

Diare disebabkan Infeksi *Escherichia coli* pada Anjing

Diarrhea caused by Escherichia coli in Dog

Risang Aji Dewandaru, Soedarmanto Indarjulianto*, Yanuartono, Alfarisa Nururrozi , Harry Purnamaningsih, Rusmi Hayati

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada
Jl. Fauna No. 2, Karangmalang, Yogyakarta 55281.

Abstract

Diarrhea is a symptom of a disease that often occurs in dogs, but the diagnosis and therapy usually only based on clinical symptoms. The purpose of this case report is to examine, diagnose and treat a dog with diarrhea. The material of this report is a 4 months old of female mixbreed dog. The dog examined including physical, faecal and profile blood examination. Examination of faecal samples includes gastrointestinal parasitic and bacteria identifications. The results of the anamnese and physical examination was found that the dog did not have appetite, vomited, weak, bloody diarrhea and body temperature 40.1°C. The results of faecal examination could be isolated *Escherichia coli* which was sensitive to ampicillin, and blood examination showed neutrophilia and lymphocytopenia. The dog was diagnosed suffered diarrhea caused by *E. coli* and was treated intramuscularly for 5 days with 5 mg/kg body weight of ampicillin, twice a day, and 1 time 1 ml vitamin K and 0.37 ml vitamin B-complex. The results of the therapy showed a development of healing gradually and the dog was declared cured on the 7th day of treatment.

Article history

Accepted: Juny 16, 2019;
Approved: July 22, 2019

* Corresponding author:
E-mail:
indarjulianto@ugm.ac.id

Keywords: Colibacilosis, dog, bloody diarrhea, neutrophilia.

Pendahuluan

Anjing adalah hewan peliharaan yang sangat populer sebagai hewan kesayangan dengan total populasi mencapai 525 juta ekor di seluruh dunia (Gompper, 2013). Salah satu kendala pemeliharaan anjing adalah penyakit, termasuk diare. Diare adalah gejala penyakit berupa perubahan frekuensi defekasi, konsistensi feses dan gerak peristaltik usus (Chandler, 2011). Diare pada anjing merupakan salah satu gejala penyakit yang sangat sering muncul dengan berbagai faktor penyebab. Diare yang tidak segera ditangani dengan baik dapat menimbulkan dampak fatal pada hewan penderita (Hubbard dkk., 2007).

Diare dapat disebabkan oleh kesalahan pakan, infeksi bacterial, infeksi viral dan infeksi parasite gastrointestinal. Laporan peneliti menyatakan bahwa infeksi bakteri *Escherichia coli* sering menjadi penyebab gejala diare pada anjing (Gouveia dkk., 2011;

Kjaergaard dkk., 2016), terutama anjing umur kurang dari 2 tahun (Croxen dkk., 2013). *Escherichia coli* adalah bakteri Gram negatif dengan bentuk sel batang pendek dan non-spora. Koloniasi *E. coli* pada traktus intestinal mamalia terjadi segera setelah kelahiran mamalia dan berperan sebagai flora normal intestinal sepanjang hidup mamalia. Sebagian strain *E. coli* tidak menyebabkan penyakit tetapi strain lain dapat menyebabkan infeksi dengan berbagai potensi faktor virulensi yang dimiliki. Faktor predisposisi juga menentukan patogenisitas *E. coli*, diantaranya umur hewan, status imun, pakan dan lingkungan, serta intensitas infeksi strain patogen (Quinn dkk., 2016).

Diagnosis kausatif penyebab diare perlu ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kinis dan laboratoris, tetapi dalam praktiknya sering kali pemeriksaan laboratoris tidak sempat dilakukan karena terbatasnya waktu. Oleh karena itu,

diagnosis ditentukan berdasarkan gejala klinis dan terapi kausatif yang diberikan tidak berdasarkan identifikasi penyebabnya. Laporan kasus ini melaporkan hasil pemeriksaan, diagnosis dan terapi seekor anjing yang dilaporkan menderita diare.

