



# LAPORAN ANALISIS GENOMIK RESISTANSI ANTIMIKROBA DARI ISOLAT *Escherichia coli* PADA AYAM PEDAGING Tahun 2018 – 2022

(Isolat Positif Fenotipik Resistan Kolistin)

Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan  
Kementerian Pertanian, Republik Indonesia  
2026



**LAPORAN ANALISIS GENOMIK  
RESISTANSI ANTIMIKROBA  
DARI ISOLAT *Escherichia coli*  
PADA AYAM PEDAGING**

**Tahun 2018 – 2022**

**(Isolat Positif Fenotipik Resistan Kolistin)**

Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan  
Kementerian Pertanian, Republik Indonesia  
2026

**© Hak Cipta Pemerintah Republik Indonesia 2026**

Edisi Pertama, 2026

Informasi dalam publikasi ini (tidak termasuk logo) dapat digunakan kembali secara bebas dalam format atau media apapun dengan tetap mencantumkan sumber. Penggunaan kembali materi ini mengikuti ketentuan peraturan perundang-undangan yang berlaku di Indonesia.

Rekomendasi sitasi: Ditjen PKH (2026). Analisis Genomik Resistansi Antimikroba Dari Isolat *Escherichia coli* Pada Ayam Pedaging Tahun 2018-2022. Jakarta (ID): Kementerian Pertanian Republik Indonesia.

Pertanyaan atau korespondensi lebih lanjut terkait publikasi ini dapat disampaikan kepada:

Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan  
Kementerian Pertanian Republik Indonesia  
Jl. Harsono RM No. 3 Gedung C, Lantai 6–9,  
Jakarta Selatan 12550  
E-mail: [ditjen.pkh@pertanian.go.id](mailto:ditjen.pkh@pertanian.go.id)

## Kolofon

Gambar-gambar yang ditampilkan pada buku merupakan milik Kementerian Pertanian Republik Indonesia dan FFCGI.

### Kontributor:

#### **Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan**

Dr. drh. Agung Suganda, M.Si.

#### **Direktorat Kesehatan Masyarakat Veteriner**

Dr. drh. I Ketut Wirata, M.Si

#### **Pengawasan Keamanan Produk Hewan**

drh. Ira Firgorita

drh. M. M. Hidayat, M.Sc

drh. Nuraini Triwijayanti, M.Si

drh. Agus Jaelani, M.Si

drh. Eka Handayani, M.Si

drh. Aji Barbora N., M.Si

drh. Fety Nurrachmawati

drh. Luthfi Nur Amalina, M.Sc

drh. Jayanti C. Aditama

drh. Iffa Fanadila Febriani

Balai Besar Veteriner Wates

Balai Besar Veteriner Denpasar

Balai Besar Veteriner Maros

Balai Veteriner Medan

Balai Veteriner Bukittinggi

Balai Veteriner Lampung

Balai Veteriner Subang

Balai Veteriner Banjarbaru

Balai Pengujian Mutu dan Sertifikasi Produk Hewan - Laboratorium Referensi Resistansi Antimikroba untuk sektor Kesehatan Hewan

#### **IPB University**

Dr. rer. nat Rahadian Pratama, M.Si



#### **Fleming Fund Country Grant to Indonesia**

Thomas R.D. Weaver, PhD

Asih Hartanti, M. Epid.

Ageng Wiyatno, M. Biomed.

## Kata Pengantar

Laporan analisis genomik resistansi antimikroba dari isolat *Escherichia coli* pada ayam pedaging merupakan pengembangan dari analisis resistansi antimikroba secara fenotipik yang telah dilakukan tahun 2018 hingga tahun 2022. Hal ini juga merupakan bagian dari pemanfaatan teknologi genomik sehingga memungkinkan tersedianya informasi komprehensif mengenai pola dan dinamika resistansi antimikroba.

Selain itu analisis genomik memberikan gambaran yang lebih akurat terhadap gen resistansi, mekanisme penyebaran, serta hubungan filogenetik antar isolat bakteri, sebagai dasar dalam penyusunan strategi pengendalian resistansi antimikroba yang lebih tepat sasaran dan pengambilan kebijakan yang berkelanjutan.

Kami menyampaikan penghargaan dan terima kasih kepada seluruh pihak yang terlibat, yang telah berkontribusi dalam pelaksanaan pengumpulan data, pengolahan data, analisis genomik, dan penyusunan laporan ini.

Semoga laporan ini bermanfaat bagi peningkatan kesehatan produk hewan, kesehatan hewan dan kesehatan masyarakat di Indonesia.

Jakarta, Juni 2026

Direktur Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan



Dr. drh. Agung Suganda, M.Si

## Ucapan Terima Kasih

Laporan ini diterbitkan oleh Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan, Kementerian Pertanian. Pada tahun 2019 pemerintah Indonesia telah menerbitkan kebijakan pelarangan penggunaan Kolistin pada hewan melalui Surat Edaran Direktur Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan Nomor 09016/PK.350/F/12/2019. Kebijakan ini bertujuan untuk menekan seleksi dan penyebaran gen resistansi Kolistin.

Hal ini menjadi perhatian utama dalam pengendalian AMR di sektor peternakan adalah penggunaan kolistin, yang dikategorikan sebagai antimikroba prioritas kritis bagi kesehatan manusia. Seluruh isolat yang digunakan dalam pengujian genomik dalam laporan ini berasal dari kegiatan surveilans resistansi antimikroba yang dilaksanakan oleh Kementerian Pertanian Republik Indonesia melalui Program Surveilans Nasional tentang Penggunaan dan Resistansi Antimikroba pada Hewan Darat di Indonesia.

Ucapan terima kasih disampaikan kepada dinas yang membidangi fungsi Peternakan dan Kesehatan Hewan di masing-masing wilayah pelaksanaan surveilans, Balai Besar Veteriner/Balai Veteriner (BBV/BV) dan Balai Pengujian Mutu dan Sertifikasi Produk Hewan (BPMSPH) serta Direktorat Kesehatan Masyarakat Veteriner yang telah berkontribusi dalam kompilasi, validasi dan analisis data.

Apresiasi juga disampaikan kepada Dr. rer. nat Rahadian Pratama, M.Si dari IPB University atas kontribusi kepakaran, pendampingan teknis analisis data dan penyusunan laporan. Kementerian Kesehatan, Direktorat Kesehatan Masyarakat Veteriner, Direktorat Kesehatan Hewan, Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan (BBPMSOH), Balai Besar Veteriner Wates (BBV Wates), Balai Besar Veteriner Farma (BBVF) Pusvetma atas partisipasi aktif dalam peningkatan kapasitas dan kompetensi pengembangan pengujian genomik.

Penghargaan disampaikan kepada tim *Fleming Fund Country Grant to Indonesia* (FFCGI) yang telah berkontribusi secara teknis dalam kegiatan surveilans penggunaan dan resistansi antimikroba, serta penyusunan dan publikasi laporan ini. Selanjutnya kepada semua tim yang telah terlibat dalam penyediaan data, informasi, maupun dukungan pada setiap tahap pelaksanaan program surveilans ini.

Laporan ini diharapkan dapat menjadi rujukan informasi dalam upaya pengendalian resistansi antimikroba di Indonesia demi terwujudnya kesehatan manusia dan hewan yang berkelanjutan.

Proyek ini didanai oleh *Fleming Fund* dari UK *Department of Health and Social Care* melalui UK *International Development*. Pandangan yang disampaikan dalam publikasi ini merupakan pandangan tim penyusun dan tidak selalu mencerminkan pandangan resmi UK *Department of Health and Social Care*.

Analisis dan interpretasi dalam laporan ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab tim penyusun.

## Daftar Singkatan

|            |                                                                            |
|------------|----------------------------------------------------------------------------|
| AGP        | <i>Antibiotic Growth Promoter</i>                                          |
| AMR        | <i>Antimicrobial Resistance</i> - Resistansi Antimikroba                   |
| AST        | <i>Antimicrobial Susceptibility Testing</i> - Uji Sensitivitas Antimikroba |
| BPMSPH     | Balai Pengujian Mutu dan Sertifikasi Produk Hewan                          |
| BBPMSOH    | Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan                      |
| Ditkeswan  | Direktorat Kesehatan Hewan                                                 |
| Ditjen PKH | Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan                         |
| BBV        | Balai Besar Veteriner                                                      |
| BV         | Balai Veteriner                                                            |
| BBVF       | Balai Besar Veteriner Farma Pusvetma                                       |
| Pusvetma   |                                                                            |
| ESBL       | <i>Extended-Spectrum Beta-Lactamases</i>                                   |
| EPEC       | <i>Escherichia coli enteropatogenik</i>                                    |
| EHEC       | <i>Enterohemorrhagic Escherichia coli</i>                                  |
| EAEC       | <i>Enteraggregative Escherichia coli</i>                                   |
| ETEC       | <i>Enterotoxigenic Escherichia coli</i>                                    |
| ExPEC      | <i>Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli</i>                         |
| FFCGI      | <i>Fleming Fund Country Grant to Indonesia</i>                             |
| MDR        | <i>Multidrug Resistance</i>                                                |
| MIC        | <i>Minimal Inhibitory Concentration</i> - Konsentrasi Hambat Minimum       |
| MGE        | <i>Mobile Genetic Elements</i>                                             |
| MLST       | <i>Multi-Locus Sequence Typing</i>                                         |
| ONT        | <i>Oxford Nanopore Technology</i>                                          |
| RAN PRA    | Rencana Aksi Nasional Pengendalian Resistansi Antimikroba                  |
| RPHU       | Rumah Potong Hewan Unggas                                                  |
| ST         | <i>Sequence Type</i>                                                       |
| TPU        | Tempat Pemotongan Unggas                                                   |
| UPT        | Unit Pelaksana Teknis                                                      |
| WGS        | <i>Whole Genome Sequencing</i>                                             |
| WHO        | <i>World Health Organization</i>                                           |
| WOAH       | <i>World Organisation of Animal Health</i>                                 |

## **Ikhtisar**

Laporan ini menyajikan temuan-temuan dari studi resistansi antimikroba berbasis *Whole-Genome-Sequencing* (WGS) pada isolat *Escherichia coli* (*E. coli*) dari hewan ternak di Indonesia. Sebanyak 493 isolat *E. coli* resistan terhadap Kolistin yang dikoleksi pada tahun 2018 hingga 2022 dari delapan Balai Besar Veteriner/Balai Veteriner.

## **Temuan Utama**

- 87,4% isolat mengalami *Multidrug Resistant* (MDR) yaitu resistan terhadap tiga atau lebih golongan antibiotik secara bersamaan.
- 15,8% isolat membawa gen *mcr-1.1* yang berada di plasmid sebagai penyandi resistansi terhadap Kolistin yang merupakan antibiotik *last resort* untuk pengobatan manusia.
- 98,9% isolat resistan terhadap golongan Betalaktam, golongan antibiotik yang umum digunakan untuk kesehatan manusia maupun kesehatan hewan.
- 85,4% isolat mengalami resistansi terhadap Kuinolon yang termasuk kategori golongan antibiotik *critically important*.
- 100 klon bakteri yang berbeda (*sequence type*) teridentifikasi, termasuk klon yang telah diakui secara internasional berisiko tinggi menyebabkan pandemi.
- Gen resistan yang berlokasi di plasmid berperan sebesar 44,6% untuk anotasi resistansi antimikroba, mengindikasikan potensial tinggi untuk penyebaran gen secara horizontal antar spesies bakteri.

Temuan-temuan ini menggambarkan ancaman resistansi antimikroba terhadap kesehatan masyarakat Indonesia melalui rantai pangan. Oleh karena itu diperlukan tindakan kebijakan yang segera dan terkoordinasi di bawah kerangka *One Health*.



# Daftar Isi

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Kolofon .....                                                                         | 4  |
| Kata Pengantar .....                                                                  | 5  |
| Ucapan Terima Kasih .....                                                             | 6  |
| Daftar Singkatan .....                                                                | 7  |
| Ikhtisar .....                                                                        | 8  |
| Temuan Utama .....                                                                    | 8  |
| Daftar Isi .....                                                                      | 9  |
| Pendahuluan.....                                                                      | 13 |
| Tujuan .....                                                                          | 14 |
| Kegiatan Analisis Genomik .....                                                       | 15 |
| Metodologi .....                                                                      | 15 |
| Uji Kepekaan Antimikroba atau <i>Antimicrobial Susceptibility Testing</i> (AST) ..... | 15 |
| Uji Skrining Resistansi Kolistin dengan CHROMagar™ COL-APSE .....                     | 15 |
| Analisis Genomik.....                                                                 | 15 |
| Analisis Bioinformatika .....                                                         | 16 |
| Hasil Surveilans .....                                                                | 18 |
| Deskripsi Sampel dan Isolat .....                                                     | 18 |
| Analisis Klonal dan Filogenetik .....                                                 | 21 |
| Tipe sekuens (ST) utama .....                                                         | 21 |
| Pola Resistansi Antimikroba .....                                                     | 23 |
| Profil Gen Resistansi Dominan.....                                                    | 29 |
| Kolistin .....                                                                        | 29 |
| Betalaktam dan Penghasil ESBL .....                                                   | 29 |
| Kuinolon .....                                                                        | 30 |
| Lokasi Gen Penyandi Resistansi.....                                                   | 31 |
| Gen Virulensi .....                                                                   | 32 |
| Ko-Seleksi AMR oleh Logam Berat .....                                                 | 34 |
| Analisis Lintas Sektor ( <i>One Health</i> ).....                                     | 35 |
| Pembahasan.....                                                                       | 37 |
| Interpretasi Tren AMR nasional .....                                                  | 37 |
| Analisis Klonal dan Filogenetik .....                                                 | 37 |
| Pola Resistansi Antibiotik.....                                                       | 37 |
| Pola Gen Resistansi dan Korelasi Fenotipe dan Genotipe .....                          | 38 |
| Risiko untuk kesehatan masyarakat dan keamanan pangan.....                            | 38 |

