembang disajikan pada Tabel 2.

Selain bakteri patogen, bakteri yang berstatus GRAS (*Generally recognized as safe*) dan QPS (*qualified presumption of safety*) oleh FDA dan EFSA seperti kelompok bakteri asam laktat (BAL) juga ditemukan mengalami resisten antibiotik. Pada BAL, pembentukan resistensi juga terjadi diketahui melalui dua jalur utama yaitu resistensi alami (*innate*) dan didapatkan (*acquired*). Jenis BAL dengan sifat resistensi, tipe pengembangan resistensi dan mekanisme resistensinya telah dirangkum pada Tabel 3.

### **Proses Pengolahan Pangan Terhadap Resistensi**

Salah satu tujuan dalam penerapan berbagai teknik pengolahan pangan adalah untuk menjaga dan meningkatkan keamanan pangan dari produk tersebut (Verraes et al. 2013). Masing-masing teknik memiliki pengaruh yang berbeda terhadap parameter-parameter tersebut mulai dari bakteri yang tidak terpengaruh proses pengolahan, pertumbuhan bakteri yang terhambat akibat stres atau kerusakan sel, hingga mengakibatkan kematian bakteri (Deak and Farkas 2013). Beragam pengaruh dari teknik pengolahan tersebut ternyata juga mengakibatkan perkembangan patogen resisten antibiotik. Studi Ma et al. (2019) menyebutkan bahwa teknik-teknik tersebut dapat memicu penyesuaian genetik dan fisiologis pada bakteri yang menyebabkan terjadinya perkembangan mekanisme adaptasi dan perlindungan silang (*cross protection*) dari bakteri patogen bawaan pangan terhadap perlakuan berikutnya. Akibatnya sel-sel bakteri akan signifikan lebih toleran terhadap stres atau tekanan dan mungkin akan tetap bertahan pada pangan olahan (Woode et al. 2020). Selain itu sel bakteri yang mati atau rusak akibat lisisnya dinding sel dapat menyebarkan komponen intraseluler, termasuk gen resistensi antimikroba, ke lingkungan sehingga memicu terjadinya transfer gen ke bakteri lain melalui transfer gen horizontal (Holmes et al. 2016).

Tabel 2 Tingkat prevalensi patogen resisten antibiotik yang diisolasi dari pangan berbasis hewani

Lokasi	Tahun isolasi	Spesimen	Bakteri resisten antibiotik	Prevalensi (%)	Ref.
Eropa	2014	Daging ayam	MDR- <i>Salmonella infantis</i>	>70	A
		broiler	MDR- <i>E. coli</i>	55	
Belanda	2014	Daging ayam			B
		broiler			
		Unggas	ESBL-producing <i>Salmonella</i> sp.	12	
		Unggas	Floroquinolone-resistant	43	
		Babi	<i>Salmonella</i>	18	
		Susu sapi	ESBL/AmpC- <i>E. coli</i>	9	
Amerika Serikat	2012-2013	Daging kalkun	ESBL/AmpC- <i>E. coli</i>	51	C
		Daging unggas	ESBL/AmpC- <i>E. coli</i>	67	
		Kalkun	MDR- <i>E. coli</i>	62	
		Kalkun	MDR-non-typhoidal <i>Salmonella</i>	34	
		Ayam	MDR- <i>E. coli</i>	62	
		Babi	MDR- <i>E. coli</i>	22	
China	2015	Daging cincang	MDR-non-typhoidal <i>Salmonella</i>	20	D
		Babi	Plasmid-mediated colistin resistance <i>E. coli</i>	21	
Thailand	2007	Daging mentah		15	E
		Unggas	ESBL-producing <i>S. Typhimurium</i>	77.3	
		Babi	ESBL-producing <i>S. Typhimurium</i>	40.4	
		Babi	MDR-A. <i>baumanni</i> dan <i>P. aeruginosa</i>	40	
		Unggas		40	
Indonesia	2007	Daging unggas	ESBL-producing <i>E. coli</i>	50	G
		Unggas	MDR- <i>E. coli</i>	84.5	
Afrika selatan	2014	Unta	MDR- <i>E. coli</i>	100	H
		Unggas	Plasmid-mediated colistin resistance <i>E. coli</i>	79	
Brazil	2000 – 2016	Babi	Plasmid-mediated colistin resistance	1.8	J
		Ayam		5	
Mesir	2010	Daging dan produk susu	MDR-Shiga toxin producing <i>E. coli</i> O157:H7 MDR- <i>Shigella</i> spp.	57.4	K

Referensi: <sup>A</sup>EFSA dan ECDC (2016); <sup>B</sup>NethMap-MARAN (2015); <sup>C</sup>FDA 2014; <sup>D</sup>Liu et al. (2016); <sup>E</sup>Padungtod et al. (2008); <sup>F</sup>Boonyasiri et al. (2014); <sup>G</sup>Usui et al. (2013); <sup>H</sup>Iweriebor et al. (2015); <sup>I</sup>Coetsee et al. (2014); <sup>J</sup>Hernandes et al. (2017); <sup>K</sup>Ahmed and Shimamoto (2015)

