

Literature Review: Kejadian Resistensi Pada Penggunaan Antibiotik **Cindy Ivana Putri¹, M. Fitra Wardhana¹, Femmy Andrifianie¹, Muhammad Iqbal¹** ¹Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Resistensi antibiotik merupakan kemampuan mikroorganisme untuk menghambat aksi dari agen antimikroba dan fenomena ini terjadi ketika antibiotik kehilangan efisiensinya untuk menghambat pertumbuhan bakteri. Meningkatnya penggunaan antibiotik di berbagai sektor kesehatan dan pertanian menyebabkan munculnya resistensi antibiotik di seluruh dunia. Penggunaannya yang tidak rasional dapat menimbulkan beberapa masalah. Kejadian ini menyebabkan terapi antibiotik tidak lagi efisien dan meningkatkan biaya terapi. Resistensi ini terjadi pada beberapa jenis mikroorganisme dengan prevalensi tinggi yang mengancam manusia kesehatan. Resistensi antibiotik dapat muncul dari mutasi di dalam genom bakteri yang sudah ada sebelumnya. Mutasi akibat lingkungan eksternal memberikan kontribusi yang lebih kecil pada kejadian resistensi. Oleh karena itu pada *literature review* ini bertujuan untuk memberikan gambaran umum tentang kejadian resistensi dalam penggunaan antibiotik. Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan basis data elektronik *Pubmed*, *Google Scholar* dan *Mendeley*. Kriteria inklusi pada penulisan *literature review* ini yaitu artikel dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris dengan rentang penerbitan artikel 10 tahun terakhir (2013-2022). Artikel penelitian yang tidak dapat diakses lengkap akan dieksklusi. Secara keseluruhan studi yang ditemukan dan dianalisis melaporkan kejadian resistensi pada penggunaan antibiotik. Hampir semua studi memaparkan persentase kejadian resistensi antibiotik terhadap bakteri tertentu. Meningkatnya penggunaan antibiotik telah menciptakan tekanan evolusi yang tinggi untuk munculnya resistensi antibiotik untuk kelangsungan hidup bakteri.

Kata Kunci: Antibiotik, kejadian, resistensi

Literature Review: Incidence of Antibiotics Resistance

Abstract

Antibiotic resistance is the ability of microorganisms to inhibit the action of antimicrobial agents and this phenomenon occurs when antibiotics lose their efficiency to inhibit bacterial growth. The increasing use of antibiotics in various health and agricultural sectors has led to the emergence of antibiotic resistance worldwide. Its irrational use can cause several problems. This incident causes antibiotic therapy to be no longer efficient and increases the cost of therapy. This resistance occurs in several types of microorganisms with a high prevalence that threatens human health. Antibiotic resistance can arise from mutations in pre-existing bacterial genomes. Mutations due to the external environment make a smaller contribution to the occurrence of resistance. Therefore, this literature review aims to provide an overview of the incidence of resistance in the use of antibiotics. The literature search was carried out using the *Pubmed*, *Google Scholar* and *Mendeley* electronic databases. The inclusion criteria in writing this literature review are articles in Indonesian and English with a range of article publications in the last 10 years (2013-2022). Research articles that cannot be accessed completely will be excluded. Overall the studies found and analyzed reported the incidence of resistance to the use of antibiotics. Almost all studies describe the percentage of occurrence of antibiotic resistance against certain bacteria. The increasing use of antibiotics has created high evolutionary pressure for the emergence of antibiotic resistance for bacterial survival.