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Keterbatasan Studi.....                                             | 39 |
| Kesimpulan .....                                                    | 39 |
| Daftar Pustaka .....                                                | 40 |
| Lampiran 1. Gambaran umum dataset.....                              | 41 |
| Lampiran 2. Ringkasan Klasifikasi MDR .....                         | 41 |
| Lampiran 3. Persentase Resistansi menurut Golongan Antibiotik ..... | 42 |
| Lampiran 4. 20 Gen AMR Teratas menurut Persentase .....             | 43 |
| Lampiran 5. Distribusi Asal Gen .....                               | 44 |
| Lampiran 6. Distribusi Tipe Anotasi .....                           | 44 |
| Lampiran 7. Sequence Types Berisiko Tinggi Utama .....              | 45 |
| Lampiran 8. Distribusi Isolat Temporal (2018–2022) .....            | 45 |
| Lampiran 9. Gen Virulensi Utama yang Terdeteksi.....                | 46 |

## Daftar Gambar

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 1 Grafik Jumlah Sampel dari Tahun 2018 – 2022 .....                  | 20 |
| Gambar 2 Jumlah Cakupan MLST dari Tahun 2018-2022 .....                     | 20 |
| Gambar 3 Distribusi Sampel Berdasarkan BBV dan BV .....                     | 21 |
| Gambar 4 Tipe Sekuen MLST .....                                             | 22 |
| Gambar 5 Distribusi MLST Berdasarkan BBV/BV .....                           | 23 |
| Gambar 6 Distribusi Kelas Resistansi Antibiotik .....                       | 25 |
| Gambar 7 Distribusi MDR Keseluruhan .....                                   | 26 |
| Gambar 8 Distribusi MDR Berdasarkan Jumlah Kelas Resistansi Antibiotik..... | 27 |
| Gambar 9 Distribusi MDR Berdasarkan BBV/BV .....                            | 28 |
| Gambar 10 Tren Persentase MDR dari Tahun 2018-2022 .....                    | 29 |
| Gambar 11 Pola Temporal Resistansi Kolistin .....                           | 35 |
| Gambar 12 Resistansi Kolistin Berdasarkan BBV dan BV.....                   | 36 |

## Daftar Tabel

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 1 Jumlah isolat yang terkumpul periode 2018-2022.....   | 19 |
| Tabel 2 Persentase Tingkat Resistansi Antimikroba.....        | 23 |
| Tabel 3 Gen Penyandi Betalaktam .....                         | 30 |
| Tabel 4 Gen Penyandi Resistansi Kuinolon .....                | 31 |
| Tabel 5 Persentase Lokasi Gen Penyandi Resistan .....         | 32 |
| Tabel 6 Persentase Gen Virulensi .....                        | 33 |
| Tabel 7 Persentase Gen Penyandi Non Resistan Antibiotik ..... | 34 |

## Pendahuluan

Resistensi antimikroba (*Antimicrobial Resistance/AMR*) merupakan ancaman kesehatan global yang berdampak luas terhadap kesehatan hewan, manusia, dan lingkungan. Peningkatan penggunaan antimikroba pada sektor peternakan berkontribusi signifikan terhadap percepatan muncul dan menyebarnya bakteri resisten. Studi oleh Van Boeckel dkk. (2015) memproyeksikan bahwa penggunaan antimikroba pada hewan produksi di Indonesia akan mengalami peningkatan sebesar 202% pada tahun 2030 apabila tidak dilakukan intervensi yang efektif. Proyeksi ini menunjukkan urgensi penguatan kebijakan dan sistem pengendalian penggunaan antimikroba di sektor peternakan nasional.

Pengendalian AMR di tingkat nasional telah dilaksanakan melalui program surveilans fenotipik dalam kerangka program nasional AMR. Data surveilans fenotipik serta isolat bakteri yang tersimpan di fasilitas *Biorepository* Balai Pengujian Mutu dan Sertifikasi Produk Hewan (BPMSPH), yang dikirimkan oleh delapan Balai Besar Veteriner/Balai Veteriner (BBV/BV) dari tahun 2018 hingga tahun 2022, menjadi sumber data penting untuk mengevaluasi tren resistensi. Meskipun pengujian fenotipik telah menunjukkan adanya kecenderungan penurunan resistensi terhadap beberapa antimikroba tertentu, pendekatan ini belum sepenuhnya menggambarkan keberadaan dan dinamika gen penyandi resistensi di tingkat molekuler. Oleh karena itu, diperlukan analisis AMR berbasis genomik terhadap isolat-isolat tersebut guna mengidentifikasi gen resistensi, mekanisme penyebaran, serta potensi transmisi horizontal.

Salah satu perhatian utama dalam pengendalian AMR di sektor peternakan adalah penggunaan Kolistin, yang dikategorikan sebagai antimikroba prioritas kritis bagi kesehatan manusia. Pemerintah Indonesia telah menerbitkan kebijakan pelarangan penggunaan kolistin pada hewan melalui Surat Edaran Direktur Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan Nomor 09016/PK.350/F/12/2019. Kebijakan ini bertujuan untuk menekan potensi risiko resistensi (*multidrug*) Kolistin yang merupakan *last drug of choice* untuk penyakit infeksi saluran pencernaan dan bakteremia pada manusia. Kolistin dalam daftar WHO termasuk dalam kelompok *Highest Critically Important Antimicrobials for Human Medicine* dan dalam daftar WOAHA termasuk kelompok *Veterinary Highly Important Antimicrobial Agents*.

Hasil surveilans fenotipik menunjukkan adanya penurunan tingkat resistensi terhadap Kolistin pasca kebijakan tersebut, namun demikian masih diperlukan analisis lebih lanjut secara genotipik untuk mendeteksi keberadaan dan persistensi gen penyandi resistensi (gen *mcr*) yang mungkin masih beredar di populasi bakteri. Pelaksanaan analisis data surveilans secara genomik memungkinkan identifikasi gen resistensi secara spesifik, klon bakteri, serta pemetaan elemen genetik bergerak yang berperan dalam penyebaran resistensi pada manusia, hewan dan lingkungan.

Berdasarkan latar belakang tersebut, diperlukan kajian analisis AMR genomik terhadap isolat bakteri koleksi surveilans nasional untuk mengevaluasi gambaran gen resistensi, khususnya pasca pelarangan Kolistin pada hewan, serta mendukung penguatan kebijakan pengendalian AMR berbasis bukti ilmiah di Indonesia.

# Regulasi Pengendalian Resistansi Antimikroba

Regulasi yang menjadi acuan dalam pengendalian resistansi antimikroba di Indonesia:

- Undang-Undang Nomor 18 Tahun 2009 Juncto Undang-Undang Nomor 41 Tahun 2014 tentang Peternakan dan Kesehatan Hewan
- Instruksi Presiden (Inpres) Nomor 4 Tahun 2019 tentang Peningkatan Kemampuan Dalam Mencegah, Mendeteksi, dan Merespons Wabah Penyakit, Pandemi Global, dan Kedaruratan Nuklir, Biologi, dan Kimia
- Peraturan Pemerintah Nomor 95 Tahun 2012 tentang Kesehatan Masyarakat Veteriner dan Kesejahteraan Hewan
- Peraturan Menteri Koordinator Bidang Pembangunan Manusia dan Kebudayaan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2021 tentang Rencana Aksi Nasional Pengendalian Resistansi Antimikroba Tahun 2020-2024
- Peraturan Menteri Pertanian Nomor 14 Tahun 2017 tentang Klasifikasi Obat Hewan
- Peraturan Menteri Pertanian Nomor 16 Tahun 2021 tentang Kajian Lapangan dan Pengawasan Obat Hewan
- Peraturan Menteri Pertanian Nomor 15 Tahun 2008 tentang Pedoman Monitoring Residu dan Cemaran Mikroba
- Peraturan Menteri Pertanian Nomor 11 Tahun 2020 tentang Nomor Kontrol Veteriner
- Keputusan Menteri Pertanian Nomor 63/KPTS/PK.300/F/01/2026 tentang Pelarangan Penggunaan Obat Hewan Pada Ternak yang Produknya Untuk Konsumsi Manusia
- WHO - Rencana Aksi Global Badan untuk Pengendalian Resistansi Antimikroba Tahun 2015
- FAO - Rencana Aksi Pengendalian Resistansi Antimikroba Tahun 2021 – 2025
- WOA - Strategi untuk Pengendalian Resistansi Antimikroba dan Penggunaan Antimikroba yang Bijak Tahun 2016

## Tujuan

Tujuan analisis data AMR secara genomik adalah:

1. Mengidentifikasi pola resistansi antimikroba, gen resistansi, dan mekanisme molekuler pada isolat *E. coli* pada ayam pedaging sehingga tergambarkan potensi resistansi antimikroba yang tidak diekspresikan secara fenotip.
2. Mendeteksi kemunculan dan penyebaran *sequence type* prioritas sehingga diperoleh gambaran *sequence type* (ST) berisiko tinggi, bakteri MDR, maupun gen resistansi yang penting.
3. Menyediakan data ilmiah untuk menilai efektivitas kebijakan penggunaan antimikroba, intervensi pengendalian AMR, dan sumber informasi bagi pemangku kepentingan lainnya.
4. Meningkatkan kapasitas surveilans berbasis genomik dan tantangan surveilans genomik sebagai bagian proses penguatan sistem surveilans berkelanjutan.
5. Mendukung kebijakan pengendalian AMR untuk keberlanjutan program jangka panjang.

## Kegiatan Analisis Genomik

Analisis genomik dalam surveilans Antimicrobial Resistance (AMR) merupakan tahap lanjutan yang dilakukan setelah proses isolasi bakteri dan uji kepekaan antimikroba selesai. Tahap ini bertujuan untuk mengidentifikasi keberadaan gen-gen penanda yang berperan dalam mekanisme resistansi.

Surveilans AMR pada sektor kesehatan hewan dirancang untuk mengumpulkan data secara tahunan dan memantau pola resistansi *E. coli* dan *Salmonella* spp. pada ayam pedaging, namun laporan ini difokuskan pada resistansi *E. coli*. Sampel diambil dari rumah potong hewan unggas (RPHU) serta tempat pemotongan unggas (TPU) oleh Balai Besar dan Balai Veteriner Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan (Ditjen PKH).

## Metodologi

### Uji Kepekaan Antimikroba atau *Antimicrobial Susceptibility Testing* (AST)

Pengujian kepekaan antimikroba menggunakan *broth microdilution* terhadap 14 (empat belas) panel antibiotik yaitu ampicilin, azitromisin, seftaksim, seftazidim, kloramfenikol, siprofloksasin, kolistin, gentamisin, meropenem, asam nalidiksik, sulfametoksazol, tetrasiklin, tigesiklin, trimetoprim. Luaran yang dihasilkan berupa konsentrasi minimal hambatan antimikroba terhadap pertumbuhan bakteri (MIC atau *Minimum Inhibitory Concentration*). Adapun jenis antimikroba yang dapat diuji sebanyak 14 jenis, seperti yang telah disebutkan sebelumnya. Hasil AST dikategorikan sebagai *Susceptible* (S), *Intermediate* (I), dan *Resistant* (R). Isolat yang digunakan dalam analisis genomik ini merupakan isolat pada rentang waktu tahun 2018 – 2022 yang resistan terhadap kolistin dan tersimpan pada fasilitas Laboratorium *Biorepository* BPMSPH.

### Uji Skrining Resistansi Kolistin dengan CHROMagar™ COL-APSE

Pada isolat yang diterima, dilakukan pengujian skrining kolistin menggunakan CHROMagar™ COL-APSE. Isolat ditumbuhkan pada *Nutrient Agar* (NA) kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 35°C. Koloni yang tumbuh diambil dan dibuat suspensi 0,5 McFarland. Suspensi ditanam pada media CHROMagar™ lalu diinkubasi kembali selama 24 jam. Isolat resistan kolistin secara fenotip ditandai dengan hasil positif berupa tumbuhnya koloni berwarna merah muda pada media. Berdasarkan hasil uji skrining resistansi kolistin tersebut diperoleh isolat yang positif resistan terhadap kolistin. Isolat tersebut kemudian dianalisis lebih lanjut menggunakan pemeriksaan WGS.

## Analisis Genomik

Analisis Genomik dengan *Whole Genome Sequencing* menggunakan Oxford Nanopore Technology MinION. Tahapan analisis sebagai berikut:

1. Ekstraksi DNA

Protokol ekstraksi DNA dapat dilihat pada DNeasy® PowerWater® Kit (Qiagen, 2022). Sebelum dilakukan ekstraksi, isolat *E. coli* murni ditanam pada *Nutrient Agar* dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Koloni bakteri kemudian dipanen dan dimasukkan ke dalam *microcentrifuge tube*.

2. *Whole Genome Sequencing* (WGS)

Protokol sequencing sesuai kit Rapid Sequencing gDNA-barcoding (SQK-RBK-110-96) (Oxford Nanopore Technologies, 2022) yang terdiri dari beberapa langkah berikut :

- **Persiapan Sampel**

Menyiapkan DNA genomik (gDNA) atau amplicon dengan memastikan kuantitas (biasanya 50–200 µg per sampel) dan kemurnian yang sesuai standar.

- **Tagmentation (Barcoding)**

Menambahkan *Rapid Barcode* unik dari pelat 96-well ke setiap sampel. Enzim transposase akan memotong DNA sekaligus menempelkan tag barcode secara bersamaan.

- **Inkubasi**

Menginkubasi campuran (umumnya 30°C selama 2 menit, dilanjutkan 80°C selama 2 menit) untuk proses tagmentasi dan menonaktifkan enzim setelahnya.

- **Penggabungan (Pooling)**

Mencampur seluruh sampel yang telah diberi *barcode* individual ke dalam satu tabung kolektif.

- **Pembersihan (Clean-up)**

Melakukan purifikasi menggunakan manik magnetik (seperti AMPure XP beads) untuk memekatkan pustaka DNA (*library*) dan membuang fragmen kecil atau sisa reagen.

- **Pemasangan Adaptor**

Menambahkan *Rapid Adapter* (RAP) ke kumpulan sampel yang telah bersih agar *library* dapat terbaca oleh alat sekuensing.

- **Priming dan Loading**

Menyiapkan *flow cell* dengan larutan *priming buffer*, lalu memasukkan *library* DNA yang sudah siap untuk memulai proses sekuensing.