Perkembangan pangan saat ini cenderung mengikuti tren gaya hidup sehat yang menitikberatkan pada konsumsi berbagai jenis pangan segar ataupun pangan proses minimal. Tren tersebut juga memiliki peran yang signifikan dalam penyebaran sifat resistensi antibiotik. Penyebaran tersebut dapat terjadi karena konsumsi pangan yang mungkin masih mengandung sel hidup yang tidak stres akibat pengolahan, ataupun adanya pangan yang mengandung gen resisten antibiotik yang dilepaskan oleh sel bakteri yang mengalami kerusakan akibat proses pengolahan. Studi Fang et al. (2020) menunjukkan bahwa transfer gen

resisten antibiotik dapat terjadi di usus, antara bakteri komensal normal dan bakteri resisten antibiotik, akibat konsumsi makanan yang mengandung bakteri resisten tersebut. Transfer gen tersebut terjadi melalui mekanisme konjugasi (Verraes et al. 2013). Penyebaran juga dapat terjadi pada bakteri yang berada pada kondisi stres. Studi Wesche et al. (2009) juga menunjukkan bahwa kondisi stres sel seperti stres dingin, stres asam, stres panas, dan *freeze injury* dapat memicu beberapa mekanisme pertahanan dalam sel bakteri seperti adaptasi stres, resistensi antibakteri hingga peningkatan virulensi. Studi McMahan et al. (2007) juga menunjukkan bahwa

tekanan pengolahan menggunakan panas, asam dan garam dapat secara signifikan mengubah tingkat resistensi. Pada pengolahan dengan suhu tinggi *E. coli*, *Salmonella typhimurium* dan *Staphylococcus aureus* menunjukkan penurunan resistensi, sementara pada pengolahan dengan konsentrasi garam tinggi dan pH rendah mampu meningkatkan resistensi antibiotik.

Berbagai teknik digunakan pada proses pengolahan pangan seperti pengeringan, perebusan, pemasanan, penggorengan, pembekuan, dan pengasinan. Teknik pengolahan tersebut dapat memicu stres pada sel bakteri yang

menyebabkan munculnya respon adaptasi dari sel bakteri seperti sifat resistensi antibiotik. Pada pengolahan pangan dengan menggunakan garam, studi Zhu and Dai (2018) melaporkan bahwa *E. coli* yang diberikan pada konsentrasi garam tinggi dapat memberikan adaptasi silang sehingga mampu resisten terhadap kloramfenikol dan tetrasiklin. Pada pengolahan menggunakan panas, studi Ebinesh et al. (2018) menunjukkan bahwa pemanasan suhu 45°C dapat memunculkan sifat resistensi terhadap norfloxacin, amikasin, tazobactam, piperasillin, imipenem dan meropenem pada *Acinetobacter baumannii*.

Tabel 3 Jenis BAL dengan sifat resistensi, risiko transmisi, tipe resistensi dan mekanisme resistensi

Jenis antibiotik	Bakteri resisten	Risiko transmisi	Tipe resistensi	Mekanisme	Ref
Ampisilin	<i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. salivarius</i>	Tidak	<i>Acquired</i>	Menekan pengikatan penicillin	a
Penisilin	<i>Lactobacilli</i> ,	Ya	<i>Acquired</i> , <i>Innet</i>	Hidrolisis antibiotik oleh $\beta$ -lactamase	b
	<i>E. faecalis</i> ,	Ya	<i>Acquired</i> , <i>Innet</i>	Menekan pengikatan penicillin	c
Vancomisin	<i>E. faecium</i>	Tidak	<i>Acquired</i>	Menekan pengikatan penicillin	c
	<i>L. plantarum</i>	Tidak	<i>Acquired</i>	Peranan enzim D-alanin ligase	d
	<i>E. faecium</i>	Ya	<i>Acquired</i> , <i>Innet</i>	Adanya mediator D-Ala-D-Lac	c
Kloramfenikol	<i>E. faecalis</i>	Tidak	<i>Acquired</i>	Adanya mediator D-Ala-D-Ser	c
	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i>	Ya	<i>Acquired</i> , <i>Innet</i>	Asetilasi antibiotik oleh enzim asetiltransferasi	e, f
Tetrasiklin	<i>Lactobacilli</i>	Ya	<i>Acquired</i> , <i>Innet</i>	Protein proteksi ribosomal	g
	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	Tidak	<i>Acquired</i>	<i>Efflux pump</i>	h
Eritromisin	<i>Lactococcus</i>	Ya	<i>Acquired</i> , <i>Innet</i>	tRNA metilase	I
	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	Tidak	<i>Acquired</i>	Modifikasi nukleotida A2058	j
Streptomisin-streptothrisin-kanamisin	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	Ya	<i>Acquired</i> , <i>Innet</i>	Modifikasi enzim	k
Gentamisin-kanamisin	<i>L. plantarum</i> dan <i>L. casei</i>	Tidak	<i>Acquired</i>	Modifikasi enzim	l
Flouroquinolone	<i>Lactobacillus</i>	Tidak	<i>Acquired</i>	Topoisomerase	m
	<i>E. faecium</i>	Tidak	<i>Acquired</i>	Topoisomerase 200	n
	<i>E. faecalin</i>	Tidak	<i>Acquired</i>	Topoisomerase II dan IV	n