Laporan Kasus

Materi laporan kasus ini adalah pasien seekor anjing bastar shih-tzu dengan berat badan 3,7 kg, berumur 4 bulan dengan warna *bicolor ginger and white* yang diperiksa di Klinik Hewan Kuningan, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada pada tanggal 25 Oktober 2018. Anjing diperiksa secara *lege artis* meliputi anamnesa, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorik. Pemeriksaan laboratorik meliputi 1) pemeriksaan feses secara natif dan sentrifus (Taylor dkk., 2007).; 2) pemeriksaan darah, melihat profil darah meliputi hematokrit, hemoglobin, eritrosit, leukosit total, diferensial leukosit, fibrinogen, dan total protein plasma, dan 3) pemeriksaan mikrobiologik dari sampel feses. Sampel feses diare dipupuk pada media agar darah (Himedia, India), diinkubasi pada 37 °C selama 24 jam. Koloni yang tumbuh kemudian dipupuk pada media selektif *E. coli* Harlequin™ *E. coli*/Coliform Medium (ECM, Neogen Culture Culture Media, UK) dan diinkubasi pada 37 °C selama 24 jam. Koloni yang tumbuh diamati, kemudian dicat Gram dan diperiksa di bawah mikroskop untuk pemeriksaan bentuk sel dan warnanya. Identifikasi bakteri yang utama didasarkan pada pertumbuhan koloni pada koloni yang tumbuh pada ECM dan hasil pengecatan Gram, dimana koloni yang berwarna biru, sel berbentuk batang, Gram negatif diidentifikasi sebagai *E. Coli*, sedangkan kalua berwarna lila diidentifikasi sebagai coliform (Baylis dan Patrick, 1999). Bakteri selanjutnya diuji sensitifitas terhadap antibiotika menggunakan disk antibiotika ampicillin 25 µg (Oxoid, UK), chloramphenicol 30 µg (Oxoid), sulfamethoxazole/trimetrophim 25 µg (Oxoid), amoxicillin 10 µg (Oxoid), metronidazole 5 µg (Oxoid) dan gentamicin 10 µg (Oxoid; CLSI, 2010; Soedarmanto dkk., 2018).

Berdasarkan diagnosa, selanjutnya anjing diberikan terapi dengan Ampicillin 5 mg/kg

Berat Badan (Meiji, Indonesia) secara intramuskuler dua kali sehari selama 5 hari, terapi simtomatis terhadap gejala diare berdarah dengan sediaan vitamin K sebanyak 1 ml (phytomenadion, Phapros, Indonesia) dosis tunggal dan terapi suportif dengan vitamin B kompleks 0,37 ml (Tekad Mandiri Citra, Indonesia) dosis tunggal. Anjing dilakukan perawatan selama 7 hari dan hasil terapi dievaluasi berdasarkan perkembangan kondisi klinis pasien. Hasil penelitian selanjutnya dianalisis secara deskriptif.

Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan anamnesa diketahui bahwa anjing tidak mau makan, muntah dan mengalami diare berdarah sejak 3 hari sebelum diperiksa. Pada hari pertama, secara fisik anjing menunjukkan kondisi tubuh kurus, suhu tubuh 40,1 °C, diare berdarah, lemah dan tidak mau makan. Pemeriksaan laboratoris terhadap sampel feses secara natif dan sentrifus menunjukkan hasil negatif. Hasil pemeriksaan hematologis menunjukkan nilai fibrinogen 500 g/dL, sel nutrofil 11.005 sel/µL dan penurunan limfosit 885 sel/µL, sedangkan parameter lainnya normal. Jumlah sel neutrophil pada kasus ini mengalami kenaikan dibanding standar yaitu berjumlah antara 2.500-8.500 sel/µL, sedangkan jumlah se limfosit menurun dibanding nilai normal 1.200-8000 sel/µL (Hines, 2009).

Berdasarkan hasil anamnesa, pemeriksaan fisik dan laboratoris feses dan darah, anjing didiagnosis menderita diare yang kemungkinan karena infeksi bakteri. Hasil pemeriksaan darah sebelum pemberian terapi menunjukkan kenaikan fibrinogen, netrofilia dan limfopenia. Peningkatan nilai fibrinogen dari standar normal 150 - 400 g/dL menjadi 500 g/dL dapat disebabkan adanya kondisi infeksi dan inflamasi pada pasien (Weiss dan Wardrop, 2010). Pernyataan tersebut mendukung kondisi pasien yang mengalami infeksi pada saluran pencernaan dengan gejala klinis diare berdarah. Menurut Weiss dan Wardrop (2010), netrofilia dapat terjadi akibat proses inflamasi pada infeksi bakteri, disertai dengan peningkatan nilai fibrinogen. Pernyataan tersebut memperkuat korelasi terhadap data pasien bahwa pasien mengalami keradangan akibat infeksi terutama pada organ gastrointestinal.