## Analisis Bioinformatika

Hasil WGS dilakukan analisa bioinformatika secara *offline* menggunakan PC berbasis sistem operasi Linux Ubuntu 24.04, RAM 128 Gb dan prosesor Intel Core i5-13500, dan media penyimpanan jenis SSD berkapasitas 2 TB. Seluruh tahapan analisis dikerjakan menggunakan perangkat lunak berbasis *command-line* yang berjalan pada lingkungan Conda/Mamba. Tahapan analisis beserta perangkat lunak yang digunakan adalah sebagai berikut.

### 1. **Quality Control (QC) Reads menggunakan NanoPlot**

Data reads hasil sekuensing Oxford Nanopore Technology (ONT) diperiksa kualitasnya menggunakan perangkat lunak NanoPlot v1.42.0. Parameter yang dievaluasi meliputi jumlah total *reads*, total basa yang dihasilkan (*total bases*),



nilai rata-rata panjang *reads* (*mean read length*), nilai N50, serta distribusi skor kualitas (*Q-score*). Perintah yang digunakan adalah sebagai berikut:

```
NanoPlot --fastq <input.fastq.gz> --outdir <output_dir> -t 8 --plots dot
```

## 2. Perakitan Genom (*Assembly*) menggunakan Flye dan *Polishing* menggunakan Medaka

Perakitan genom isolat *E. coli* dilakukan menggunakan perangkat lunak Flye v2.9.6 dengan menentukan parameter ukuran genom sebesar 4,8 Mb yang sesuai dengan ukuran referensi genom *E. coli*. Mode sekuensing yang digunakan adalah `--nano-raw` untuk data ONT mentah (*raw reads*). Perintah yang digunakan adalah:

```
flye --nano-raw <input.fastq.gz> -g 4.8m --asm-coverage 50 --out-dir <output_dir> --threads 8
```

Hasil perakitan kemudian dipoles (*polishing*) menggunakan Medaka v1.11.3 untuk meningkatkan akurasi konsensus sekuens dengan mengoreksi kesalahan sistematis yang dihasilkan selama proses perakitan. Model yang digunakan disesuaikan dengan reagen yang digunakan pada proses sekuensing (misalnya untuk reagen v9 maka `r941_min_hac_g507`). Perintah yang digunakan adalah:

```
medaka_consensus -i <input.fastq.gz> -d <assembly.fasta> -o <output_dir> -m r941_min_hac_g507 -t 8
```

Kualitas hasil perakitan dievaluasi menggunakan QUAST v5.2.0 dengan memeriksa jumlah *contig*, total panjang *assembly*, nilai N50, dan L50 sebagai indikator kualitas perakitan.

## 3. Anotasi Gen Resistansi Antimikroba menggunakan AMRFinderPlus

Identifikasi gen resistansi antimikroba (AMR) dilakukan menggunakan perangkat lunak AMRFinderPlus v3.12.8 dengan database NCBI Pathogen Detection Reference Gene Catalog. Analisis dilakukan pada sekuens nukleotida hasil perakitan yang telah dipoles. Parameter organisme (`--organism Escherichia`) ditentukan untuk mengaktifkan deteksi *point mutation* yang spesifik terhadap *E. coli*, termasuk mutasi pada gen *gyrA*, *parC*, dan rRNA yang berkaitan dengan resistansi terhadap fluorokuinolon, aminoglikosida, dan makrolida. Parameter `--mutation_all` digunakan untuk melaporkan genotipe di seluruh posisi yang diskrening untuk *point mutation*, termasuk posisi *wildtype* dan varian yang belum dikenali (*unknown*), sehingga memungkinkan identifikasi awal varian baru yang berpotensi terlibat dalam resistansi. Perintah yang digunakan adalah:

```
amrfinder -n <assembly.fasta> --organism Escherichia --mutation_all <point_mut_report.tsv> -o <output.tsv> --threads 8 --plus
```

Output berupa tabel yang memuat informasi nama elemen resistansi, kelas dan subkelas antibiotik, metode deteksi (BLAST/HMM/POINTX), serta cakupan (% *coverage*) dan identitas (% *identity*) terhadap sekuens referensi. Database AMRFinderPlus diperbarui terlebih dahulu sebelum analisis menggunakan perintah `amrfinder -u`.

## 4. Identifikasi Plasmid dan Kromosom menggunakan PlasmidHunter

Klasifikasi *contig* hasil perakitan menjadi elemen kromosomal dan plasmid dilakukan menggunakan PlasmidHunter v1.0. PlasmidHunter memanfaatkan pendekatan berbasis *machine learning* (*gradient boosting*) yang mengintegrasikan fitur-fitur sekuens seperti frekuensi k-mer, *GC content*, dan kepadatan gen untuk membedakan plasmid dari kromosom tanpa memerlukan *database* referensi eksternal yang besar. Perintah yang digunakan adalah:

```
python PlasmidHunter.py -i <assembly.fasta> -o <output_dir> -t  
8
```

Setiap *contig* diberikan skor probabilitas plasmid (*plasmid score*) antara 0 dan 1. *Contig* dengan skor  $\geq 0,5$  diklasifikasikan sebagai plasmid, sedangkan *contig* dengan skor  $< 0,5$  diklasifikasikan sebagai kromosom. Hasil klasifikasi digunakan sebagai dasar untuk analisis distribusi gen AMR antara elemen kromosomal dan plasmid, sehingga dapat diinferensikan potensi penyebaran gen resistansi secara horizontal melalui *mobile genetic elements* (MGE).

Validasi lebih lanjut dilakukan dengan mengintegrasikan hasil PlasmidHunter dengan output AMRFinderPlus, dengan cara mencocokkan koordinat *contig* yang membawa gen AMR terhadap hasil klasifikasi plasmid/kromosom.

## 5. Identifikasi *Sequence type* (ST) menggunakan MLST

Penentuan *sequence type* (ST) isolat *E. coli* dilakukan menggunakan perangkat lunak MLST v2.23.0 (Torsten Seemann) yang mengimplementasikan skema *Multilocus Sequence Typing* (MLST) Achtman berbasis tujuh gen *housekeeping* (*adhA*, *fumC*, *gyrB*, *icd*, *mdh*, *purA*, dan *recA*) dengan *database* PubMLST. Perintah yang digunakan adalah:

```
mlst --scheme ecoli <assembly.fasta> > <mlst_output.tsv>
```

Luaran berupa tabel yang memuat informasi skema MLST yang digunakan, nomor alel untuk setiap gen *housekeeping*, serta nomor ST yang ditetapkan berdasarkan kombinasi alel tersebut. Isolat yang tidak dapat ditetapkan ST-nya (*novel combination*) ditandai dengan tanda (-) dan dilaporkan sebagai ST baru yang potensial. *Database* PubMLST diperbarui secara berkala menggunakan perintah `mlst --update` sebelum analisis untuk memastikan penggunaan alel terkini.

Hasil MLST selanjutnya diintegrasikan dengan data AMR dan plasmid untuk menganalisis distribusi gen resistansi dalam konteks latar belakang klonal (*clonal lineage*)

# Hasil Surveilans

## Deskripsi Sampel dan Isolat

Berdasarkan hasil pengumpulan isolat dalam program surveilans AMR periode 2018 – 2022, diperoleh sebanyak 4.871 isolat *Escherichia coli* (Tabel 1). Dari jumlah tersebut, 493 isolat teridentifikasi menunjukkan resistansi terhadap kolistin berdasarkan pengujian fenotipik menggunakan metode *broth microdilution* yang merupakan metode standar untuk penentuan *minimum inhibitory concentration* (MIC). Seluruh isolat yang teridentifikasi tersebut kemudian disimpan dalam fasilitas *biorepository* BPMSPH pada suhu  $-80^{\circ}\text{C}$  untuk menjaga stabilitas dan

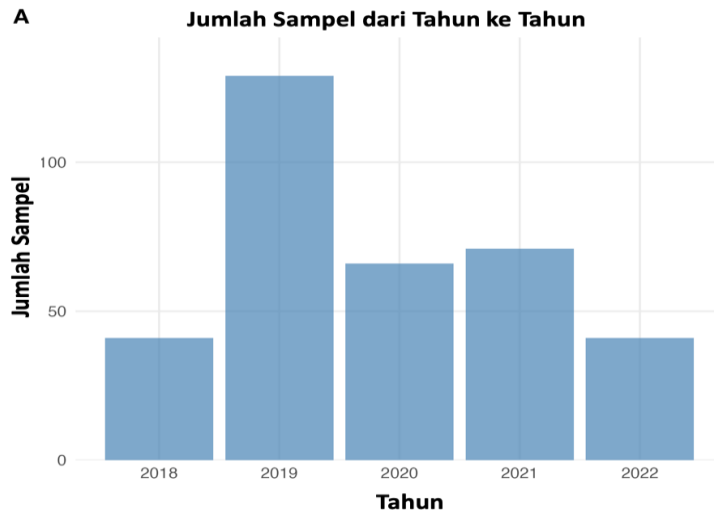
viabilitas isolat. Sebelum proses analisis genomik dilakukan, seluruh isolat terlebih dahulu melalui tahap peremajaan (*revival*) kultur untuk memastikan viabilitas dan kemurnian isolat.

Tabel 1 Jumlah isolat yang terkumpul periode 2018-2022

| <b>Tahun</b> | <b>Total Isolat Terkumpul</b> | <b>Jumlah Isolat Resitan Kolistin</b> | <b>Persentase Positif Resistan Kolistin</b> | <b>Jumlah Isolat yang dianalisis WGS</b> | <b>Jumlah Isolat yang memenuhi kriteria</b> |
|--------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 2018         | 363                           | 65                                    | 18%                                         | 44                                       | 41                                          |
| 2019         | 1089                          | 228                                   | 21%                                         | 130                                      | 129                                         |
| 2020         | 701                           | 77                                    | 11%                                         | 67                                       | 66                                          |
| 2021         | 1539                          | 76                                    | 5%                                          | 74                                       | 71                                          |
| 2022         | 1179                          | 47                                    | 4%                                          | 45                                       | 41                                          |
| Total        | 4871                          | 493                                   | 10%                                         | 360                                      | 348                                         |

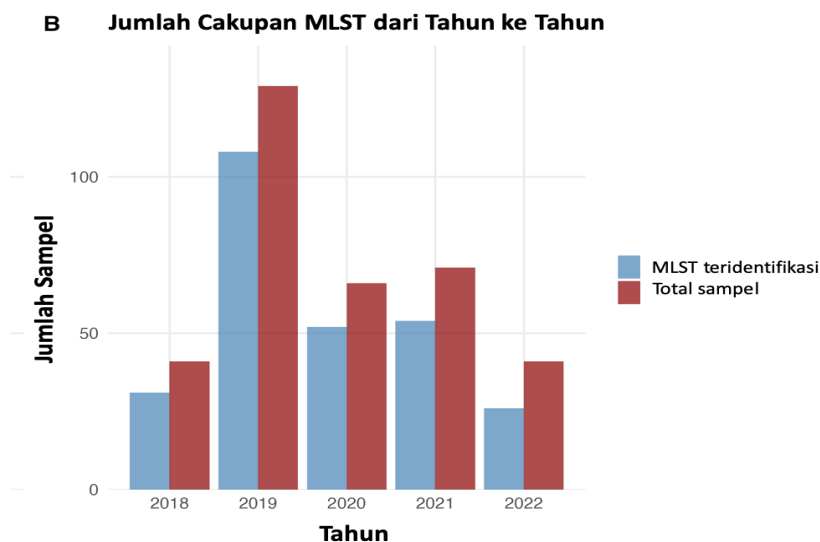
Distribusi isolat resistan kolistin bervariasi setiap tahun. Pada tahun 2018, dari 363 isolat yang terkumpul, sebanyak 65 isolat (18%) teridentifikasi resistan kolistin dan 44 isolat di antaranya dianalisis lebih lanjut menggunakan metode *Whole Genome Sequencing* (WGS). Pada tahun 2019, jumlah isolat yang terkumpul meningkat menjadi 1.089 isolat, dengan 228 isolat (21%) menunjukkan resistansi terhadap kolistin, dan 130 isolat selanjutnya dianalisis menggunakan WGS. Pada tahun 2020, dari 701 isolat yang diperoleh, sebanyak 77 isolat (11%) terdeteksi resistan kolistin dan 67 isolat memenuhi kriteria untuk analisis WGS. Selanjutnya pada tahun 2021, jumlah isolat yang terkumpul mencapai 1.539 isolat, dengan 76 isolat (5%) teridentifikasi resistan kolistin, dan 74 isolat dianalisis lebih lanjut menggunakan WGS. Sementara itu pada tahun 2022, dari 1.179 isolat yang dikumpulkan, sebanyak 47 isolat (4%) menunjukkan resistansi terhadap kolistin dan 45 isolat dianalisis menggunakan WGS. Secara keseluruhan, dari 493 isolat *E. coli* yang teridentifikasi resistan kolistin, sebanyak 360 isolat untuk dilakukan analisis genomik menggunakan WGS. Dari 360 isolat tersebut, hanya 348 isolat yang berhasil dianalisa dan memenuhi persyaratan kualitas dan kelayakan.

Gambar 1 menunjukkan bahwa tahun 2019 merupakan periode dengan jumlah analisis WGS tertinggi, sementara pada tahun-tahun berikutnya jumlah sampel yang dianalisis cenderung lebih rendah namun relatif stabil. Variasi jumlah sampel yang dianalisis setiap tahun kemungkinan dipengaruhi oleh jumlah isolat yang teridentifikasi resistan kolistin serta kelayakan isolat untuk dianalisis lebih lanjut menggunakan metode WGS.



Gambar 1 Grafik Jumlah Sampel dari Tahun 2018 – 2022

Jumlah sekuens yang berhasil dianalisis pada Gambar 2 menunjukkan hubungan positif dengan jumlah sampel yang dianalisis setiap tahun. Peningkatan jumlah sampel yang diperoleh dalam program surveilans diikuti oleh peningkatan jumlah isolat yang berhasil diidentifikasi tipe sekuensnya melalui analisis *Multi Locus Sequence Typing* (MLST).