Referensi: <sup>a</sup>Danielsen and Wind (2003); <sup>b</sup>Aquilanti et al. (2007); <sup>c</sup>Werner (2012); <sup>d</sup>Elisha and Courvalin (1995); <sup>e</sup>Deghorain et al. (2007); <sup>f</sup>Hummel et al. (2007); <sup>g</sup>Ahn et al. (1992); <sup>h</sup>Gevers et al. (2003); <sup>i</sup>Ammor et al. (2007); <sup>j</sup>Leclercq and Courvalin (1991); <sup>k</sup>Klare et al. (2007); <sup>l</sup>Rojo-Bezares et al. (2006); <sup>m</sup>Hummel et al. (2007); <sup>n</sup>Arsène and Leclercq (2007)

Pada pengolahan menggunakan pendinginan dan pembekuan, Al-Nabulsi et al. (2015) melaporkan bahwa perlakuan dingin pada *L. monocytogenes* suhu 10°C selama 24 jam dapat meningkatkan resistensi mereka terhadap enrofloxasin, streptomisin, penisilin, gentamisin, tetrasiklin, doksisisiklin, ciprofloxacin, vankomisin, dan ampicilin. Pada pengolahan menggunakan asam, studi Al-Nabulsi et al. (2015) menunjukkan bahwa *L. monocytogenes* yang diadaptasi dengan pH rendah (asam laktat, pH 5,5-6,0, 30 menit) menunjukkan resistensi yang lebih kuat terhadap antibiotik.

Pada bakteri yang sudah memiliki sifat resistensi antibiotik, sifat tersebut juga mampu meningkatkan ketahanan bakteri terhadap perlakuan pengolahan. Studi oleh Komora et al. (2017) melaporkan bahwa strain *L. monocytogenes* yang resisten antibiotik memiliki toleransi terhadap stres osmotik yang lebih tinggi dibandingkan strain yang rentan. Studi tersebut juga menunjukkan bahwa *L. monocytogenes* yang resisten terhadap beberapa antibiotik (*multi-drug resistant*) juga memiliki toleransi stres osmotik yang lebih tinggi daripada strain yang hanya resisten terhadap satu antibiotik. Pada studi lain, *S. aureus* yang resisten antibiotik menunjukkan ketahanan yang lebih baik terhadap stres osmotik dibandingkan dengan kerentanannya (Ma et al. 2019). Berbeda dengan pengolahan menggunakan garam, pengolahan menggunakan panas justru tidak mampu meningkatkan toleransi bakteri terhadap perlakuan tersebut bahkan cenderung menurunkan ketahanan bakteri. Hal tersebut juga terlihat pada studi yang dilakukan dengan pengolahan menggunakan asam (Woode et al. 2020). Studi McMahon et al. (2007) telah menunjukkan bahwa kelangsungan hidup MDR *E. coli* (resisten terhadap ceftriaxone, amikasin dan asam nalidiksate), MDR *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* (resisten terhadap ceftriaxone, amikasin dan trimethoprim) dan MDR *Staphylococcus aureus* (ceftriaxone, amikasin dan trimethoprim) menurun secara signifikan bila disimpan pada suhu 45°C. Demikian pula, MDR *Escherichia coli* O157:H7 menunjukkan nilai D yang lebih rendah pada 55°C dibandingkan dengan *wild type*. Studi lain oleh Duffy et al. (2006) melaporkan bahwa *E. coli* O157:H7 yang resisten terhadap antibiotik lebih mudah diinaktivasi dalam yogurt dan jus pH rendah daripada strain *E. coli* O157:H7 *wild type*.

### **Pengaruh Negatif Dan Langkah Pencegahan Penyebaran Resistensi**

Muncul dan menyebarnya bakteri resisten antibiotik dan gen resisten antibiotik dalam rantai makanan telah menimbulkan beragam dampak negatif pada sektor kesehatan, sosial dan ekonomi secara global. Penggunaan antibiotik yang berlebihan telah menjadi masalah klinis yang penting. Paparan antibiotik sangat erat kaitannya dengan perubahan mikrobiota di usus, sehingga dikaitkan dengan berbagai risiko penyakit kronis seperti kardiovaskular dan kanker. Selain itu, durasi terkena paparan antibiotik juga dapat menjadi faktor risiko kematian dini. Heianza et al. (2020) melaporkan bahwa penggunaan antibiotik jangka panjang pada masa dewasa akhir (usia 60-an atau 70-an) dapat menjadi faktor risiko untuk semua penyebab dan mortalitas kardiovaskular. Hingga saat ini, masih diperlukan kajian lebih lanjut untuk mengetahui efek yang tidak menguntungkan dari paparan antibiotik terhadap risiko kematian akibat penyakit kronis.

World Health Organization atau WHO (2015) telah mensosialisasikan berbagai tindakan atau metode aksi yang dapat dilakukan untuk mencegah penyebaran sifat resistensi, terutama terkait penggunaan antibiotik berlebihan, melalui rencana aksi global. Tindakan ini harapannya mampu menahan terbentuknya berbagai mikroorganisme resisten, terutama yang bersifat *emerging* (Founou et al. 2016). Langkah-langkah tersebut diantaranya:

1. Kampanye kesadaran masyarakat tentang penggunaan antibiotik dan resistensi antibiotik.  
Peningkatan kesadaran melalui media massa dan sosial serta penyampaian “*key messages*” secara terus menerus dapat berkontribusi secara efektif untuk mengurangi konsumsi antibiotik dan tingkat resistensi antibiotik. Dalam hal ini bukan hanya petani, pekerja rumah potong hewan, penjamah makanan (*food handler*), dan dokter hewan yang dapat terkena ancaman resistensi antibiotik dalam rantai makanan, tetapi semua lapisan masyarakat umum harus dilibatkan dan dididik.
2. Kampanye kesadaran keamanan pangan.  
Keamanan pangan merupakan disiplin ilmu yang bertujuan untuk memastikan pangan yang aman dan mencegah penyakit bawaan makanan di setiap tahap rantai produksi pangan termasuk penanganan, transportasi,



- penyimpanan, dan persiapan. Kampanye kesadaran keamanan pangan sangat penting untuk meningkatkan pengetahuan konsumen dan penjamah makanan untuk mencegah penyakit dan bahaya infeksi bawaan makanan (termasuk residu antibiotik, gen resisten antibiotik, dan bakteri resisten antibiotik). Beberapa langkah keamanan pangan, seperti mencuci tangan dengan air dan sabun beberapa kali dalam sehari (terutama sebelum dan sesudah menyiapkan makanan, serta setelah menggunakan toilet), mencuci sayuran yang efektif, suhu memasak yang cukup, serta penyimpanan pangan yang baik merupakan hal-hal penting untuk mengurangi penyebaran mikroba resistensi antibiotik dan prevalensi infeksi bawaan makanan akibat mikroba resisten antibiotik. Mwamakamba et al. (2012) melaporkan praktik-praktik terkait keamanan pangan yang dirujuk dari WHO melalui tool sederhana yang bernama “lima kunci untuk pangan yang lebih aman” sehingga dapat membantu memastikan keamanan pangan dari *farm to fork*.
3. Pemberian edukasi dan pelatihan  
Langkah selanjutnya yang dapat dilakukan untuk membatasi penggunaan antibiotik berlebihan dan menghentikan penyebaran mikroba resisten antibiotik yaitu mengedukasi dokter hewan secara intensif terkait resep antibiotik konservatif sehingga dapat menghambat munculnya mikroba resisten antibiotik; pendekatan *One Health* yang memiliki peranan penting dalam mengendalikan mikroba resisten antibiotik dari *farm to fork*; pemberian bantuan, dukungan, dan pelatihan kepada pekerja yang rentan terpapar (seperti petani, pemotongan hewan dan penjamah makanan); serta memberikan panduan tentang penggunaan antibiotik yang rasional dan praktik pertanian yang baik sesuai dengan tingkat pendidikan mereka. Inisiatif tersebut harus didukung di tingkat global, dan diadaptasi di tingkat lokal melalui kepemimpinan dari menteri terkait, industri, praktisi pertanian, dan dokter hewan. Strategi pemantauan juga harus dikembangkan untuk mengevaluasi perkembangan dari program edukasi tersebut.
  4. Memperkuat pengetahuan melalui penelitian dan pengawasan  
Penerapan sistem pengawasan rantai makanan yang terintegrasi, aktif melakukan penelitian berkelanjutan (seperti studi epidemiologi dan molekuler untuk jangka panjang) dari *farm to fork*, mendukung pendekatan *One Health* dan pedoman *Codex Alimentarius Commission*, konsisten dalam melaporkan sumber data pasif, aktif, dan wabah untuk mengisi kesenjangan data, serta melakukan pengawasan dan evaluasi pada dampak kampanye kesadaran masyarakat terhadap penggunaan antibiotik rasional dan mikroba resisten antibiotik sehingga dapat menghambat penyebaran mikroba resisten antibiotik (Prabhakar et al. 2010; Sharma et al. 2018). Hasil yang diperoleh dari program pengawasan tersebut dapat memberikan suatu informasi terkait pengambilan keputusan, kebijakan berbasis bukti-bukti yang akurat, serta dapat membantu dalam mengalokasikan sumber daya yang tepat untuk mencegah dan menahan mikroba resisten antibiotik melalui rantai makanan.
  5. Mengurangi jumlah penyakit menular melalui program vaksinasi dan biosekuriti.  
Peningkatan kesehatan hewan memiliki potensi untuk mengurangi ketergantungan yang berlebihan pada antibiotik tanpa mempengaruhi produktivitas dan biaya. Program vaksinasi direkomendasikan sebagai metode pencegahan infeksi pada hewan dan harus secara signifikan dilakukan agar dapat mengurangi konsumsi antibiotik sekaligus meningkatkan produktivitas. Kampanye vaksinasi massal harus diterapkan seperti yang dilakukan pada manusia, karena untuk memastikan kesehatan hewan. Semakin besar penggunaan vaksin, maka semakin rendah terjadinya infeksi (Woolhouse et al. 2015), sehingga dapat secara efektif melindungi hewan dari infeksi bakteri. Namun, mungkin diperlukan program pengawasan secara teratur dan berkelanjutan terkait program vaksin untuk memastikan efikasinya (O'Neill 2015). Langkah-langkah biosekuriti dalam pangan dan pertanian harus secara signifikan mengurangi atau menghilangkan bakteri resisten antibiotik dari *farm to fork* sehingga dapat menurunkan jumlah penyakit menular. Biosekuriti dapat dilakukan dengan cara penerapan praktik pertanian yang baik, praktik kebersihan yang baik, praktik kedokteran hewan yang baik, menerapkan

prosedur berbasis analisis bahaya dan titik kendali kritis, serta menerapkan manajemen dan pengujian risiko bahaya mikrobiologis.