Menurut Salasia dan Hariono (2014) netrofilia terjadi sebagai respon terhadap kebutuhan fungsi fagositik terutama karena adanya infeksi bakteri dan toksin. Netrofilia juga dapat terjadi karena faktor fisiologik akibat stres (Salasia dan Hariono, 2014), tetapi pada kasus ini kemungkinan neutrofilia lebih mengarah karena adanya kondisi patologik, walaupun tidak menutup kemungkinan stres juga terjadi pada pasien ini yang memperparah gambaran netrofilia.

Selain karena bakterial, diare dapat disebabkan oleh infestasi parasit antara lain *Toxocara sp.*, *Ascaris sp.*, protozoa *Giardia sp.*, tetapi umumnya gejala giardiasis tidak disertai perdarahan (Lima-Netto, 2003; Saari dkk., 2019). Hasil pemeriksaan laboratorik pada kasus ini tidak mendukung ke arah adanya infestasi cacing ataupun parasit lain. Hal ini didasari tidak ditemukannya telur cacing ataupun parasit lain dalam pemeriksaan feses, serta tidak adanya indikasi kenaikan eosinophil pada pemeriksaan darah. Diare berdarah dapat juga disebabkan karena adanya infeksi canine parvo virus (CPV), tetapi hasil darah tidak menunjukkan adanya penurunan leukosit (Miranda dan Thompson, 2016).

Hasil pemeriksaan mikrobiologis sampel feses didapatkan koloni yang tumbuh baik pada plat agar darah (PAD) maupun plat agar Harlequin's *E. coli/coliform* (ECM) sebagai media selektif - diferensial. Hasil kultur pada media PAD menunjukkan koloni seragam dengan karakter koloni berwarna putih, bentuk bulat, tepian *entire*, dan elevasi *raised*. Hasil kultur sampel pada media ECM menunjukkan pertumbuhan koloni berwarna biru. Bakteri tersebut dapat dikonfirmasi pada pengecatan Gram terhadap koloni yang tumbuh pada PAD dan ECM yang menunjukkan sebagai sel bakteri Gram negatif berbentuk batang. Berdasarkan karakter koloni pada PAD dan ECM, serta hasil pengecatan Gram, maka bakteri diidentifikasi sebagai *E. coli* (Baylis dan Patrick, 1999; Markey dkk., 2013; Liu, 2018).

Berdasarkan faktor virulensi, *E. coli* patogen diklasifikasikan menjadi 6 patotipe, yaitu : enteropatogenik (EPEC), enterotoksigenik (ETEC), *Shiga-like toxin-producing* (STEC) (termasuk enterohemoragik (EHEC)), *diffusely adherent* (DAEC), enteroinvasif (EIEC) dan enteroagregatif

(EAEC) (Kjaergaard dkk., 2016; Quinn dkk., 2016). Laporan peneliti menyatakan bahwa patotipe yang sering terisolasi dari anjing yang mengalami diare akut ataupun kronis adalah EPEC (Croxen dkk., 2013; Kjaergaard dkk., 2016). Patotipe EHEC juga dilaporkan menyebabkan infeksi pada anjing meskipun jarang terjadi (Franiak dkk., 2012; CFSPH, 2016). Patotipe EPEC dibedakan dari EHEC berdasarkan tidak adanya kemampuan EPEC untuk memproduksi *shiga-like toxin* dan tidak adanya gen *stx1* dan *stx2* pada EPEC (Kjaergaard dkk., 2016).

Patogenesis EPEC dapat berawal dari pakan yang terkontaminasi sehingga bakteri masuk melalui oral. Bakteri melakukan infeksi lebih lanjut dengan cara melekat pada mukosa intestinal membentuk *filamentous actin pedestral* dan dengan berbagai faktor virulensi menyebabkan kerusakan sel dan jaringan. Sel-sel intestinal yang mengalami kerusakan selanjutnya berdampak pada kinerja proses pencernaan yang terganggu sehingga menyebabkan diare (Kjaergaard dkk., 2016). Patogenesis EHEC terutama disebabkan karena produk toksin *shiga 1* dan *shiga 2* yang menyebabkan kerusakan jaringan terpapar toksin dan menyebabkan diare akibat mukosa intestinal yang mengalami kerusakan. Diare yang disebabkan oleh EHEC dapat berupa diare ringan sampai dengan diare berdarah (Quinn dkk., 2016). Gejala klinis yang muncul mengikuti infeksi *E. coli* yaitu depresi, dehidrasi, anoreksia, muntah, lemah, dan mukosa pucat. Gejala klinis akibat infeksi *E. coli* sering dikelirukan dengan gangguan penyakit akibat infeksi *Canine Parvovirus*, *Salmonella spp.* dan *Campylobacter jejuni* atau dengan infeksi *Coronavirus* (Markey dkk., 2013).