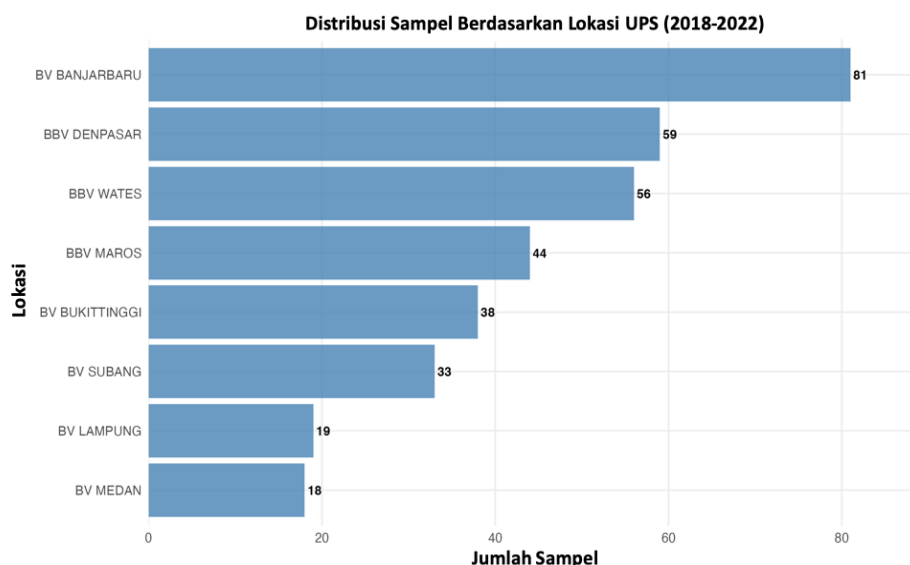


Gambar 2 Jumlah Cakupan MLST dari Tahun 2018-2022

Secara keseluruhan, pada setiap tahun pengamatan terdapat sejumlah sampel yang tidak dapat diklasifikasikan ke dalam tipe sekuens yang tersedia di repositori internasional. Isolat-isolat tersebut berpotensi merepresentasikan tipe sekuens baru (*novel* ST) yang belum pernah dilaporkan sebelumnya dan berpotensi untuk didaftarkan sebagai ST baru yang berasal dari Indonesia.

Berdasarkan Gambar 3 hasil surveilans resistansi antimikroba periode tahun 2018–2022, diperoleh sejumlah isolat yang dianalisis secara fenotipik dan genotipik dari

beberapa Unit Pelaksana Teknis (UPT) lingkup Balai Besar Veteriner dan Balai Veteriner. Total jumlah isolat yang diperoleh adalah sebanyak 348 isolat. Masing-masing berasal dari Balai Besar Banjarbaru (81), Balai Besar Veteriner Denpasar (59), Balai Besar Veteriner Wates (56), Balai Balai Besar Veteriner Maros (44), Balai Veteriner Bukittinggi (38), Balai Veteriner Subang (33), Balai Veteriner Medan (18), dan Balai Veteriner Lampung (19) terkonfirmasi valid dengan 100 tipe sekuens unik.



Gambar 3 Distribusi Sampel Berdasarkan BBV dan BV

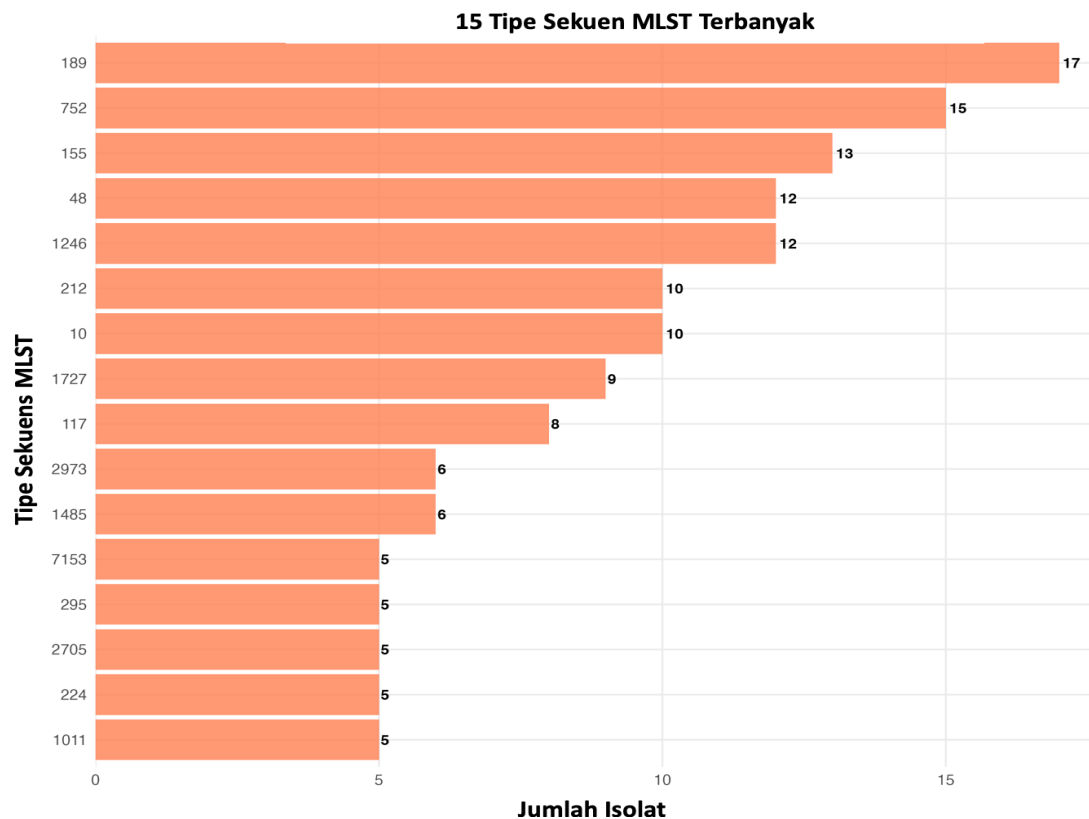
## Analisis Klonal dan Filogenetik

### Tipe sekuens (ST) utama

Pengelompokan *Multi Locus Sequence Typing* (MLST) pada Gambar 4 menunjukkan cakupan sebesar 77,9% dari seluruh dataset, dengan 271 isolat berhasil ditetapkan ke dalam *sequence type* (ST), sementara 77 isolat lainnya tidak dapat dikelompokkan ke dalam ST yang tersedia dalam basis data internasional. Hasil ini menunjukkan bahwa sebagian besar data genom yang dihasilkan memiliki kualitas yang memadai untuk dilakukan karakterisasi genetik melalui pendekatan MLST.

Analisis keragaman genetik menunjukkan adanya 100 tipe MLST unik, yang mencerminkan tingkat keragaman genetik yang cukup tinggi di antara isolat yang dianalisis. Meskipun demikian, terdapat pengelompokan yang lebih dominan pada beberapa tipe sekuens tertentu. Tiga tipe yang paling sering ditemukan adalah ST189 (17 isolat), diikuti oleh ST752 (15 isolat) dan ST155 (13 isolat).

Selain itu, beberapa tipe sekuens lain juga ditemukan dengan frekuensi yang relatif tinggi, di antaranya ST48 (12 isolat) dan ST1246 (12 isolat). Tipe lain yang juga cukup sering teridentifikasi meliputi ST212 (10 isolat) dan ST10 (10 isolat). Temuan ini menunjukkan bahwa meskipun terdapat keragaman tipe MLST yang luas, sejumlah tipe tertentu cenderung lebih dominan dalam populasi isolat yang dianalisis pada studi ini.

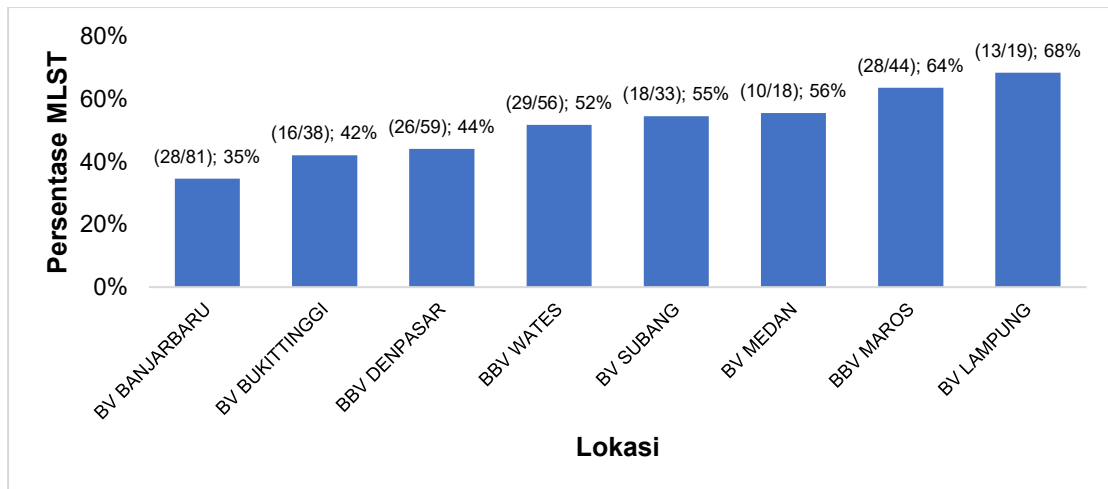


Gambar 4 Tipe Sekuens MLST

Keragaman genetik berdasarkan lokasi pengambilan sampel menunjukkan variasi tingkat diversitas tipe MLST antar Balai Veteriner. BV Lampung menunjukkan rasio diversitas tertinggi (68,0%; 13/19), diikuti oleh BBV Maros (64,0%; 28/44) dan BV Medan (56,0%; 10/18). Nilai diversitas yang tinggi pada lokasi-lokasi tersebut mengindikasikan bahwa isolat yang ditemukan kemungkinan berasal dari berbagai sumber atau galur yang berbeda.

Tingkat keragaman genetik yang relatif tinggi juga terlihat pada BV Subang (55,0%; 18/33) dan BBV Wates (52,0%; 29/56), yang menunjukkan adanya variasi tipe sekuens yang cukup luas pada wilayah tersebut. Sementara itu, BBV Denpasar (44,0%; 26/59) dan BV Bukittinggi (42,0%; 16/38) menunjukkan tingkat keragaman genetik yang sedang. Sebaliknya, BV Banjarbaru menunjukkan tingkat keragaman genetik terendah (35,0%; 28/81), yang mengindikasikan adanya dominasi tipe sekuens tertentu atau dominasi klonal yang lebih kuat dibandingkan lokasi lainnya.

Secara keseluruhan, Gambar 5 mengindikasikan bahwa pada beberapa lokasi didominasi oleh satu galur yang sama dari galur tertentu (*clonal expansion*), sementara pada lokasi lain kemungkinan masuknya bakteri dari berbagai sumber berbeda dari galur yang lebih heterogen (introduksi berulang) atau yang memungkinkan adanya paparan antibiotik berbagai varian genetik.



Gambar 5. Distribusi MLST Berdasarkan BBV/BV

## Pola Resistansi Antimikroba

Dari dataset ini, terdeteksi resistansi terhadap 14 golongan antimikroba yang diringkas pada Tabel 2

Tabel 2 Persentase Tingkat Resistansi Antimikroba

| No | Golongan Antibiotik     | Isolat Resistan | Persentase | Signifikasi Klinis |
|----|-------------------------|-----------------|------------|--------------------|
| 1  | Betalaktam              | 344/348         | 98,9%      | Sangat tinggi      |
| 2  | Kuinolon                | 297/348         | 85,3%      | Sangat tinggi      |
| 3  | Aminoglikosida          | 286/348         | 82,2%      | Tinggi             |
| 4  | Sulfonamida             | 255/348         | 73,3%      | Sedang             |
| 5  | Tetrasiklin             | 230/348         | 66,1%      | Sedang             |
| 6  | Trimetoprim             | 222/348         | 63,8%      | Sedang             |
| 7  | Makrolida               | 111/348         | 31,9%      | Sedang             |
| 8  | Linkosamida             | 91/348          | 26,1%      | Sedang             |
| 9  | Fosfomisin              | 73/348          | 21,0%      | Sedang             |
| 10 | Kolistin (gen mcr)      | 59/348          | 17,0%      | Kritis             |
| 11 | Fenikol (Kloramfenikol) | 53/348          | 15,2%      | Rendah - Sedang    |
| 12 | Nitrofurantoin          | 23/348          | 6,6%       | Rendah - Sedang    |
| 13 | Streptotrisin           | 15/348          | 4,3%       | Rendah             |

Analisis terhadap berbagai kelas antimikroba menunjukkan tingkat resistansi yang sangat bervariasi pada isolat yang dianalisis. Hasil pada Tabel 2 menunjukkan bahwa resistansi tertinggi terjadi pada golongan betalaktam (98,9%), diikuti oleh kuinolon/fluorokuinolon (85,3%) dan aminoglikosida (82,2%). Tingginya tingkat resistansi pada tiga golongan antibiotik ini menunjukkan adanya paparan yang kuat terhadap penggunaan antibiotik tersebut.

Resistansi terhadap sulfonamid (73,3%) dan tetrasiklin (66,1%) juga relatif tinggi, dengan persentase di atas 60%. Selain itu, resistansi terhadap trimetoprim (63,8%) juga menunjukkan proporsi yang cukup besar pada populasi isolat yang dianalisis.

Sebaliknya, resistansi terhadap beberapa kelas antibiotik lainnya relatif lebih rendah, seperti makrolida (31,9%), linkosamida (26,1%), serta fosfomisin (21,0%) yang berada pada tingkat sedang. Sementara itu, resistansi terhadap kolistin yang dimediasi gen *mcr* (17,0%), dan fenikol (kloramfenikol) (15,2%), menunjukkan persentase yang lebih rendah dibandingkan dengan golongan antibiotik lainnya. Resistansi terhadap nitrofurantoin (6,6%) dan streptomisin (4,3%) merupakan yang paling rendah di antara seluruh kelas antibiotik yang dianalisis.

Tingginya resistansi terhadap antibiotik betalaktam (98,9%) mengindikasikan bahwa hampir seluruh isolat kemungkinan telah memproduksi enzim betalaktamase, yang berperan dalam menonaktifkan antibiotik golongan tersebut. Temuan ini menegaskan tingginya paparan antibiotik dan potensi penyebaran gen resistansi pada populasi bakteri yang dianalisis.