6. Mengoptimalkan penggunaan antibiotik rasional.

Optimalisasi penggunaan antibiotik rasional dapat dilakukan dengan larangan penggunaan antibiotik, melarang akses tanpa batas terhadap penggunaan antibiotik, serta menegakkan peraturan legislatif beserta kebijakannya. Menurut “Daftar Agen Antimikroba Penting untuk Hewan” ketika antibiotik diperlukan secara wajar, maka penting untuk mengikuti prinsip dan kriteria yang ditetapkan untuk penggunaan antibiotik. Oleh karena itu, penting bagi setiap negara untuk melibatkan pemangku kepentingan dari berbagai sektor (pemerintah, industri, pakar, praktisi, dan entitas internasional) untuk menetapkan target yang realistis sehingga capaian untuk mengoptimalkan penggunaan antibiotik dapat terpenuhi.

### KESIMPULAN

Resistensi antibiotik merupakan tantangan kesehatan masyarakat karena memiliki dampak kesehatan dan sosial-ekonomi yang secara signifikan dipengaruhi oleh penggunaan antibiotik pada rantai pangan sehingga dapat menjadi ancaman penting terhadap kesehatan manusia dan ketahanan pangan. Perkembangan tren pangan yang saat ini cenderung mengarah ke pangan segar dan pangan proses minimal juga memiliki peran dalam penyebaran resistensi antibiotik. Penyebaran tersebut dapat terjadi karena konsumsi pangan yang mungkin masih mengandung sel hidup yang tidak stres akibat pengolahan, ataupun adanya pangan yang mengandung gen resisten antibiotik yang dilepaskan oleh sel bakteri yang mengalami kerusakan akibat proses pengolahan. WHO telah memaparkan langkah-langkah pencegahan yang dapat dilakukan untuk membatasi penggunaan antibiotik secara berlebihan melalui rencana aksi global, sehingga dapat menahan terbentuknya mikroba resisten antibiotik. Oleh karena itu, negara-negara, baik di negara maju maupun berkembang, harus mengikuti rekomendasi dari WHO dan FAO untuk mengimplementasikan rencana aksi nasional yang mencakup sektor manusia, hewan, dan lingkungan.

### DAFTAR PUSTAKA

- Aarestrup, F. M. 2005. Veterinary drug usage and antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 96(4):271–281.
- Ahmed, A. M., and T. Shimamoto. 2015. Molecular characterization of multidrug-resistant *Shigella* spp. of food origin. *International Journal of Food Microbiology* 194:78–82.
- Al-Nabulsi, A. A., T. M. Osaili, R. R. Shaker, A. N. Olaimat, Z. W. Jaradat, N. A. Zain Elabedeen, and R. A. Holley. 2015. Effects of osmotic pressure, acid, or cold stresses on antibiotic susceptibility of *Listeria monocytogenes*. *Food Microbiology* 46:154–160.
- Alekshun, M. N., and S. B. Levy. 1997. Regulation of chromosomally mediated multiple antibiotic resistance: The mar regulon. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41(10):2067–2075.
- Ammor, M. S., A. B. Flórez, A. H. A. M. Van Hoek, C. G. De Los Reyes-Gavilán, H. J. M. Aarts, A. Margolles, and B. Mayo. 2007. Molecular characterization of intrinsic and acquired antibiotic resistance in lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology* 14(1–3):6–15.
- Andersson, D. I., and D. Hughes. 2014. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nature Reviews Microbiology* 12(7):465–478.
- Aquilanti, L., C. Garofalo, A. Osimani, G. Silvestri, C. Vignaroli, and F. Clementi. 2007. Isolation and molecular characterization of antibiotic-resistant lactic acid bacteria from poultry and swine meat products. *Journal of Food Protection* 70(3):557–565.
- Arsène, S., and R. Leclercq. 2007. Role of a qnr-like, gene in the intrinsic resistance of *Enterococcus faecalis* to fluoroquinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51(9):3254–3258.
- Bag, S., T. S. Ghosh, S. Banerjee, O. Mehta, J. Verma, M. Dayal, A. Desigamani, P. Kumar, B. Saha, S. Kedia, V. Ahuja, T. Ramamurthy, and B. Das. 2019. Molecular Insights into Antimicrobial Resistance Traits of Commensal Human Gut Microbiota. *Microbial Ecology* 77(2):546–557.