Keywords: Antibiotics, incidence, resistance

Korespondensi: Cindy Ivana Putri, alamat Jl. Cengkeh No. 14, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, hp 085765752425, e-mail: cindyivanaputri@gmail.com

Pendahuluan

Antibiotik telah terbukti bermanfaat bagi kehidupan manusia sejak mulai awal ditemukannya sampai sekarang.¹ Namun, penggunaannya yang terus-menerus meningkat dan tidak rasional dapat menimbulkan beberapa masalah. Masalah utama dalam penggunaan antibiotik adalah kejadian resistensi antibiotik.² Kejadian ini

menyebabkan terapi antibiotik tidak lagi efisien dan meningkatkan biaya terapi.³

Resistensi antibiotik didefinisikan sebagai kemampuan mikroorganisme untuk menghambat aksi dari agen antimikroba dan fenomena ini terjadi ketika antibiotik kehilangan efisiensinya untuk menghambat pertumbuhan bakteri.^{4,5} Meningkatnya penggunaan antibiotik di berbagai sektor kesehatan dan pertanian menyebabkan

munculnya resistensi antibiotik di seluruh dunia. Resistensi ini terjadi pada beberapa jenis mikroorganisme dengan prevalensi tinggi yang mengancam manusia kesehatan. Masalah ini telah menjadi salah satu ancaman kesehatan masyarakat utama, saat ini dan WHO telah memperkirakan bahwa terjadi 10 juta kematian pada tahun 2050 karena peningkatan resistensi antimikroba.⁵

Dalam sejarah biologi, bakteri saat ini adalah bukan seperti bakteri masa lalu.⁶ Perubahan tersebut dapat terjadi karena faktor budaya, genetik, fisiologis, ekologis, atau medis.⁷ Bakteri saat ini memiliki plasmid dan sifat yang berbeda dibandingkan antibiotik modern sekarang yang sudah banyak resisten terhadap antibiotik.^{8,9}

Resistensi antibiotik melibatkan transfer bakteri dan gen antara manusia, hewan dan lingkungan.¹⁰ Resistensi antibiotik dapat muncul dari mutasi di dalam genom bakteri yang sudah ada sebelumnya.⁹ Mutasi akibat lingkungan eksternal memberikan kontribusi yang lebih kecil pada kejadian resistensi. Faktor resistensi akibat lingkungan disebabkan oleh air, tanah dan faktor lingkungan lainnya dengan relung ekologi yang sangat bervariasi menyediakan variasi gen pada bakteri.^{8,11}

Terdapat beberapa penelitian yang memaparkan tentang kejadian resistensi antibiotik. Berdasarkan pertimbangan tersebut, pada *literature review* ini akan dilakukan pencarian literatur terperinci untuk memberikan gambaran umum tentang kejadian resistensi dalam penggunaan antibiotik.

Isi

Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan basis data elektronik *Pubmed*, *Google Scholar* dan *Mendeley*. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci "Incidence", "Resistance" dan "Antibiotics". Kriteria inklusi pada penulisan *literature review* ini yaitu artikel dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris dengan rentang penerbitan artikel 10 tahun terakhir (2013-2022). Artikel penelitian yang tidak dapat diakses lengkap akan dieksklusi.

Setelah semua sumber yang memenuhi kriteria dipilih, kemudian dimasukkan dan dicatat setiap studi yang memaparkan kejadian-kejadian resistensi antibiotik. Tidak ada alat penilaian kualitas untuk publikasi yang dipertimbangkan peneliti, karena tinjauan ini melingkup secara luas untuk penilaian kritis.

Secara keseluruhan studi yang ditemukan dan dianalisis melaporkan kejadian resistensi pada penggunaan antibiotik. Hampir semua studi memaparkan persentase kejadian resistensi antibiotik terhadap bakteri tertentu. Bakteri yang kebal terhadap antibiotik dapat membatasi ketersediaan pilihan pengobatan yang efektif sehingga beberapa infeksi bakteri yang biasa ditemui sulit diobati.³ Resistensi antibiotik juga dua kali lebih mungkin dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang lebih besar dan peningkatan biaya perawatan kesehatan.¹²

Sebuah studi menyelidiki prevalensi resistensi *E. coli* yang menyebabkan infeksi saluran kemih terhadap antibiotik ke yang paling sering diresepkan dan diberikan kepada anak-anak dalam perawatan primer infeksi tersebut.¹³ Hasil studi epidemiologi oleh OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) menyatakan bahwa antibiotik cenderung digunakan secara berbeda di kelompok-kelompok ini. Di negara-negara OECD yang lebih maju antibiotik diperoleh sebagian besar hanya dengan resep dokter, sedangkan di negara-negara non-OECD (negara berkembang) banyak antibiotik yang dapat diperoleh tanpa resep dokter.¹⁴