Berdasarkan hasil isolasi dan identifikasi, maka anjing pada kasus ini didiagnosis menderita diare akibat infeksi *E. coli*, dengan prognosis fausta. Dilihat dari gejala klinis yang dialami pasien berupa diare berdarah, maka diduga strain yang menginfeksi adalah entero-hemoragik *E. coli* (EHEC) atau EAEC (Parija, 2012; Kjaergaard, 2016). Diagnosa banding telah dieliminir, diantaranya hasil pemeriksaan feses negatif infestasi parasit, isolasi bakteri tidak ditemukan bakteri *suspect Salmonella sp.* ataupun *Campylobacter jejuni*, pemeriksaan

klinis infeksi Coronaovirus tidak sesuai karena diikuti diare berdarah sedangkan infeksi Coronavirus tidak disertai perdarahan (Greene, 2012). Diagnosa definitif terhadap infeksi *E. coli* dapat diketahui dengan beberapa metode diagnosis termasuk identifikasi mikrobiologik, *Polymerase Chain Reaction* (PCR), dan uji serologis dengan ELISA (Markey dkk., 2013).

Pengobatan kausatif yang diberikan pada anjing ini adalah ampicillin dengan dosis 5 mg/kg secara injeksi intramuskuler dua kali sehari, selama 5 hari (Plumb, 2008). Pemberian ampicillin ini sesuai dengan hasil uji sensitifitas *E. coli* terhadap antibiotika, dimana bakteri tersebut sensitif terhadap antibiotik ampicillin. Selain itu, bakteri ini juga sensitif terhadap chloramphenicol dan sulfamethoxazole/trimetrophim, tetapi resisten terhadap antibiotik

amoxicillin, metronidazole dan gentamicin. Pertumbuhan bakteri yang terhambat terjadi akibat kepekaan terhadap antibiotik ditunjukkan dengan hasil observasi berupa zona radikal (bening) di sekitar disk antibiotik. Interpretasi hasil uji resisten terjadi pada antibiotik amoxicillin, metronidazole dan gentamicin ditunjukkan dengan tidak terbentuknya zona radikal (bening) di sekitar disk (Ford, 2014; Riviere dan Papich, 2017). Menurut Papich (2017) beberapa bakteri Gram negatif saluran pencernaan yang termasuk dalam *Enterobacteriaceae* resisten terhadap ampicillin, tetapi pada *E. coli* pada kasus ini masih sensitif terhadap ampicillin.

Hasil uji sensitifitas bakteri terhadap 6 jenis antibiotika pada media MHA dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil uji sensitifitas *E. coli* isolate feses anjing terhadap antibiotika

| Disk Antibiotik | Diameter Zona Inhibisi (mm) | Interpretasi (mm) | | | Keterangan |
|--|-----------------------------|-------------------|---------|----------|------------|
| | | Sensitif | Moderat | Resisten | |
| Ampicillin (AP 25) | 17 | ≥ 17 | 14-16 | ≤ 13 | sensitif* |
| Amoxicillin (A 10) | 0 | ≥ 14 | - | ≤ 15 | resisten* |
| Chloramphenicol (C 30) | 22 | ≥ 18 | 13 – 17 | ≤ 12 | sensitif* |
| Sulfamethoxazole / Trimetrophim (SXT 25) | 26 | ≥ 16 | 11 – 15 | ≤ 10 | sensitif* |
| Metronidazole (MZ 5) | 0 | ≥ 17 | - | ≤ 18 | resisten* |
| Gentamicin (GM 10) | 0 | ≥ 15 | 13 – 14 | ≤ 12 | resisten* |

*CLSI (2010).