- Al Bayssari, C., F. Dabboussi, M. Hamze, and J. M. Rolain. 2015. Emergence of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in livestock animals in Lebanon. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 70(3):950–951.
- Bernstad Saraiva Schott, A., S. Vukicevic, I. Bohn, and T. Andersson. 2013. Potentials for food waste minimization and effects on potential biogas production through anaerobic digestion. *Waste Management and Research* 31(8):811–819.
- Blair, J. M. A., G. E. Richmond, and L. J. V. Piddock. 2014. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. *Future Microbiology* 9(10):1165–1177.
- Van Boeckel, T. P., C. Brower, M. Gilbert, B. T. Grenfell, S. A. Levin, T. P. Robinson, A. Teillant, and R. Laxminarayan. 2015. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112(18):5649–5654.
- Boonyasiri, A., T. Tangkoskul, C. Seenama, J. Saiyarin, S. Tiengrim, and V. Thamlikitkul. 2014. Prevalence of antibiotic resistant bacteria in healthy adults, foods, food animals, and the environment in selected areas in Thailand. *Pathogens and Global Health* 108(5):235–245.
- Van Boxstael, S., K. Dierick, X. Van Huffel, M. Uyttendaele, D. Berkvens, L. Herman, S. Bertrand, C. Wildemaue, B. Catry, P. Butaye, and H. Imberechts. 2012. Comparison of antimicrobial resistance patterns and phage types of *Salmonella* Typhimurium isolated from pigs, pork and humans in Belgium between 2001 and 2006. *Food Research International* 45(2):913–918.
- Bucur, F. I., L. Grigore-Gurgu, P. Crauwels, C. U. Riedel, and A. I. Nicolau. 2018. Resistance of *Listeria monocytogenes* to Stress Conditions Encountered in Food and food processing environments. *Frontiers in Microbiology* 9(NOV):1–18.
- Cahill, S. M., P. Desmarchelier, V. Fattori, A. Bruno, and A. Cannavan. 2017. Global perspectives on antimicrobial resistance in the food chain. *Food Protection Trends* 37(5):353–360.
- Chang, Q., W. Wang, G. Regev-Yochay, M. Lipsitch, and W. P. Hanage. 2015. Antibiotics in agriculture and the risk to human health: How worried should we be? *Evolutionary Applications* 8(3):240–247.
- Coetzee, J., C. Corcoran, E. Prentice, M. Moodlet, M. Mendelson, L. Poirrel, P. Nordmann, and A. Brink. 2014. A global call for action to combat antimicrobial resistance: Can we get it right this time? *South African Medical Journal* 104(7):478–479.
- Cole, E. C., R. M. Addison, J. R. Rubino, K. E. Leese, P. D. Dulaney, M. S. Newell, J. Wilkins, D. J. Gaber, T. Wineinger, and D. A. Criger. 2003. Investigation of antibiotic and antibacterial agent cross-resistance in target bacteria from homes of antibacterial product users and nonusers. *Journal of Applied Microbiology* 95(4):664–676.
- Costa, F., I. F. Carvalho, R. C. Montelaro, P. Gomes, and M. C. L. Martins. 2011. Covalent immobilization of antimicrobial peptides (AMPs) onto biomaterial surfaces. *Acta Biomaterialia* 7(4):1431–1440.
- Danielsen, M., and A. Wind. 2003. Susceptibility of *Lactobacillus* spp. to antimicrobial agents. *International Journal of Food Microbiology* 82(1):1–11.
- Deak, T., and J. Farkas. 2013. *Microbiology of thermally preserved foods: canning and novel physical methods*. DEStech Publications, Inc.
- Deghorain, M., P. Goffin, L. Fontaine, J. L. Mainardi, R. Daniel, J. Errington, B. Hallet, and P. Hols. 2007. Selectivity for D-lactate incorporation into the peptidoglycan precursors of *Lactobacillus plantarum*: Role of Aad, a VanX-like D-alanyl-D-alanine dipeptidase. *Journal of Bacteriology* 189(11):4332–4337.
- Depoorter, P., D. Persoons, M. Uyttendaele, P. Butaye, L. De Zutter, K. Dierick, L. Herman, H. Imberechts, X. Van Huffel, and J. Dewulf. 2012. Assessment of human exposure to 3rd generation cephalosporin resistant *E. coli* (CREC) through consumption of broiler meat in Belgium. *International Journal of Food Microbiology* 159(1):30–38.
- Desalegne, E., and M. Adane. 2010. Prevalence and Antimicrobial Resistance of *Campylobacter* Isolates from Humans. *Foodborne Pathogens and Disease* 7(6):7–