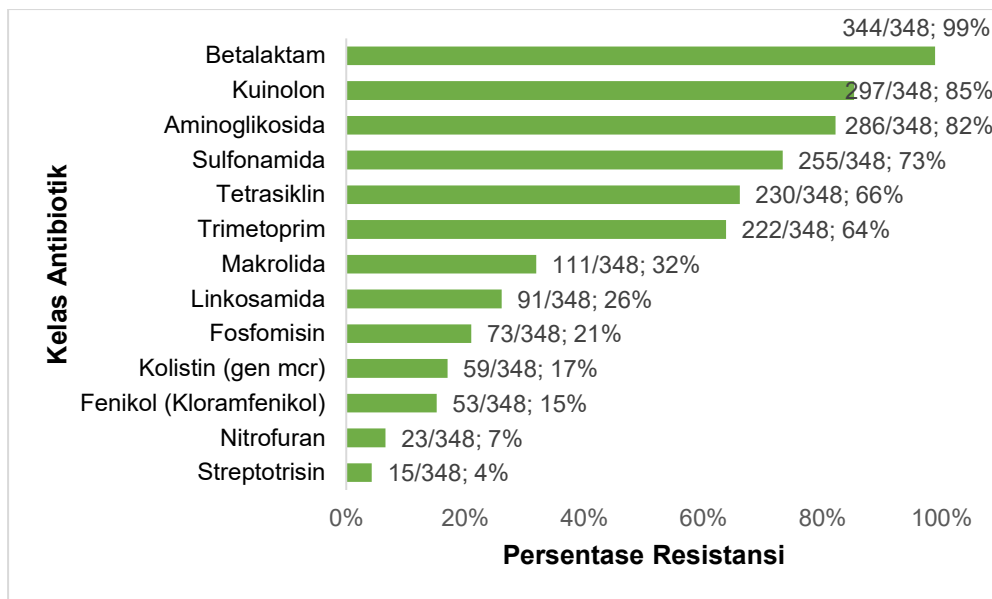
Selain ditemukannya gen penanda resistansi tersebut diatas, ditemukan juga mekanisme resistansi melalui pompa Efluks MDR pada 342 dari 348 isolat (98,3%). Hal ini menunjukkan tingkat persentase yang sangat tinggi. Pompa efluks MDR adalah mekanisme pertahanan pada bakteri berupa protein transporter yang berada di membran sel, yang berfungsi memompa keluar berbagai zat asing termasuk antibiotik dari dalam sel ke lingkungan luar. Keberadaan mekanisme ini berperan dalam meningkatkan kemampuan bakteri untuk mengeluarkan berbagai jenis antibiotik dari dalam sel, sehingga berkontribusi terhadap terjadinya resistansi antimikroba.

Pada gambar 6 menunjukkan bahwa tingkat resistansi pada isolat yang dianalisis bervariasi antar kelas antibiotik. Resistansi tertinggi ditemukan pada golongan betalaktam sebesar 98,9% (n=344). Hal ini menunjukkan bahwa hampir seluruh isolat memiliki kemampuan untuk menonaktifkan antibiotik golongan ini, kemungkinan melalui produksi enzim betalaktamase.

Tingkat resistansi yang tinggi juga teridentifikasi pada golongan kuinolon sebesar 85,3% (n=297) dan aminoglikosida sebesar 82,2% (n=286). Tingginya persentase resistansi pada kedua golongan ini mengindikasikan adanya paparan terhadap antibiotik yang cukup kuat pada populasi bakteri yang dianalisis.

Resistansi terhadap sulfonamid juga tergolong tinggi dengan persentase 73,3% (n=255), diikuti oleh tetrasiklin sebesar 66,1% (n=230). Nilai ini menunjukkan bahwa lebih dari separuh isolat telah membawa determinan genetik yang berkaitan dengan resistansi terhadap kedua kelas antibiotik tersebut. Sebaliknya, tingkat resistansi yang lebih rendah ditemukan pada beberapa kelas antibiotik lainnya. Resistansi terhadap trimetoprim sebesar 63,8% (n=222), makrolida tercatat sebesar 31,9% (n=111), sementara resistansi terhadap kolistin sebesar 17,0% (n=59) dan fenikol sebesar 15,2% (n=53) merupakan yang paling rendah di antara kelas antibiotik yang dianalisis.





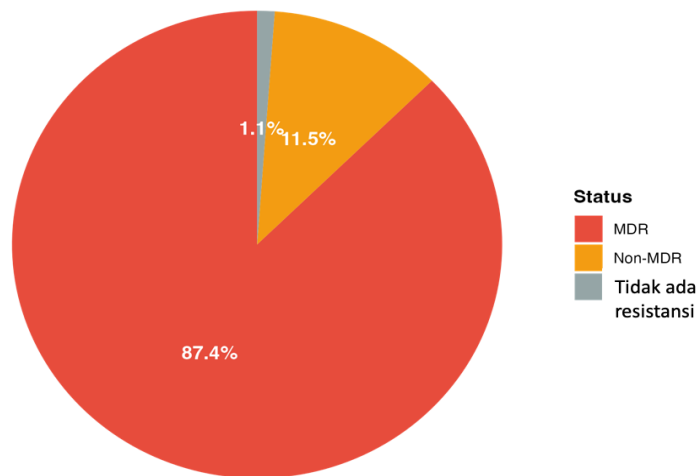
Gambar 6 Distribusi Kelas Resistansi Antibiotik

Secara keseluruhan, pola resistansi ini menunjukkan dominasi resistansi terhadap antibiotik yang umum digunakan, khususnya golongan betalaktam, kuinolon, dan aminoglikosida, yang mencerminkan adanya paparan antibiotik yang kuat dalam populasi bakteri yang dianalisis. Pola ini juga memberikan gambaran penting mengenai potensi penyebaran gen resistansi antibiotik pada isolat yang berasal dari program surveilans AMR.

Sebanyak 87,4% isolat pada Gambar 7 ini memenuhi kriteria MDR, yaitu menunjukkan resistansi terhadap tiga atau lebih kelas antibiotik. Sementara itu, 11,5% isolat tergolong non-MDR, dan hanya 1,1% isolat yang masih sensitif terhadap seluruh antimikroba yang diuji.

A

Distribusi MDR Keseluruhan

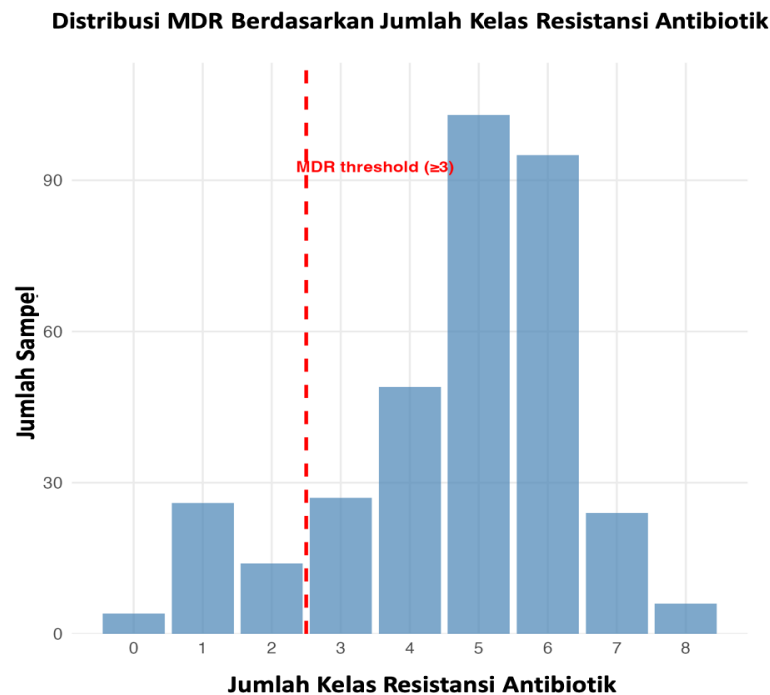


Gambar 7 Distribusi MDR Keseluruhan

Proporsi isolat MDR yang sangat tinggi menunjukkan bahwa sebagian besar populasi bakteri yang dianalisis telah mengalami akumulasi determinan gen resistansi terhadap berbagai kelas antibiotik. Kondisi ini mengindikasikan adanya paparan antibiotik yang kuat serta potensi penyebaran gen resistansi yang luas dalam populasi bakteri tersebut.

Lebih lanjut, distribusi jumlah kelas resistansi menunjukkan dominasi isolat dengan akumulasi resistansi yang tinggi, yaitu isolat yang resistan terhadap lima kelas antibiotik, diikuti oleh isolat yang resistan terhadap enam kelas antibiotik, serta isolat yang resistan terhadap empat kelas antibiotik. Pola ini menunjukkan bahwa fenomena MDR pada isolat yang dianalisis tidak hanya terbatas pada ambang minimal MDR, tetapi juga mencerminkan tingkat resistansi yang lebih kompleks dengan keterlibatan banyak kelas antibiotik.

Pada Gambar 8 menunjukkan bahwa sebagian besar isolat memiliki resistansi terhadap beberapa kelas antibiotik sekaligus. Garis batas MDR ( $\geq 3$  kelas antibiotik) yang ditunjukkan pada grafik memperlihatkan bahwa mayoritas isolat berada di sisi kanan ambang batas tersebut, yang menandakan dominasi isolat dengan karakteristik MDR.



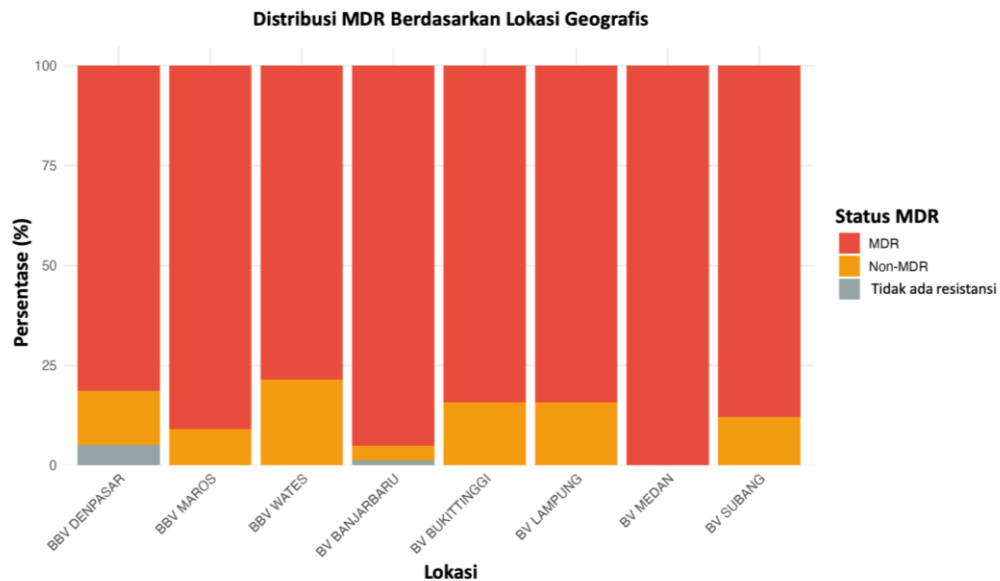
Gambar 8 Distribusi MDR Berdasarkan Jumlah Kelas Resistansi Antibiotik

Distribusi jumlah kelas resistansi menunjukkan bahwa puncak frekuensi terdapat pada isolat yang resistan terhadap 5 kelas antibiotik, diikuti oleh isolat yang resistan terhadap 6 kelas antibiotik. Selain itu, sejumlah isolat juga menunjukkan resistansi terhadap 4 kelas antibiotik.

Sebaliknya, jumlah isolat yang memiliki resistansi terhadap 0–2 kelas antibiotik relatif lebih sedikit, yang menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil populasi isolat yang masih memiliki tingkat resistansi rendah atau belum memenuhi kriteria MDR.

Secara keseluruhan, pola distribusi ini menunjukkan adanya akumulasi resistansi terhadap berbagai kelas antibiotik dalam populasi isolat yang dianalisis, dengan dominasi isolat yang telah mengembangkan resistansi terhadap lima hingga enam kelas antibiotik. Temuan ini mengindikasikan tingginya tingkat MDR serta potensi penyebaran determinan gen resistansi yang luas dalam populasi bakteri yang diteliti.

Pada Gambar 9 menunjukkan sebaran geografis isolat berdasarkan status MDR pada isolat yang berasal dari masing-masing wilayah kerja BBV dan BV. Berdasarkan distribusi lokasi pengambilan sampel pada periode 2018–2022, hampir seluruh wilayah menunjukkan proporsi isolat MDR yang tinggi dibandingkan dengan isolat non-MDR maupun isolat yang tidak menunjukkan resistansi. Hal ini menunjukkan bahwa fenomena MDR telah menjadi karakteristik dominan pada populasi isolat yang dianalisis.