Medikasi lain yang diberikan adalah terapi simtomatis dan terapi suportif. Terapi suportif yang diberikan adalah injeksi phytomenadion sebanyak 1 ml, secara intramuskuler. Phytomenadion merupakan sediaan vitamin K1 yang diberikan pada pasien dengan indikasi terjadinya perdarahan. Vitamin K1 berperan dalam sintesis faktor koagulasi darah (Plumb, 2008).

Terapi suportif yang diberikan pada anjing ini adalah vitamin B-kompleks dosis tunggal 0,37 ml, secara intramuskuler. Sediaan mengandung tiamin (vitamin B1), riboflavin (vitamin B2), niasin (vitamin B3), d-pantenol (vitamin B5), piridoksin (vitamin B6), dan

sianokobalamin (vitamin B12). Tiamin sebagai koenzim metabolisme karbohidrat dan kofaktor konversi asam amino triptofan menjadi niasin, berfungsi mencegah defisiensi tiamin yang ditandai dengan anoreksia, salivasi, kejang, sampai dengan kehilangan refleks saraf (Plumb, 2008). Vitamin B2 berfungsi diantaranya sebagai koenzim reaksi biologis pada proses oksidasi-reduksi dan dehidrogenasi; metabolisme energi dari glukosa, asam lemak dan asam amino; sintesis glikogen; dan pembentukan sel darah merah. Vitamin B3 (niasin) berperan membantu metabolisme jaringan. bentuk aktif niasin adalah *Nicotinamide Adenine Denucleotide*

(NAD) dan *Nicotinamide Adenine Denucleotide Phosphate* (NADP). NAD dan NADP berperan dalam fungsi reaksi reduksi-oksidasi. Piridoksin (vitamin B6) sebagai koenzim metabolisme protein, lipid dan karbohidrat. Kobalamin dalam vitamin B12 berperan sebagai kofaktor reaksi enzimatik untuk pertumbuhan dan reproduksi sel normal, sintesis nukleoprotein dan myelin, metabolisme asam amino dan eritropoiesis. Defisiensi kobalamin dapat menyebabkan kekurusan, rambut rontok, muntah atau diare (John dkk., 2004; Plumb, 2008; Ross dkk., 2014;).

Hasil pengobatan dan perawatan dari hari ke hari mengalami perbaikan dan berangsur pulih dan dinyatakan sehat pada hari ke 7 perawatan, ditandai dengan aktivitas pasien lincah, nafsu makan dan minum baik, suhu tubuh, peristaltik usus normal, konsistensi dan warna feses normal.

Kesimpulan

Berdasarkan anamnesa, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratoris meliputi pemeriksaan feses, pemeriksaan darah, dan pemeriksaan mikrobiologik ditetapkan bahwa anjing mengalami diare akibat infeksi *E. coli*. Pemberian terapi ampicillin selama 5 hari, vitamin K dan vitamin B-kompleks selama 7 hari menunjukkan perkembangan yang baik.

Daftar Pustaka

Baylis C. L., and Patrick, M. (1999).

Comparison of a range of Chromogenic media for enumeration of total Coliforms and *Escherichia coli* in foods. Leatherhead International Technical Notes. No.135: 99.

CFSPH (Center for Food Security & Public Health). 2016. *Enterohemorrhagic Escherichia coli and Other E. coli Causing Hemolytic Uremic Syndrome*. Diakses pada tanggal 6 Februari 2019 dari : http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/e_coli.pdf

Chandler, M. 2011. *Solutions in Veterinary Practice : Small Animal Gastroenterology*. London: Elsevier. Hal. 113.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2010. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Twentieth Informational Supplement: Supplement M100-S20, Clinical and

Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa, USA.

Croxen, M. A. Law, R. J. Scholz, R. Keeney, K. M. Wlodarska, M. dan Finlay, BB. 2013. Recent Advances in Understanding Enteric Pathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.* 26 : 822-880.

Ford, M. 2014. *Medical Microbiology*. 2nd Ed. Oxford : Oxford University Press. Hal. 57.

Franić, N. Orth, D. Grif, K. Ewers, C. Wieler, L. H. Thalhammer, J. G. dan Wurznern, R. 2012. ESBL-producing *E. coli* and EHEC in dogs and cats in the Tyrol as possible source of human infection. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*. 125 : 469-475.