- 10.
- Duffy, G., C. Walsh, I. S. Blair, and D. A. McDowell. 2006. Survival of antibiotic resistant and antibiotic sensitive strains of *E. coli* O157 and *E. coli* O26 in food matrices. *International Journal of Food Microbiology* 109(3):179–186.
- Ebinesh, A., G. S. Vijaykumar, and T. S. Kiran. 2018. Exposure to stress minimizes the zone of antimicrobial action: a phenotypic demonstration with six *Acinetobacter baumannii* strains. *MicroMedicine* 6(1):16–35.
- Elisha, B. G., and P. Courvalin. 1995. Analysis of genes encoding d-alanine:d-alanine ligase-related enzymes in *leuconostoc mesenteroides* and *lactobacillus* spp. [Gene 152 (1995) 79-83] (PII:0378-1119(94)00692-X). *Gene* 161(1):139.
- Fang, Y., L. M. McMullen, and M. G. Gänzle. 2020. Effect of drying on oxidation of membrane lipids and expression of genes encoded by the Shiga toxin prophage in *Escherichia coli*. *Food Microbiology* 86(September 2019):103332.
- Fischer, J., I. Rodríguez, S. Schmoger, A. Friese, U. Roesler, R. Helmuth, and B. Guerra. 2012. *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67(7):1793–1795.
- Founou, L. L., R. C. Founou, and S. Y. Essack. 2016. Antibiotic resistance in the food chain: A developing country-perspective. *Frontiers in Microbiology* 7(NOV):1–19.
- Gevers, D., G. Huys, and J. Swings. 2003. In vitro conjugal transfer of tetracycline resistance from *Lactobacillus* isolates to other Gram-positive bacteria. *FEMS Microbiology Letters* 225(1):125–130.
- Haug, J. B., D. Berild, M. Walberg, and Å. Reikvam. 2014. Hospital- and patient-related factors associated with differences in hospital antibiotic use: Analysis of national surveillance results. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 3(1).
- Heianza, Y., W. Ma, X. Li, Y. Cao, A. T. Chan, E. B. Rimm, F. B. Hu, K. M. Rexrode, J. E. Manson, and L. Qi. 2020. Duration and Life-Stage of Antibiotic Use and Risks of All-Cause and Cause-Specific Mortality: Prospective Cohort Study. *Circulation Research*:364–373.
- Hernandes, R. T., A. F. Ju, and V. L. M. Rall. 2017. Cross-Contamination and Biofilm Formation by *Salmonella* XX(Xx):1–5.
- Holmes, A. H., L. S. P. Moore, A. Sundsfjord, M. Steinbakk, S. Regmi, A. Karkey, P. J. Guerin, and L. J. V. Piddock. 2016. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet* 387(10014):176–187.
- Hummel, A. S., C. Hertel, W. H. Holzapfel, and C. M. A. P. Franz. 2007. Antibiotic resistances of starter and probiotic strains of lactic acid bacteria. *Applied and Environmental Microbiology* 73(3):730–739.
- Iweriebor, B. C., C. J. Iwu, L. C. Obi, U. U. Nwodo, and A. I. Okoh. 2015. Multiple antibiotic resistances among Shiga toxin producing *Escherichia coli* O157 in feces of dairy cattle farms in Eastern Cape of South Africa. *Clinical microbiology and vaccines. BMC Microbiology* 15(1):1–9.
- Klare, I., C. Konstabel, G. Werner, G. Huys, V. Vankerckhoven, G. Kahlmeter, B. Hildebrandt, S. Müller-Bertling, W. Witte, and H. Goossens. 2007. Antimicrobial susceptibilities of *Lactobacillus*, *Pediococcus* and *Lactococcus* human isolates and cultures intended for probiotic or nutritional use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 59(5):900–912.
- Komora, N., C. Bruschi, R. Magalhães, V. Ferreira, and P. Teixeira. 2017. Survival of *Listeria monocytogenes* with different antibiotic resistance patterns to food-associated stresses. *International Journal of Food Microbiology* 245:79–87.
- Landoni, M. F., and G. Albarellos. 2015. The use of antimicrobial agents in broiler chickens. *Veterinary Journal* 205(1):21–27.
- Leclercq, R., and P. Courvalin. 1991. Erratum: Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 35 (1268)). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 35(10):2165.
- Levy, S. B. 2002. Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance. *Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement* 92(1):65–71.
- Liu, Y. Y., Y. Wang, T. R. Walsh, L. X. Yi, R. Zhang, J. Spencer, Y. Doi, G. Tian, B. Dong,