Kejadian resistensi terhadap kotrimoksazol sebesar 30%. Resistensinya ini lebih dari dua kali lebih tinggi pada negara non-OECD dibandingkan dengan negara-negara OECD. Hal ini terjadi karena perbedaan infrastruktur perawatan primer, regulasi yang lebih lemah dalam penggunaan antibiotik, dan kebutuhan akan penggunaan antibiotik yang lebih tinggi pada negara-negara non-OECD. Peningkatan infrastruktur perawatan primer, akses ke perawatan kesehatan, dan regulasi antibiotik mungkin diperlukan untuk mengurangi resistensi antimikroba.^{7,14}

Terdapat beberapa studi yang menganalisis persentase kejadian resistensi antibiotik terhadap organisme ESKAPE-E, yaitu

Enterococcus faecium, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, and *Escherichia coli*. Kelima bakteri tersebut diprioritaskan karena

ancaman kesehatan global yang sangat membutuhkan penelitian dan pengembangan antibiotik baru menurut WHO.¹⁵

Tabel 1. Kejadian resistensi pada penggunaan antibiotik

No	Sumber	Jenis Bakteri	Antibiotik	Kejadian Resistensi
1	Bryce et al., 2016 ¹⁴	<i>Escherichia coli</i>	Ampicillin, trimethoprim, co-amoxiclav, ciprofloxacin; nitrofurantoin	Prevalensi resistensi terhadap antibiotik yang biasa digunakan untuk perawatan primer pada anak-anak dengan infeksi saluran kemih oleh <i>E.coli</i> lebih tinggi di negara-negara di luar OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development): 79,8% untuk ampisilin, 60,3% untuk co-amoxiclav, 26,8% untuk ciprofloxacin, dan 17,0% untuk nitrofurantoin.
2	Ayobami et al., 2022 ⁵	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i> dan <i>Acinetobacter baumannii</i>	Methicillin, karbapenem, dan sefalosporin generasi ketiga	Resistensi Methicillin untuk <i>Staphylococcus aureus</i> adalah 48,4%, karbapenem untuk <i>Escherichia coli</i> 16,6%; <i>Klebsiella pneumoniae</i> : 34,9%; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 37,1%; <i>Enterobacter spp.</i> : 51,2% dan <i>Acinetobacter baumannii</i> : 72,4%. Resistensi yang lebih tinggi juga diamati untuk sefalosporin generasi ketiga untuk <i>Klebsiella pneumoniae</i> : 78,7%; <i>Escherichia coli</i> : 78,5%; dan <i>Enterobacter spp.</i> 83,5%
3	Doan et al., 2020 ¹⁵	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Azitromisin	Kejadian resistensi makrolida lebih tinggi pada azitromisin dibandingkan kelompok plasebo, yaitu 7,4 kali lebih tinggi pada usia 36 bulan dan 7,5 kali lebih tinggi pada 48 bulan.
4	Dilnessa et al., 2022 ¹⁶	<i>Clostridium difficile</i>	Vancomycin, metronidazole, clindamycin, moxifloxacin, tetracycline, erythromycin dan ciprofloksasin	Resistensi yang lebih tinggi diamati pada ciprofloxacin dan clindamycin. Resistensi <i>C. difficile</i> terhadap metronidazole dan vankomisin lebih rendah dibandingkan dengan obat lain yang digunakan untuk mengobati infeksi <i>C. difficile</i> .
5	Bunduki et al., 2021 ¹⁷	Uropathogenic <i>Escherichia coli</i> (UPEC)	Tetrasiklin, sulfonamid, kuinolon, aminopenisilin dan sefalosporin generasi pertama	Tingkat resistensi antimikroba tertinggi diamati pada antibiotik tetrasiklin di 69,1%, diikuti oleh sulfonamid pada 59,3%, kuinolon