Gouveia, E.M.F., Silva, I.S., Nakazato, G., de Araujo, F.R. dan Chang, M.R. 2011. Experimental infection with pathogenic *Escherichia coli* Identified by PCR using Enteric Coated Capsules in Boxer Pups. *Acta Cirurgica Brasileira*. 26: 144-148.

Greene, C. E. 2012. *Infectious Disease of the Dog and Cat*. 4th Ed. Missouri : Elsevier. Hal. 77.

Gompper, M. E. 2013. *The Dog-Human-Wildlife Interface. Assessing The Scope of the Problem*. Dalam : Gompper, M. E. *Free Ranging Dogs and Wildlife Conservations*. Oxford : Oxford University Press. Hal. 14-54.

Hubbard, K. Skelly, B.J. McKelvie, J. dan Wood, J. L. N. 2007. Risk of Vomiting and Diarrhoea in Dogs. *Veterinary Record*. 161 (22). Hal. 755-757.

Hines, R. 2009. *Normal Feline and Canine Blood Chemistry Values, Blood, Temperature, urine and other Values for Your Dog and Cat*. <http://www.2ndchance.info/normaldogandcatbloodvalues.html> [diakses Desember 2018].

John, S. Parimalam, S.R., Karthiga, S., Chellapa, A.R. 2004. Nutrition and Dietetics. Chennai: Tamilnadu Textbook Corporation.

Kjaergaard, A.B., Carr, A.P., dan Gaunt, M.C. 2016. Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) Infection in Association with Acute Gastroenteritis in 7 dogs from Saskatchewan. *Can Vet J*. 57 : 964-968.

- Lima-Netto, C. D. 2003. *A Comprehensive Guide for Owning and Caring for Your Dog*. New Jersey : Kennel Club Book. Hal. 138.
- Liu, G., Ding, L., Han, B., Piepers, S., Naqvi, S.A., Barkema, H.W., Ali, T., De Vliegher, S., Xu, S., Gao, J. 2018. Characteristics of Escherichia coli Isolated from Bovine Mastitis Exposed to Subminimum Inhibitory Concentrations of Cefalotin or Ceftazidime. *BioMed Research International*. 1-10.
- Markey, B. Leonard, F. Archambault, M. Cullinane, A. dan Maguire, D. 2013. *Clinical Veterinary Microbiology*. Ed. 2nd. London : Elsevier.
- Miranda, C., Thompson, G. 2016. Canine Parvivirus: The Worldwide Occurrence of Antigenic Variants. *Journal of General Virology*. 97: 2043-2057.
- Papich, M. G. 2017. *Handbook of veterinary Drugs, Small and Large Animals*. 3rd Ed. Missouri : Saunders. Hal. 42.
- Parija, S. C. 2012. *Textbook of Microbiology and Immunology*. 2nd Ed. Pudhucherry : Mosby-Elsevier.
- Plumb, D. C. 2011. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 7th Ed. Minnesota : Pharma Vet Inc. Hal. 265
- Quinn, P.J., Marker, B.K., Leonard, F.C., Fitzpatrick, E.S. dan Fainning, S. 2016.
- Concise Review of Veterinary Microbiology. 2nd Ed. New Jersey : Wiley-Blackwell.
- Riviere, J.E. Papich, M.G. 2017. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 10th Ed. New Jersey: John Wiley and Sons.
- Ross, A.C. Caballero, B., Cousins, R.J., Tucker, K.L., Ziegler, T.R. 2014. Modern Nutrition in Health and Disease 11th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Saari, S. Nareaho, A. Nikander, S. 2019. *Canine Parasites and Parasitic Diseases*. Academic Press : London. Hal. 31 dan 85.
- Salasia, S.I.O. dan Hariono, B. 2014. *Patologi Klinik Veteriner; Kasus Patologi Klinik*. Yogyakarta : Samudra Biru.
- Soedarmanto, I., Nururrozi, A., Yanuartono, Y., Widyarini, S., Rusmihayati, Pramono, VJ., dan Wikan Sari, P. 2018. Perkembangan Resistensi Escherichia coli terhadap oksitetrasiklin J. Sain Vet. 36 (1): 11-15.
- Taylor, M.A., Coop, R.L. dan Wall, R.L. 2007. *Veterinary Parasitology*. 3rd Ed. Oxford Blackwell Publishing.
- Weiss, D. J. dan Wardrop, K. J. 2010. *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th Ed. Iowa : Wiley - Blackwell Publishing.