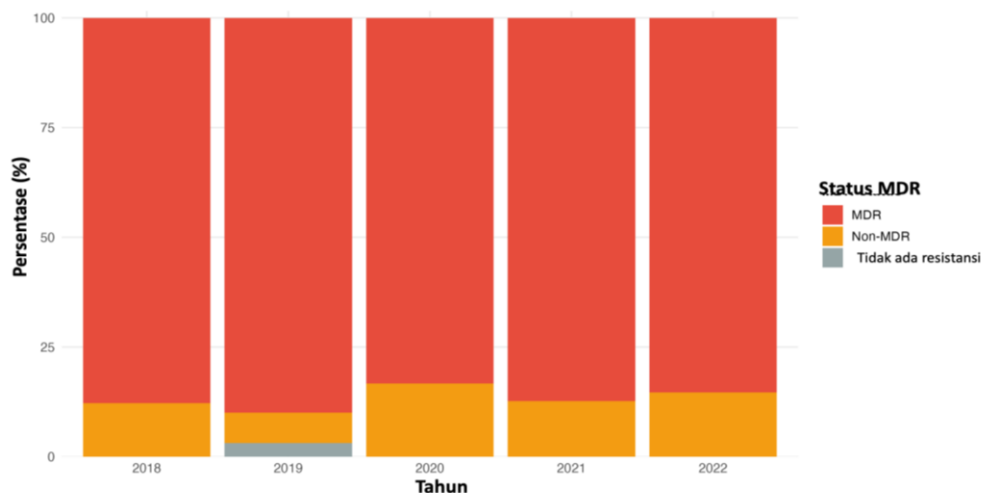


Gambar 9 Distribusi MDR Berdasarkan BBV/BV

Beberapa lokasi bahkan menunjukkan tingkat dominasi MDR yang sangat tinggi. BV Medan dan BV Banjarbaru tercatat memiliki proporsi isolat MDR yang mendekati 100%, yang mengindikasikan bahwa hampir seluruh isolat dari wilayah tersebut menunjukkan resistansi terhadap tiga atau lebih kelas antibiotik. Temuan ini menegaskan bahwa penyebaran resistansi antimikroba telah terjadi secara luas di berbagai wilayah pengamatan dan memerlukan perhatian dalam upaya pengendalian serta pengawasan penggunaan antibiotik secara berkelanjutan.

Secara temporal, Gambar 10 menunjukkan adanya peningkatan tren persentase MDR dari sekitar 80% pada tahun 2018 menjadi mendekati 90% pada tahun 2022. Peningkatan ini mencerminkan semakin tingginya proporsi isolat yang menunjukkan resistansi terhadap tiga atau lebih kelas antibiotik dalam populasi yang dianalisis.

Selama periode pengamatan 2018–2022, proporsi isolat non-MDR serta isolat yang tidak menunjukkan resistansi relatif kecil dan cenderung mengalami penurunan. Hal ini terlihat dari semakin kecilnya bagian isolat yang tidak memenuhi kriteria MDR dibandingkan dengan isolat MDR pada setiap tahun pengamatan.



Gambar 10 Tren Persentase MDR dari Tahun 2018-2022

Secara keseluruhan, data menunjukkan bahwa persentase MDR tetap tinggi dan relatif stabil sepanjang periode surveilans, tanpa adanya penurunan yang signifikan. Kondisi ini mengindikasikan bahwa fenomena MDR telah menjadi karakteristik dominan pada populasi bakteri yang dianalisis.

## Profil Gen Resistansi Dominan

### Kolistin

Kolistin (polimiksin E) adalah antibiotik pilihan terakhir yang disediakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif resistan karbapenem. WHO mengklasifikasikan kolistin sebagai sangat penting untuk pengobatan manusia dan telah menyerukan penghapusannya sebagai pemacu pertumbuhan hewan secara global.

Total isolat resistan kolistin sebanyak 59/348 isolat (17,0%), Gen *mcr-1.1* yang menyebabkan resistansi terhadap kolistin ditemukan pada 55 isolat (15,8%) dan seluruhnya berada pada plasmid. Karena plasmid dapat berpindah antar bakteri, keberadaan gen ini meningkatkan risiko penyebaran resistansi ke patogen lain, termasuk yang menginfeksi manusia.

Jika dibandingkan dengan presentase resistan Kolistin secara fenotipik terdapat perbedaan yang dimungkinkan disebabkan oleh isolat yang dianalisis telah dibekukan antara 1-4 tahun, dan disimpan tanpa media preservasi yang mengandung antibiotik. Hal ini bisa mengakibatkan bakteri yang disimpan masih bermetabolisme dan kehilangan gen resistansinya, terutama yang tersimpan di dalam plasmid. Semua isolat pembawa *mcr* adalah MDR, yang berarti resistansi kolistin hidup berdampingan dengan resistansi terhadap beberapa kelas obat lain.

### Betalaktam dan Penghasil ESBL

Antibiotik betalaktam termasuk penisilin, sefalosporin, dan karbapenem merupakan kelas antibiotik yang paling banyak digunakan baik dalam pengobatan

manusia maupun di lingkup peternakan. Penggunaan yang luas ini turut berkontribusi terhadap munculnya mekanisme resistansi bakteri, salah satunya melalui produksi enzim betalaktamase yang mampu menghidrolisis antibiotik betalaktam.

Berdasarkan tabel 3, gen blaEC merupakan gen yang paling dominan ditemukan, dengan jumlah 344 isolat dan persentase sebesar 98,90%. Gen ini termasuk dalam kategori betalaktamase kromosomal intrinsik yang umumnya berada pada kromosom bakteri.

Tabel 3 Gen Penyandi Betalaktam

| Gen           | Isolat   | Persentase | Kategori                                 | Lokasi           |
|---------------|----------|------------|------------------------------------------|------------------|
| blaEC         | 344      | 98,9%      | Betalaktamase kromosomal intrinsik       | Kromosom         |
| blaTEM-1      | 212      | 60,9%      | Betalaktamase transferable spektrum luas | Terutama Plasmid |
| Varian blaTEM | Beberapa | Signifikan | Betalaktamase spektrum luas varian TEM   | Plasmid          |

Selain itu, gen blaTEM-1 juga terdeteksi dalam jumlah yang cukup tinggi, yaitu 212 isolat dengan persentase 60,9%. Gen ini termasuk dalam kelompok betalaktamase yang dapat ditransfer (*transferable*) dengan spektrum luas, dan keberadaannya terutama ditemukan pada plasmid, sehingga memiliki potensi lebih besar untuk menyebar antar bakteri.

Lebih lanjut, ditemukan pula varian gen blaTEM dengan jumlah yang bervariasi namun memiliki signifikansi penting dalam resistansi antibiotik. Varian ini termasuk dalam betalaktamase spektrum luas dari keluarga TEM dan umumnya berlokasi pada plasmid, yang memungkinkan terjadinya penyebaran resistansi secara horizontal di antara populasi bakteri.

## Kuinolon

Resistansi terhadap kuinolon disebabkan oleh kombinasi mutasi kromosom dan gen yang dimediasi plasmid. Secara keseluruhan, tingkat resistansi fluorokuinolon mencapai 298 dari 349 isolat (85,4%), yang mengindikasikan kemungkinan penggunaan golongan antibiotik ini secara luas pada Tabel 4.

Tabel 4 Gen Penyandi Resistansi Kuinolon

| Gen/Mutasi    | Isolat | Persentase | Mekanisme                                       | Lokasi   |
|---------------|--------|------------|-------------------------------------------------|----------|
| gyrA_S83L     | 167    | 48,0%      | Mutasi titik pada DNA girase                    | Kromosom |
| parC_S80I     | 129    | 37,1%      | Mutasi titik pada Topoisomerase IV              | Kromosom |
| gyrA_D87N     | 88     | 25,3%      | Mutasi titik pada DNA girase                    | Kromosom |
| qnrS1         | 85     | 24,4%      | Resistensi kuinolon mediasi plasmid             | Plasmid  |
| qnrS13        | 94     | 27,0%      | Resistensi kuinolon mediasi plasmid             | Plasmid  |
| aac(6')-Ib-cr | Ada    | Signifikan | Aminoglikosida/fluorokuinolon asetiltransferase | Plasmid  |

Pada tingkat kromosom, resistansi terutama berkaitan dengan mutasi pada gen *gyrA* dan *parC* yang berperan dalam perubahan target antibiotik. Mutasi *gyrA\_S83L* merupakan mutasi yang paling sering ditemukan dengan 167 isolat (48,0%), diikuti oleh mutasi *parC\_S80I* sebanyak 129 isolat (37,1%) yang terjadi pada gen penyandi topoisomerase IV. Selain itu, mutasi lain pada DNA girase yaitu *gyrA\_D87N* juga terdeteksi pada 88 isolat (25,3%). Ketiga mutasi ini berada pada kromosom dan berkontribusi terhadap penurunan afinitas fluorokuinolon terhadap enzim target bakteri.

Selain mekanisme berbasis kromosom, resistansi juga dimediasi oleh gen yang dibawa plasmid. Gen *qnrS1* ditemukan pada 85 isolat (24,4%) dan *qnrS13* sebesar 94 isolat (27,0%), yang berperan dalam perlindungan DNA girase dan topoisomerase IV dari aksi kuinolon. Keberadaan gen ini pada plasmid meningkatkan potensi penyebaran resistansi secara horizontal antar bakteri.

Lebih lanjut, gen *aac(6')-Ib-cr* juga terdeteksi dan memiliki peran signifikan dalam mekanisme resistansi melalui aktivitas aminoglikosida/fluorokuinolon asetiltransferase, yang dapat memodifikasi antibiotik sehingga menurunkan efektivitasnya. Gen ini juga berada pada plasmid, sehingga berkontribusi terhadap penyebaran resistansi di dalam populasi bakteri.

Secara keseluruhan, kombinasi mutasi target pada kromosom dan gen resistansi yang dimediasi plasmid menunjukkan bahwa mekanisme resistansi terhadap kuinolon pada isolat tersebut bersifat multifaktorial dan berpotensi menyebar dengan cepat.

### Lokasi Gen Penyandi Resistansi

Teknologi analisa *Whole Genome Sequencing* (WGS) memungkinkan penentuan lokasi gen resistansi antimikroba (AMR) secara lebih tepat, baik yang berada pada

kromosom maupun pada plasmid. Informasi ini penting untuk memahami mekanisme penyebaran resistansi serta potensi transfer gen antar bakteri.

Berdasarkan tabel 5 hasil anotasi genom, sebagian besar gen AMR ditemukan pada kromosom, yaitu sebanyak 5.849 gen (53,2%). Gen yang berada pada kromosom umumnya bersifat lebih stabil dan diwariskan secara vertikal selama proses pembelahan sel bakteri.

Tabel 5 Persentase Lokasi Gen Penyandi Resistan

| <b>Asal</b>     | <b>Anotasi Gen AMR</b> | <b>Persentase</b> |
|-----------------|------------------------|-------------------|
| Kromosom        | 5.849                  | 53,2%             |
| Bawaan Plasmid  | 4.973                  | 45,2%             |
| Tidak Diketahui | 175                    | 1,6%              |
| <b>Total</b>    | <b>10.997</b>          | <b>100%</b>       |

Selain itu, terdapat 4.973 gen AMR (45,2%) yang teridentifikasi sebagai bawaan plasmid. Keberadaan gen resistansi pada plasmid memiliki implikasi penting karena plasmid dapat berpindah antar bakteri melalui transfer gen horizontal, bahkan antar spesies yang berbeda. Hal ini berpotensi mempercepat penyebaran resistansi antimikroba dalam populasi bakteri.

Sementara itu, sebagian kecil gen AMR, yaitu 175 gen (1,6%), memiliki lokasi yang belum dapat ditentukan secara pasti. Secara keseluruhan, dari 10.997 anotasi gen AMR, distribusi lokasi gen menunjukkan bahwa baik kromosom maupun plasmid memiliki peran penting dalam dinamika penyebaran resistansi antimikroba.

## Gen Virulensi

Keberadaan gen virulensi pada isolat yang juga memiliki kombinasi resistansi antimikroba (AMR) berpotensi menciptakan patogen yang lebih berbahaya dan semakin sulit diobati. Kombinasi antara kemampuan menyebabkan penyakit dan resistansi terhadap antibiotik dapat meningkatkan risiko infeksi yang lebih berat serta membatasi pilihan terapi yang tersedia.

Berdasarkan tabel 6 hasil analisis, beberapa gen virulensi ditemukan dengan persentase yang cukup tinggi. Gen *fdeC* terdeteksi pada 258 isolat (74,1%) dan berperan dalam akuisisi zat besi, yang penting bagi kelangsungan hidup bakteri di dalam inang, serta berkaitan dengan patotipe Extraintestinal Pathogenic *E. coli* (ExPEC). Selain itu, gen *espX1* ditemukan pada 256 isolat (73,6%) dan berfungsi sebagai efektor sistem sekresi tipe III (T3SS) yang berperan dalam proses infeksi pada patotipe EPEC/EHEC.



Tabel 6 Persentase Gen Virulensi

| <b>Gen Virulensi</b> | <b>Isolat</b> | <b>Persentase</b> | <b>Fungsi</b>                        | <b>Signifikansi Klinis</b>               |
|----------------------|---------------|-------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|
| fdeC                 | 258           | 74,1%             | Akuisisi zat besi                    | ExPEC                                    |
| espX1                | 256           | 73,6%             | Efektor T3SS                         | EPEC/EHEC                                |
| iss                  | 194           | 55,7%             | Peningkatan kelangsungan hidup serum | ExPEC (memungkinkan invasi aliran darah) |
| lpfA-O113            | 143           | 41,1%             | Adhesi                               | EHEC/EPEC                                |
| iutA (aerobaktin)    | 92            | 26,4%             | Akuisisi zat besi                    | ExPEC                                    |
| astA                 | 90            | 25,9%             | Enterotoksin stabil panas            | EAEC/ETEC (penyebab diare)               |
| eae (intimin)        | 43            | 12,4%             | Adhesi EPEC                          | EPEC/EHEC                                |

Gen virulensi lain yang cukup sering ditemukan adalah iss, yang terdapat pada 194 isolat (55,7%). Gen ini berperan dalam meningkatkan kemampuan bakteri bertahan hidup dalam serum, sehingga dapat meningkatkan potensi invasi ke aliran darah dan berkaitan dengan patotipe ExPEC. Sementara itu, gen lpfA-O113 terdeteksi pada 143 isolat (41,1%) dan berfungsi dalam proses adhesi, yang merupakan tahap penting dalam kolonisasi bakteri pada sel inang.

Beberapa gen lain juga ditemukan dengan persentase yang lebih rendah namun tetap memiliki peran penting dalam patogenesis. Gen iutA (aerobaktin) ditemukan pada sekitar 92 isolat (26,4%) dan berperan dalam sistem akuisisi zat besi yang juga terkait dengan patotipe ExPEC. Gen astA terdeteksi pada 90 isolat (25,9%) dan mengkode enterotoksin stabil panas yang berhubungan dengan patotipe EAEC/ETEC penyebab diare. Selain itu, gen eae (intimin) ditemukan pada 43 isolat (12,4%), yang berfungsi dalam proses adhesi khas pada patotipe EPEC/EHEC.