				pada 49,4% dan beta-laktam pada 36,9% . Di antara beta-laktam, resistensi tinggi diamati pada aminopenisilin pada 74,3% dan sefalosporin generasi pertama 38,8%
6	Tesfa et al., 2022 ¹⁸	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Carbapenem	Kejadian resistensi K. pneumonia yang berkoloni terhadap karbapenem berkisar dari 0,13 hingga 22%, laporan prevalensi dan insiden sebagian besar berasal dari negara maju. Terdapat variasi gen dalam kejadian resistensi karbapenem di antara isolat yang berkolonisasi dengan K. pneumonia
7	Tang et al., 2016 ¹⁹	<i>Clostridium difficile</i>	Ciprofloxacin, klindamisin dan eritromisin	Tingkat resistensi C. difficile di daratan China terhadap ciprofloxacin 98,3%, klindamisin 81.7% dan eritromisin 80.2% lebih tinggi daripada daerah lain.
8	Medeley-Loo et al., 2020 ²⁰	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> dan <i>Vibrio vulnificus</i> .	Aminoglycosides, carbapenem, amikacin and kanamycin, sefalosporin generasi pertama	Makanan adalah host dari Vibrio yang di mana gen yang resisten ditransmisikan manusia melalui konsumsi makanan yang terkontaminasi. Oleh karena itu, pengawasan, pemantauan dan pengelolaan pola antibiotik Vibrio penting untuk perawatan klinis.
9	Selim et al., 2019 ²¹	<i>Staphylococci</i> dan <i>Escherichia coli</i>	Vankomisin, oflaxacin dan ampisillin	Resistensi antibiotik ditemukan paling tinggi pada S. aureus yang menunjukkan persentase resistensi lebih tinggi dibanding strain bakteri lainnya untuk mempelajari antibiotik. Resistensi vankomisin terdeteksi pada 23% dari semua isolat S. aureus. Sebagian besar isolat bakteri lebih rentan terhadap oflaxacin dibandingkan ampisilin
10	Rossignol et al., 2016 ²²	<i>Escherichia coli</i>	Amoxicillin, trimethoprim/sulfamethoxazole, ciprofloxacin, cefotaxime	Resistensi paling tinggi terjadi pada antibioagik moksisisilin 38 % dan trimetoprim/sulfametoksazol 18,1% sedangkan resistensi terhadap ciprofloxacin dan cefotaxime cukup rendah.

Kejadian resistensi antibiotik juga diamati dengan melakukan uji coba pembagian azitromisin massal dan didistribusikan dua kali setahun dalam jangka waktu yang lebih lama kemudian dievaluasi efeknya pada resistome usus dan reservoir gen resistensi antimikroba di tubuh. Munculnya resistensi antibiotik yang diamati setelah 2 tahun pengobatan dipengaruhi oleh efektivitas penggunaan jangka panjang dari intervensi tersebut. Kejadian resistensi makrolida lebih tinggi pada azitromisin dibandingkan kelompok plasebo, yaitu 7,4 kali lebih tinggi pada usia 36 bulan dan 7,5 kali lebih tinggi pada 48 bulan²⁴.

Kejadian resistensi *Clostridium difficile* terhadap metronidazole dan vankomisin lebih rendah dibandingkan dengan obat lain yang digunakan untuk mengobati infeksi *C. difficile*. Pemantauan resistensi antimikroba berkala sangat penting untuk terapi *C. difficile* agar tepat indikasi infeksi.²⁵ Resistensi antimikroba pada *C. difficile* telah memburuk karena penggunaan antibiotik spektrum luas yang tidak tepat pada golongan sefalosporin, klindamisin, tetrasiklin, dan fluorokuinolon.¹

Ringkasan

Hampir semua penelitian memaparkan persentase kejadian resistensi antibiotik terhadap bakteri tertentu. Bakteri yang kebal terhadap antibiotik dapat membatasi ketersediaan pilihan pengobatan yang efektif sehingga beberapa infeksi bakteri yang biasa ditemui sulit diobati. Resistensi antibiotik juga dua kali lebih mungkin dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang lebih besar dan peningkatan biaya perawatan kesehatan.