- X. Huang, L. F. Yu, D. Gu, H. Ren, X. Chen, L. Lv, D. He, H. Zhou, Z. Liang, J. H. Liu, and J. Shen. 2016. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases* 16(2):161–168.
- Livermore, D. M., and N. Woodford. 2006. The  $\beta$ -lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. *Trends in Microbiology* 14(9):413–420.
- Ma, Y., G. Lan, C. Li, E. M. Cambaza, D. Liu, X. Ye, S. Chen, and T. Ding. 2019. Stress tolerance of Staphylococcus aureus with different antibiotic resistance profiles. *Microbial Pathogenesis* 133(May):103549.
- Marshall, B. M., and S. B. Levy. 2011. Food animals and antimicrobials: Impacts on human health. *Clinical Microbiology Reviews* 24(4):718–733.
- Marty, E., C. Bodenmann, J. Buchs, R. Hadorn, E. Eugster-Meier, C. Lacroix, and L. Meile. 2012. Prevalence of antibiotic resistance in coagulase-negative staphylococci from spontaneously fermented meat products and safety assessment for new starters. *International Journal of Food Microbiology* 159(2):74–83.
- Mathur, S., and R. Singh. 2005. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria - A review. *International Journal of Food Microbiology* 105(3):281–295.
- McMahon, M. A. S., J. Xu, J. E. Moore, I. S. Blair, and D. A. McDowell. 2007. Environmental stress and antibiotic resistance in food-related pathogens. *Applied and Environmental Microbiology* 73(1):211–217.
- de Mesquita Souza Saraiva, M., K. Lim, D. F. M. do Monte, P. E. N. Givisiez, L. B. R. Alves, O. C. de Freitas Neto, S. Kariuki, A. B. Júnior, C. J. B. de Oliveira, and W. A. Gebreyes. 2022. Antimicrobial resistance in the globalized food chain: a One Health perspective applied to the poultry industry. *Brazilian Journal of Microbiology* 53(1):465–486.
- Miranda, C. D., C. Kehrenberg, C. Ulep, S. Schwarz, and M. C. Roberts. 2003. Diversity of tetracycline resistance genes in bacteria from Chilean salmon farms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47(3):883–888.
- Mwamakamba, L., P. Mensah, F. Fontannaz-Aujoulat, M. Hlabana, F. Maiga, F. Bangoura, C. Mohamed, and L. Ingenbleek. 2012. The WHO five keys to safer food: A tool for food safety health promotion. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development* 12(52):6245–6259.
- Nelson, E. B. B. D., J. B. Cantey, D. W. Kimberlin, P. E. Palumbo, J. Sauberan, P. J. Howard Smart, W. J. Steinbach, and J. D. Nelson. 2019. *Nelson Pesiatic Antimicrobial Therapy*. Page (J. Bradley, editor). 25th edition. American Academy of Pediatrics.
- O'Neill, J. 2015. *Antimicrobials in Agriculture and the Environment: Reducing Unnecessary Use and Waste the Review on Antimicrobial Resistance*. London.
- Padungtod, P., M. Kadohira, and G. Hill. 2008. Livestock production and foodborne diseases from food animals in Thailand. *Journal of Veterinary Medical Science* 70(9):873–879.
- Page, S. W., and P. Gautier. 2012. Use of antimicrobial agents in livestock. *OIE Revue Scientifique et Technique* 31(1):145–188.
- Prabhakar, S. V. R. ., D. Sano, and N. Srivastava. 2010. Food Safety in the Asia-Pacific Region: Current Status , Policy Perspectives, and a Way Forward. *Sustainable Consumption and Production in The Asia-Pacific Region: Effective Responses in a Resource Constrained World*(March 2014):215–238.
- Price, L. B., M. Stegger, H. Hasman, M. Aziz, J. Larsen, P. S. Andersen, T. Pearson, A. E. Waters, J. T. Foster, J. Schupp, J. Gillette, E. Driebe, C. M. Liu, B. Springer, I. Zdovc, A. Battisti, A. Franco, J. Zmudzki, S. Schwarz, P. Butaye, E. Jouy, C. Pombo, M. C. Porrero, R. Ruimy, T. C. Smith, D. A. Robinson, J. S. Weese, C. S. Arriola, F. Yu, F. Laurent, P. Keim, R. Skov, and F. M. Aarestrup. 2012. Staphylococcus aureus CC398: Host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *mBio* 3(1):1–6.
- Rojo-Bezares, B., Y. Sáenz, P. Poeta, M. Zarazaga, F. Ruiz-Larrea, and C. Torres. 2006. Assessment of antibiotic susceptibility within lactic acid bacteria strains isolated from wine. *International Journal of Food Microbiology* 111(3):234–240.

- Sharma, C., N. Rokana, M. Chandra, B. P. Singh, R. D. Gulhane, J. P. S. Gill, P. Ray, A. K. Puniya, and H. Panwar. 2018. Antimicrobial resistance: Its surveillance, impact, and alternative management strategies in dairy animals. *Frontiers in Veterinary Science* 4(JAN):1–27.
- Usui, M., H. Nagai, M. Hiki, Y. Tamura, and T. Asai. 2013. Effect of antimicrobial exposure on AcrAB expression in *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar *Choleraesuis*. *Frontiers in Microbiology* 4(MAR):1–6.
- Ventola, L. C. 2015. Antibiotic Resistance Crisis. *Pharmacy and Therapeutics* 40(4):277–283.
- Verraes, C., S. Van Boxtael, E. Van Meervenne, E. Van Coillie, P. Butaye, B. Catry, M. A. de Schaetzen, X. Van Huffel, H. Imberechts, K. Dierick, G. Daube, C. Saegerman, J. De Block, J. Dewulf, and L. Herman. 2013. Antimicrobial resistance in the food chain: A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 10(7):2643–2669.
- Verraes, C., G. Vlaemynck, S. Van Weyenberg, L. De Zutter, G. Daube, M. Sindic, M. Uyttendaele, and L. Herman. 2015. A review of the microbiological hazards of dairy products made from raw milk. *International Dairy Journal* 50:32–44.
- Vranakis, I., I. Goniotakis, A. Psaroulaki, V. Sandalakis, Y. Tselentis, K. Gevaert, and G. Tsiotis. 2014. Proteome studies of bacterial antibiotic resistance mechanisms. *Journal of Proteomics* 97:88–99.
- Wesche, A. M., J. B. Gurtler, B. P. Marks, and E. T. Ryser. 2009. Stress, sublethal injury, resuscitation, and virulence of bacterial foodborne pathogens. *Journal of food protection* 72(5):1121–38.
- WHO. 2015. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance 10(9):354–355.
- Woode, B. K., F. Daliri, and E. B.-M. Daliri. 2020. Correlation Between food Processing-Associated Stress Tolerance and Antimicrobial Resistance in Food Pathogens. *Journal of Food Hygiene and Safety* 35(2):103–108.
- Woolhouse, M., M. Ward, B. Van Bunnik, and J. Farrar. 2015. Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 370(1670).
- Wright, G. D. 2011. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Chemical Communications* 47(14):4055–4061.
- Zhu, M., and X. Dai. 2018. High Salt Cross-Protects *Escherichia coli* from Antibiotic Treatment through Increasing Efflux Pump Expression. *mSphere* 3(2).
- Zou, S., W. Xu, R. Zhang, J. Tang, Y. Chen, and G. Zhang. 2011. Occurrence and distribution of antibiotics in coastal water of the Bohai Bay, China: Impacts of river discharge and aquaculture activities. *Environmental Pollution* 159(10):2913–2920.