Secara keseluruhan, keberadaan berbagai gen virulensi dengan persentase yang cukup tinggi, terutama ketika ditemukan bersamaan dengan gen resistansi antibiotik, menunjukkan potensi munculnya strain bakteri yang tidak hanya virulen tetapi juga resisten terhadap pengobatan, sehingga menjadi tantangan penting dalam pengendalian infeksi dan kesehatan masyarakat.

## Ko-Seleksi AMR oleh Logam Berat

Selain gen resistansi antibiotik, analisis juga mengidentifikasi keberadaan sistem resistansi terhadap logam berat dan biosida pada sejumlah isolat. Keberadaan sistem ini penting karena dapat berkontribusi terhadap fenomena ko-seleksi, yaitu kondisi di mana paparan dari logam berat atau desinfektan dapat mempertahankan sekaligus menyebarkan gen resistansi antibiotik dalam populasi bakteri.

Tabel 7 menunjukkan Sistem resistansi yang paling banyak ditemukan adalah resistansi terhadap perak (operon *sil*) yang terdeteksi pada 152 isolat (43,7%). Senyawa perak umumnya digunakan sebagai desinfektan dan pembalut luka, sehingga paparan terhadap senyawa ini dapat juga memberikan paparan cukup tinggi terhadap bakteri. Selain itu, gen resistansi terhadap biosida tipe *quaternary ammonium compound* (qac) juga ditemukan pada 156 isolat (44,8%), yang umumnya berkaitan dengan penggunaan desinfektan di berbagai lingkungan, termasuk fasilitas kesehatan dan pertanian. Kedua sistem ini memiliki risiko ko-seleksi yang tinggi.

Tabel 7 Persentase Gen Penyandi Non Resistan Antibiotik

| <b>Sistem Resistansi</b>     | <b>Isolat</b> | <b>Persentase</b> | <b>Penggunaan Utama di Pertanian</b> | <b>Risiko Ko-seleksi</b> |
|------------------------------|---------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| Perak (operon <i>sil</i> )   | 152           | 43,7%             | Desinfektan, pembalut luka           | Tinggi                   |
| Biosida (qac)                | 156           | 44,8%             | Desinfektan                          | Tinggi                   |
| Tembaga (operon <i>pco</i> ) | 94            | 27,0%             | Suplemen pakan (pemacu pertumbuhan)  | Tinggi                   |
| Arsenik (operon <i>ars</i> ) | 70            | 20,1%             | Pestisida, air terkontaminasi        | Sedang                   |
| Merkuri (operon <i>mer</i> ) | 49            | 14,1%             | Kontaminasi lingkungan               | Sedang                   |

Selain itu, terdapat pula gen resistansi terhadap tembaga (operon *pco*) yang teridentifikasi pada 94 isolat (27,0%). Tembaga sering digunakan sebagai suplemen pakan dalam peternakan untuk memacu pertumbuhan, sehingga penggunaannya dapat menjadi sumber paparan tambahan bagi bakteri.

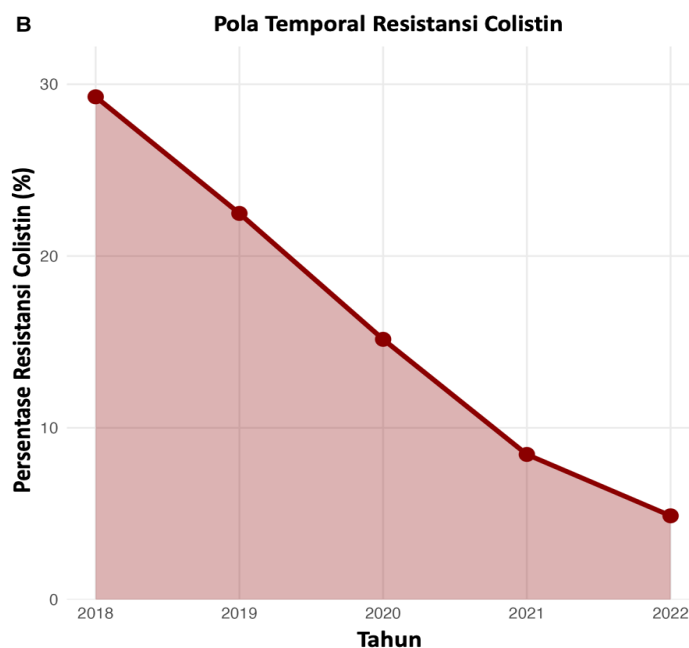
Sementara itu, gen resistansi terhadap arsenik (operon *ars*) ditemukan pada 70 isolat (20,1%), yang biasanya berkaitan dengan paparan pestisida atau air yang

terkontaminasi. Selain itu, gen resistansi terhadap merkuri (operon mer) juga terdeteksi pada 49 isolat (14,1%), yang umumnya berhubungan dengan kontaminasi lingkungan. Kedua sistem ini dikategorikan memiliki risiko ko-seleksi sedang.

Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa selain antibiotik, paparan logam berat dan biosida juga dapat berperan dalam mempertahankan dan menyebarkan resistansi antimikroba, terutama melalui mekanisme ko-seleksi di lingkungan. Hal ini menegaskan pentingnya pendekatan *One Health* dalam mengendalikan resistansi antimikroba yang melibatkan manusia, hewan, dan lingkungan.

## Analisis Lintas Sektor (*One Health*)

Gambar 11 menunjukkan pola temporal resistansi kolistin yang mengalami penurunan signifikan dalam periode tahun 2018 hingga 2022. Pada tahun 2018, persentase resistansi kolistin tercatat sebesar 29.3%, kemudian secara bertahap menjadi 22.5% pada tahun 2019, 15.2% pada tahun 2020, 8.5% pada tahun 2021, hingga mencapai 4.9% pada tahun 2022.



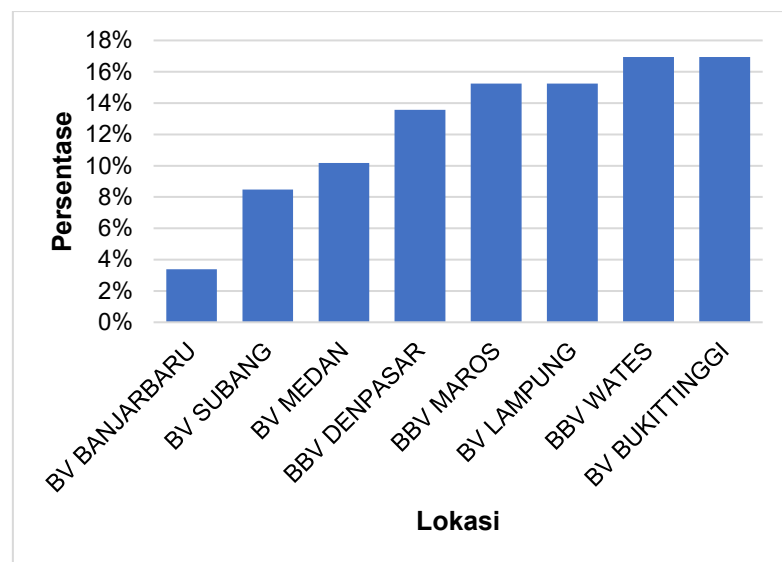
Gambar 11 Pola Temporal Resistansi Kolistin

Penurunan yang konsisten ini menunjukkan adanya korelasi temporal antara resistansi kolistin dengan kebijakan di sektor peternakan. Tren penurunan tersebut berkaitan langsung dengan penerapan Peraturan Menteri Pertanian (Permentan) No. 14 Tahun 2017 yang melarang penggunaan antibiotik sebagai *growth promoter* pada pakan ternak. Kebijakan ini bertujuan untuk mengurangi penggunaan antibiotik secara non-terapeutik yang sebelumnya berkontribusi terhadap munculnya dan penyebaran resistansi antimikroba.

Dengan berkurangnya penggunaan antibiotik, khususnya kolistin, di sektor peternakan, paparan terhadap bakteri juga menurun sehingga persentase bakteri yang resisten ikut berkurang dari waktu ke waktu.

Hal ini memberikan bukti kuat bahwa intervensi kebijakan di sektor hewan dapat berdampak nyata terhadap penurunan resistansi antimikroba, khususnya pada bakteri yang berasal dari hewan maupun produk hewan. Hasil ini juga menegaskan pentingnya pendekatan *One Health*, di mana kebijakan pada sektor peternakan dapat memberikan dampak positif terhadap kesehatan masyarakat secara lebih luas.

Gambar 12 menunjukkan distribusi resistansi kolistin berdasarkan lokasi pengambilan sampel, yang memperlihatkan adanya variasi persentase antar wilayah. Perbedaan ini dapat mencerminkan variasi dalam praktik penggunaan antibiotik, manajemen peternakan, maupun faktor lingkungan di masing-masing daerah.



Gambar 12 Resistansi Kolistin Berdasarkan BBV dan BV

Persentase resistansi kolistin terendah ditemukan di BV Banjarbaru, yaitu 3%. Sementara itu, beberapa lokasi lain menunjukkan tingkat resistansi yang lebih tinggi, seperti BV Subang 8%, BV Medan 10%, BBV Denpasar 14%, BBV Maros dan BV Lampung 15%. Nilai tertinggi ditemukan di BBV Wates dan BV Bukittinggi, dengan persentase mencapai 17%.

Perbedaan distribusi ini menunjukkan bahwa resistansi kolistin tidak tersebar secara merata antar wilayah, sehingga diperlukan pendekatan pengendalian yang mempertimbangkan kondisi lokal. Hasil ini juga menegaskan pentingnya surveilans resistansi antimikroba secara regional untuk mengidentifikasi area dengan persentase tinggi dan merancang strategi intervensi yang lebih tepat sasaran.

## Pembahasan

### Interpretasi Tren AMR nasional

Total 348 isolat bakteri *E. coli* resistan kolistin berhasil dikumpulkan dari delapan Unit Pelaksana Teknis (UPT) Balai Besar Veteriner dan Balai Veteriner selama periode 2018–2022, dengan distribusi jumlah sampel yang tidak merata. Balai Veteriner Banjarbaru menyumbang isolat positif kolistin terbanyak (81 isolat, 23,3%), diikuti BBV Denpasar (59 isolat, 17,0%) dan BBV Wates (56 isolat, 16,1%), sementara BBV Maros sebanyak 44 isolat (12,6%), BV Bukittinggi 38 isolat (10,9%), BV Subang 33 isolat (9,5%), BV Lampung 19 isolat (5,5%), dan BV Medan (18 isolat, 5,2%) memberikan kontribusi terendah. Pola ini mencerminkan variasi persentase fenotipik kolistin positif antar wilayah.

Secara temporal, jumlah sampel isolat kolistin positif mencapai puncak pada 2019 (129 isolat, 37,4% dari total), diikuti penurunan bertahap 41 isolat (2018), 66 (2020), 71 (2021), dan 41 (2022). Analisis WGS mengonfirmasi 315 isolat valid dengan 104 sekuens unik. Jumlah tipe sekuens berbanding lurus dengan jumlah isolat *E. coli* resistan kolistin tahunan. Setiap tahun, sebanyak 16–36% *sequence type* tidak dapat diklasifikasikan ke *sequence type* (ST) repositori internasional seperti PubMLST, menandakan potensi ST baru endemik Indonesia. Rekomendasi untuk melaporkan *sequence type* baru tersebut ke database global untuk memperkaya pemahaman filogenetik regional.

### Analisis Klonal dan Filogenetik

Pengelompokan *Multi-Locus Sequence Typing* (MLST) mencakup 77,9% dataset (271 dari 348 isolat yang diuji), mengidentifikasi 100 ST unik dengan dominasi klonal pada ST189 (17 isolat, 6,3%), dan ST752 (15 isolat, 5,5%), diikuti ST155 (13 isolat, 4,8%), ST1246 (12 isolat, 4,4%), dan ST48 (12 isolat, 4,4%). Keragaman ini menunjukkan evolusi klonal *Escherichia coli* yang umum di hewan, di mana ST dominan merefleksikan keberhasilan adaptasi bakteri terhadap tekanan selektif seperti penggunaan antibiotik di peternakan.

Distribusi geografis mengungkap heterogenitas sumber yakni BV Lampung (rasio diversitas 68%) dan BBV Maros (64%) menunjukkan introduksi galur beragam, mungkin dari perdagangan hewan antar provinsi atau kontaminasi lingkungan. Sebaliknya, BV Banjarbaru (35%) mengindikasikan ekspansi klonal kuat, kemungkinan akibat transmisi horizontal di kandang yang intensif. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa lokasi dengan peternakan skala besar rentan terhadap dominasi klon resistan, sementara wilayah dengan lalu lintas hewan tinggi mendorong diversitas genetik.

### Pola Resistansi Antibiotik

Resistensi fenotipik terhadap delapan kelas antimikroba sangat tinggi, dengan betalaktam mencapai 98,9% (ubiquitous betalaktamase), diikuti kuinolon (85,3%), aminoglikosida (82,2%), sulfonamid (73,3%), dan tetrasiklin (66,1%). Resistansi rendah pada makrolida (31,9%), kolistin (17,0%), dan fenikol (15,2%). Sebanyak 87,4% isolat memenuhi kriteria MDR (Resistan  $\geq 3$  kelas), dengan dominasi pola 5 kelas (tertinggi), diikuti 6 dan 4 kelas; hanya 1,1% sensitif.

Secara geografis, MDR 100% di BV Medan sedangkan BV Banjarbaru dan BBV Maros >90%, sementara temporal dari tahun 2018-2022 menunjukkan rata-rata 87%, dengan penurunan non-MDR konsisten. Stabilitas persentase MDR tinggi mengonfirmasi pergeseran populasi bakteri ke galur hiper-resistan, didorong oleh seleksi antibiotik di sektor peternakan.

## **Pola Gen Resistansi dan Korelasi Fenotipe dan Genotipe**

Berdasarkan konteks, gen dominan seperti blaTEM/CTX-M untuk betalaktam, qnrS untuk kuinolon, dan aac(3)-IV untuk aminoglikosida mendominasi. Korelasi genotip-fenotip kuat (>90% untuk betalaktamase), menegaskan WGS sebagai gold standard untuk prediksi Resistansi. Gen kolistin (*mcr-1-like*) menurun dari 29,3% (2018) ke 4,9% (2022), berkorelasi langsung dengan penerapan kebijakan Permentan No. 14/2017 yang melarang kolistin sebagai *growth promoter*, bukti efektivitas regulasi *One Health*.