Daftar Pustaka

1. Hutchings MI., Truman, AW., & Wilkinson, B. Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*. 2019; (7), 72–80.
2. Perry J, Waglechner N. & Wright G. The prehistory of antibiotic resistance. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 6. 2016; (12): 112-115
3. Pulingam T, Parumasivam T, Gazzali A M, Sulaiman AM, Chee JY, Lakshmanan, Sudesh K. Antimicrobial resistance:

Resistensi klindamisin ditemukan pada 61,0% isolat *C. difficile* yang selaras dengan studi oleh Sholeh, et al, 59%.²⁶ Selanjutnya, di dalam penelitian lain resistensi eritromisin dan tetrasiklin diamati masing-masing 61,5%, dan 32,5%.²² Sebuah studi meta analisis yang dilakukan oleh Dilnessa et al (2022) ditemukan beberapa resistensi terhadap antimikroba yang ditimbang (WPR) yaitu vankomisin 3% metronidazole 5%, klindamisin 61%, moksifloksasin 42%, tetrasiklin 35%, eritromisin 61% dan ciprofloxacin 64%.²⁵

Tingkat resistensi bakteri *Vibrio Spp.* Pada beberapa antibiotik di kelas b-laktam yang tergolong mengkhawatirkan, yaitu ceftazidime (65,5%), cefipime (62%), dan ceftriaxone (55,1%) dan tingkat resistensi yang terendah di kelas ini adalah imipenem (13,8%). Di antara kelas aminoglikosida, frekuensi resistensi tertinggi terjadi pada streptomisin (34,4%) dan kanamisin (31%). Untuk kuinolon, tingkat resistensi yang mengkhawatirkan diamati pada asam nalidiksat (72,4%), diikuti oleh ofloxacin (37,9%), ciprofloxacin (37,9%), dan norfloksasin (27,4%).²⁶

Simpulan

Meningkatnya penggunaan antibiotik telah menciptakan tekanan evolusi yang tinggi untuk munculnya antibiotik resistensi untuk kelangsungan hidup bakteri. Melihat tingginya kejadian resistensi terhadap beberapa antibiotik yang dijelaskan pada *literature review* ini, secara klinis penting untuk memperhatikan dampaknya pada sistem kesehatan.

- Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022; (5); 34-38
4. Thakur N, Changothra H, Shrivastava R, Grover N, & Vashist J. Estimation Of *Vibrio* Species Incidences And Antibiotic Resistance In Diarrhea Patients. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2018; 11(1), 369

5. Ayobami O, Brinkwirth S, Eckmanns T, & Markwart R. Antibiotic resistance in hospital-acquired ESKAPE-E infections in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Emerging microbes & infections*. 2022; 11(1), 443–451.
6. Wencewicz TA. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *Journal of Molecular Biology*. 2019; 12(3), 223-225
7. Landecker H. Antibiotic Resistance and the Biology of History. *Body & Society*, 2016; 22(4), 19–52.
8. Rinke, C. Insights into the phylogeny and coding potential of microbial dark matter. *Nature*. 2013; (14): 431–437.
9. Lugli, G. A. et al. Ancient bacteria of the Ötzi's microbiome: a genomic tale from the Copper Age. *Microbiome*. 2017; (5): 57-60
10. Pal C, Bengtsson-Palme J, Kristiansson, E. & Larsson, DGJ. The structure and diversity of human, animal and environmental resistomes. *Microbiome*. 2016; (4) 54
11. Schulz, F. Towards a balanced view of the bacterial tree of life. *Microbiome* .2017; 2 (11); 212-214
12. Chen CJ, Huang YC. New epidemiology of Staphylococcus aureus infection in Asia. *Clin Microbiol Infect*. 2014; (4) 20:20-23.
13. Liu C, Yao H, Chapman SJ, Su J, & Wang C. Changes in gut bacterial communities and the incidence of antibiotic resistance genes during degradation of antibiotics by black soldier fly larvae. *Environment International* 2020; 3(12) 142
14. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, & Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by Escherichia coli and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. 2016; 7(12); 112-115
15. Doan T, Worden L, Hinterwirth A, Arzika AM, Maliki R, Abdou A, Lietman, TM. Macrolide and Nonmacrolide Resistance with Mass Azithromycin Distribution. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(20), 1941–1950.
16. Dilnessa T, Getaneh A, Hailu W, Moges, F, & Gelaw B. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of Clostridium difficile among hospitalized diarrheal patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 2022; 17(1); 117-120
17. Bunduki, GK., Heinz E., Phiri VS., Noah, P., Feasey, N., & Musaya, J. Virulence factors and antimicrobial resistance of uropathogenic Escherichia coli (UPEC) isolated from urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 2021 21(1), 753-755
18. Tesfa T, Mitiku H, Edae M, & Assefa N. Prevalence and incidence of carbapenem-resistant K. pneumoniae colonization: systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 2022; 11(1); 240-244
19. Tang C, Cui L, Xu Y, Xie L, Sun P, Liu C. Liu, G. The incidence and New epidemiology of Staphylococcus aureus infection in Asia. *Clin Microbiol Infect*. 2014; (4) 20:605-23.
20. Medeley- Loo K, Letchumanan V, Law JW, Pusparajah P, Goh B, Ab Mutalib, N. Lee, L. Incidence of antibiotic resistance in Vibrio spp. *Reviews in Aquaculture*. 2020; 3(12); 255-258
21. Selim S, Aziz MA., El-Alfay, S, & Zakaria H. Incidence and Antibiotics Resistance of Staphylococci and Escherichia coli Isolated from Diabetic Urinary Tract Infection Patients in Egypt. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 2019; 13(3), 1697–1702.
22. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, Blake, A, Barlier R, Heym B, Coignard, B. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. *Infection*, 2016; 45(1), 33–40
23. Sholeh M, Krutova M, Forouzes M, Mironov S, Sadeghifard N, Molaeipour L, et al. Antimicrobial resistance in Clostridium difficile derived from humans: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resis Infect Control*. 2020; 9(1):158-160
24. Khademi F, Sahebkar A. The prevalence of antibiotic-resistant Clostridium species in Iran: a meta-analysis. *Pathog Glob Health*. 2019; 113(2):58–66

25. Beceiro, A., Tomas, M., Bou, G., Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin. Microbiol. Rev.* 2012; 11(2), 185–230.
26. Lebeaux, RM., Madan JC., Nguyen QP, Coker MO, Dade EF., Impact of antibiotics on off-target infant gut microbiota and resistance genes in cohort. *Pediatric research*, 2022; 92(6), 1757–1766.
27. Zhu, D, An, X.-L, Chen, Q.-L., Yang, X.-R., Christie, P., Ke, X. Zhu, Y.-G. Antibiotics Disturb the Microbiome and Increase the Incidence of Resistance Genes in the Gut of a Common Soil Collembolan. *Environmental Science & Technology*, 2018. 52(5), 3081–3090
28. Nadeem, SF, Gohar UF, Tahir, SF, Mukhtar H, Pornpukdeewattana S, Nukthamna, P., Antimicrobial resistance: more than 70 years of war between humans and bacteria. *Crit. Rev. Microbiol.* 2020; 46, 578–599.
29. Zhu D, An XL, Chen QL, Yang XR, Christie P. Antibiotics Disturb the Microbiome and Increase the Incidence of Resistance Genes in the Gut of a Common Soil Collembolan. *Environmental Science & Technology*, 2018. 52(5), 3081–3090
30. Salim S, Aziz MA., El-Alfay S, & Zakaria H. Incidence and Antibiotics Resistance of Staphylococci and Escherichia coli Isolated from Diabetic Urinary Tract Infection Patients in Egypt. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 2019; 13(3), 1697–1702.
31. Binh TT, Shiota S, Nguyen LT, Ho DD. Q, Hoang, HH., Ta L. The Incidence of Primary Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori in Vtnam. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2013. 47(3), 233–238.
32. Chen CJ, Huang YC. New epidemiology of Staphylococcus aureus infection in Asia. *Clin Microbiol Infect.* 2014. ;20(3) :605-23.