## **Risiko untuk kesehatan masyarakat dan keamanan pangan**

- a. Risiko kontaminasi pada rantai pangan  
Sampel produk hewan dalam studi ini merepresentasikan produk pangan hewan yang banyak dikonsumsi di Indonesia. Tingginya persentase AMR pada sampel dalam studi ini mengimplikasikan kontaminasi *E. coli* resistan atau MDR pada produk hewan lain seperti daging atau jeroan saat penyembelihan dan pemrosesan, persistensi bakteri atau plasmid bakteri akibat pemasakan yang tidak sempurna, kontaminasi silang di dapur atau kontaminasi hasil pertanian segar yang diirigasi dengan air limbah peternakan, serta paparan pada konsumen terhadap bakteri AMR atau gen resistannya melalui jalur pangan.
- b. Risiko transmisi zoonotik  
Gen virulensi yang terdeteksi (*iss*, *astA*, aerobactin system) merupakan gen strain zoonotik extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) dan enterotoxigenic *E. coli*/enteroaggregative *E. coli* (ETEC/EAEC) yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia. Pekerja yang kontak langsung dengan hewan dan kotoran hewan di peternakan, rumah potong dan fasilitas kesehatan hewan risiko paparannya lebih tinggi.
- c. Risiko penyebaran ke lingkungan  
Bakteri *E. coli* resistan dari feses ternak menyebar ke lingkungan antara lain melalui penggunaan feses sebagai pupuk di lahan pertanian, penyebaran ke aliran air sehingga terjadi kontaminasi air permukaan, infiltrasi ke air tanah dari penampungan limbah yang tidak dikelola dengan baik, serta penyebaran melalui udara. Tingginya proporsi resisten di plasmid (45,2%), *E. coli* di lingkungan dapat menyebarkan gen resistan ke mikrobiota tanah dan air.
- d. Risiko kegagalan pengobatan pada manusia  
Penanganan pasien yang terinfeksi *E. coli* akibat kontak dengan hewan, konsumsi pangan asal hewan atau komunitas mengakibatkan terapi dengan betalaktam dan kuinolon mungkin tidak efektif, antibiotik golongan aminoglikosida, kombinasi sulfonamida/trimetoprim dan kolistin efikasnya menurun.

## **Keterbatasan Studi**

Keterbatasan dalam studi ini adalah pengujian WGS masih terbatas pada isolat yang resistan terhadap Kolistin secara fenotipik.

## **Kesimpulan**

Data Isolat Resistan terhadap Kolistin tahun 2018–2022 menunjukkan krisis AMR nasional dengan 87,4% MDR, 98,9% Resistansi betalaktam, 85,4% Resistansi kuinolon, dan 16,9% Resistansi kolistin (15,8% mcr-1.1 plasmid). Deteksi klon pandemi global (ST131, ST69, ST10, dll.) di berbagai provinsi menyatakan bahwa AMR telah menyebar luas. Kombinasi AMR dan virulensi tinggi menciptakan patogen yang lebih berbahaya dan sulit diobati. Tindak lanjut dengan kerangka *One Health* diharapkan segera diimplementasikan secara terkoordinasi lintas sektor.

## Daftar Pustaka

- Food and Agriculture Organization, World Health Organization, World Organisation for Animal Health, & United Nations Environment Programme. (2022). Strategic framework for collaboration on antimicrobial resistance: Together for *One Health* (ISBN: 9789240045408). Geneva: WHO.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2021). FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2021–2025. Rome: FAO.
- Kementerian Pertanian Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan. (2019). Surat Edaran Direktur Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan Nomor 09016/PK.350/F/12/2019 tentang Pelarangan Penggunaan Kolistin pada Hewan. Jakarta: Kementerian Pertanian RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). Rencana Aksi Nasional Pengendalian Resistansi Antimikroba (RAN-AMR) 2020–2024. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kolmogorov, M., Yuan, J., Lin, Y. et al. Assembly of long, error-prone reads using repeat graphs. *Nat Biotechnol* 37, 540–546 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0072-8>
- Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P., Teillant, A., & Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649–5654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
- World Health Organization. (2017). WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. Geneva: WHO.
- World Organisation for Animal Health. (2016). The OIE strategy on antimicrobial resistance and the prudent use of antimicrobials. Paris: OIE.
- World Organisation for Animal Health. (n.d.). WOAHA Standards and guidelines on antimicrobial resistance and the use of antimicrobial agents. Paris: WOAHA.
- World Health Organization. (2015). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO.
- Wouter De Coster, Rosa Rademakers, NanoPack2: population-scale evaluation of long-read sequencing data, *Bioinformatics*, Volume 39, Issue 5, May 2023, btad311, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btad311>



## Lampiran: Ringkasan Tabel Statistik

### Lampiran 1. Gambaran umum dataset

| Parameter                      | Keterangan                                |
|--------------------------------|-------------------------------------------|
| Total isolat                   | 348 <i>E. coli</i>                        |
| Periode studi                  | 2018–2022 (5 tahun)                       |
| Fasilitas                      | 8 BV/BBV di 6 provinsi                    |
| Cakupan geografis              | Sumatra, Jawa, Kalimantan, Bali, Sulawesi |
| Platform sekuensing            | Oxford Nanopore MinION                    |
| Kualitas perakitan             | Median 100% kelengkapan, <2% kontaminasi  |
| Alat anotasi AMR               | NCBI AMRFinderPlus                        |
| Total anotasi gen AMR          | 4.715 (Tipe=AMR)                          |
| Total anotasi gen (semua tipe) | 10.997                                    |
| Sequence types unik (MLST)     | 100 ST                                    |
| Skema MLST                     | Achtman <i>ecoli</i> _achtman_4           |

### Lampiran 2. Ringkasan Klasifikasi MDR

| Klasifikasi              | Jumlah Isolat | Persentase  |
|--------------------------|---------------|-------------|
| MDR (>3 kelas obat)      | 304           | 87,4%       |
| Non-MDR (1–2 kelas obat) | 40            | 11,5%       |
| Tidak ada Resistansi     | 4             | 1,1%        |
| <b>Total</b>             | <b>348</b>    | <b>100%</b> |

### Lampiran 3. Persentase Resistansi menurut Golongan Antibiotik

| Kelas Obat                 | Jumlah Isolat Resistan | Persentase | Kepentingan WHO | Kritis?               |
|----------------------------|------------------------|------------|-----------------|-----------------------|
| Betalaktam                 | 344                    | 98,9%      | Sangat Penting  | Ya                    |
| Kuinolon/Fluorokuinolon    | 297                    | 85,3%      | Sangat Penting  | Ya                    |
| Aminoglikosida             | 286                    | 82,2%      | Sangat Penting  | Ya                    |
| Sulfonamida                | 255                    | 73,3%      | Penting         | —                     |
| Tetrasiklin                | 230                    | 66,1%      | Penting         | —                     |
| Trimetoprim                | 222                    | 63,8%      | Penting         | —                     |
| Makrolida                  | 111                    | 31,9%      | Sangat Penting  | —                     |
| Linkosamida                | 91                     | 26,1%      | Penting         | —                     |
| Fosfomisin                 | 73                     | 21,0%      | Penting         | —                     |
| Kolistin (gen <i>mcr</i> ) | 59                     | 17,0%      | Sangat Penting  | ya — pilihan terakhir |
| Fenikol (Kloramfenikol)    | 53                     | 15,2%      | Penting         | —                     |
| Nitrofurantoin             | 23                     | 6,6%       | Penting         | —                     |
| Streptotrisin              | 15                     | 4,3%       | Kurang Penting  | —                     |

#### Lampiran 4. 20 Gen AMR Teratas menurut Persentase

| No | Gen         | Jumlah Isolat | Persentase | Kelas Obat     | Mekanisme              | Lokasi   |
|----|-------------|---------------|------------|----------------|------------------------|----------|
| 1  | blaEC       | 344           | 98,9%      | Betalaktam     | Hidrolisis enzimatik   | Kromosom |
| 2  | mdtM        | 335           | 96,3%      | Efeks MDR      | Pompa efluks (MFS)     | Kromosom |
| 3  | acrF        | 330           | 94,8%      | Efeks MDR      | RND efflux transporter | Kromosom |
| 4  | blaTEM-1    | 212           | 60,9%      | Betalaktam     | Hidrolisis enzimatik   | Plasmid  |
| 5  | gyrA_S83L   | 167           | 48,0%      | Fluorokuinolon | Mutasi target          | Kromosom |
| 6  | sul2        | 162           | 46,6%      | Sulfonamida    | Bypass target          | Plasmid  |
| 7  | tet(A)      | 157           | 45,1%      | Tetrasiklin    | Pompa efluks           | Plasmid  |
| 8  | aph(3'')-Ib | 151           | 43,4%      | Aminoglikosida | Fosfotransferase       | Plasmid  |
| 9  | aadA1       | 152           | 43,7%      | Aminoglikosida | Adenililtransferase    | Plasmid  |
| 10 | aph(6)-Id   | 149           | 42,8%      | Aminoglikosida | Fosfotransferase       | Plasmid  |
| 11 | sul3        | 134           | 38,5%      | Sulfonamida    | Bypass target          | Plasmid  |
| 12 | parC_S80I   | 129           | 37,1%      | Fluorokuinolon | Mutasi target          | Kromosom |
| 13 | aadA2       | 122           | 35,1%      | Aminoglikosida | Adenililtransferase    | Plasmid  |
| 14 | aac(3)-IIId | 114           | 32,8%      | Aminoglikosida | Asetiltransferase      | Plasmid  |
| 15 | dfrA14      | 109           | 31,3%      | Trimetoprim    | Bypass target          | Plasmid  |
| 16 | mph(A)      | 108           | 31,0%      | Makrolida      | Fosfotransferase       | Plasmid  |

|    |         |    |       |                |                        |         |
|----|---------|----|-------|----------------|------------------------|---------|
| 17 | qnrS1   | 85 | 24,4% | Fluorokuinolon | Proteksi target (PMQR) | Plasmid |
| 18 | qnrS13  | 94 | 27,0% | Fluorokuinolon | Proteksi target (PMQR) | Plasmid |
| 19 | lnu(F)  | 91 | 26,1% | Lincosamida    | Nukleotidiltransferase | Plasmid |
| 20 | mcr-1.1 | 55 | 15,8% | Kolistin       | Modifikasi Lipid A     | Plasmid |

### Lampiran 5. Distribusi Asal Gen

| Asal Gen        | Jumlah Anotasi Gen | Persentase  |
|-----------------|--------------------|-------------|
| Kromosom        | 5.849              | 53,2%       |
| Bawaan Plasmid  | 4.973              | 45,2%       |
| Tidak Diketahui | 175                | 1,6%        |
| <b>Total</b>    | <b>10.997</b>      | <b>100%</b> |

### Lampiran 6. Distribusi Tipe Anotasi

| Tipe                  | Anotasi Gen (n) | Persentase  |
|-----------------------|-----------------|-------------|
| AMR (gen Resistansi)  | 4.715           | 42,9%       |
| Stres (logam/biosida) | 3.191           | 29,0%       |
| Virulensi             | 3.091           | 28,1%       |
| <b>Total</b>          | <b>10.997</b>   | <b>100%</b> |

### Lampiran 7. Sequence Types Berisiko Tinggi Utama

| Sequence Type | Jumlah Isolat | Tingkat MDR | Penyebaran Geografis berdasarkan Jumlah UPT | Klasifikasi Risiko Internasional     |
|---------------|---------------|-------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|
| ST155         | 13            | 92,3%       | 6                                           | Reservoir hewan tersebar global      |
| ST48          | 12            | 75,0%       | 7                                           | Adaptasi ternak; hampir nasional     |
| ST10          | 10            | 100%        | 4                                           | Zoonosis; 70% Resistansi kolistin    |
| ST117         | 8             | 75,0%       | 3                                           | Bawaan makanan terkait unggas        |
| ST69          | 4             | 100%        | 4                                           | Pandemi ExPEC; uropatogenik          |
| ST131         | 1             | 100%        | 1                                           | Patogen manusia pandemi global       |
| ST648         | 1             | 100%        | 1                                           | Berisiko tinggi muncul; kolistin-R   |
| ST101         | 1             | 100%        | 1                                           | Database risiko tinggi internasional |

### Lampiran 8. Distribusi Isolat Temporal (2018–2022)

| Tahun        | Jumlah Isolat | Persentase  | Catatan                             |
|--------------|---------------|-------------|-------------------------------------|
| 2018         | 41            | 11,8%       | Tahun dasar; pembatasan AGP dimulai |
| 2019         | 129           | 37,1%       | Puncak pengambilan sampel           |
| 2020         | 66            | 19,0%       | Gangguan pandemi COVID-19           |
| 2021         | 71            | 20,4%       | Pemulihan surveilans                |
| 2022         | 41            | 11,8%       | Tahun terakhir dalam laporan ini    |
| <b>Total</b> | <b>348</b>    | <b>100%</b> |                                     |

### Lampiran 9. Gen Virulensi Utama yang Terdeteksi

| Gen       | Fungsi                               | Jumlah Isolat | Persentase | Asosiasi Patotipe |
|-----------|--------------------------------------|---------------|------------|-------------------|
| fdeC      | Transporter ferric dicitrate         | 258           | 74,1%      | ExPEC             |
| espX1     | Protein efektor T3SS                 | 256           | 73,6%      | EPEC/EHEC         |
| iss       | Peningkatan kelangsungan hidup serum | 194           | 55,7%      | ExPEC             |
| lpfA-O113 | Fimbriae polar panjang               | 143           | 41,1%      | EHEC/EPEC         |
| iutA      | Reseptor aerobaktin                  | 92            | 26,4%      | ExPEC             |
| astA      | Enterotoksin stabil panas            | 90            | 25,9%      | EAEC/ETEC         |
| eae       | Intimin (adhesin)                    | 43            | 12,4%      | EPEC/EHEC         |