



Pengaruh Paparan Logam Berat Kadmium (Cd)

Terhadap Sensitivitas Antibiotik pada Bakteri

Staphylococcus aureus

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh : ★★★★★

Bangkit Brillian Fauzi

21801101001

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2022

RINGKASAN

Bangkit Brillian Fauzi. Fakultas Kedokteran. Universitas Islam Malang. 20 Maret 2022. Pengaruh Paparan Logam Berat Kadmium (Cd) Terhadap Sensitivitas Antibiotik pada Bakteri *Staphylococcus aureus*. Pembimbing 1 : Noer Aini. Pembimbing 2 : Rio Risansiansyah.

Pendahuluan : Kontaminasi kadmium emisi pabrik, rokok, limbah baterai *nickel-cadmium*, dan pupuk fosfat dikenal dapat menyebabkan mutasi DNA dan kerusakan yang memicu resistensi antibiotik. Namun paparan kadmium pada masa pertumbuhan dan resistensi antibiotik terhadap bakteri *S.aureus* belum diketahui sehingga perlu diteliti.

Metode: Penelitian *in vitro* dilakukan pada bakteri *S. aureus* yang dipapar kadmium dosis bertingkat dari 0,05 ppm hingga 3,2 ppm dan diamati selama 24 jam. Pertumbuhan *lag phase S. aureus* dievaluasi pada media LB4x dengan spektrofotometri pada 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 menit, dan pada jam ke 2, 4, 8, 10, 12, 16, 20, dan 24. Zona hambat pertumbuhan dan sensitivitas antibiotik diukur dengan metode Kirby-Bauer pada 5 antibiotik dengan pengulangan 3 kali pada satu waktu penelitian. Hasil dianalisis dengan uji Kruskal wallis dan *post hoc test*, dengan $p < 0,01$ dianggap signifikan.

Hasil: Paparan kadmium secara *dose dependent* menyebabkan pemanjangan fase lag ($p < 0,05$) dengan nilai LE > 1 . Uji sensitivitas menunjukkan penurunan sensitivitas antibiotik dibandingkan tanpa perlakuan pada paparan kadmium 3,2 ppm terhadap antibiotik kloramfenikol pada pengamatan jam ke 24 ($24,5 \pm 0,11$ vs $26,3 \pm 0,35$, $p < 0,1$). Pada jam ke 48 didapatkan toleransi kloramfenikol pada dosis paparan 0,8 ppm ($18,3 \pm 0,28$ vs $20 \pm 1,34$, $p < 0,1$) dan toleransi tetrasiklin pada dosis 3,2 ppm ($25,2 \pm 0,05$ vs $21,5 \pm 0,05$, $p < 0,1$). Hal ini terjadi karena adanya *random mutation* pada bakteri dan respon bakteri yang berbeda pada tiap konsentrasi kadmium.

Kesimpulan: Paparan kadmium menyebabkan pemanjangan fase lag secara *dose dependent* pada kurva pertumbuhan bakteri *S. aureus* dan penurunan sensitivitas terhadap antibiotik kloramfenikol serta menyebabkan toleransi pada kloramfenikol dan tetrasiklin.

Kata Kunci: Resistensi antibiotik, Fase lag, Paparan kadmium, *Staphylococcus aureus*.

SUMMARY

Bangkit Brillian Fauzi. Faculty of Medicine. Islamic University of Malang. 20 March 2022. Effect of Exposure to Heavy Metal Cadmium (Cd) on Antibiotic Sensitivity in *Staphylococcus aureus*. Pembimbing 1 : Noer Aini. Pembimbing 2 : Rio Risansiansyah.

Introduction : Cadmium contamination from factory emissions, cigarettes, nickel-cadmium battery waste, and phosphate fertilizers are known to cause DNA mutations and damage that triggers antibiotic resistance. However exposure to cadmium during growth and antibiotic resistance to *S. aureus* bacteria are not yet known, so research needs to be done.

Methods: In vitro study using *S. aureus* bacteria exposed to cadmium in graded doses from 0,05 ppm to 3,2 ppm and observed for 24 hours. The growth of the lag phase of *S. aureus* was evaluated using LB4x media with spectrophotometry every 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 minutes, and 2, 4, 8, 10, 12, 16, 20, and 24 hours. Growth inhibition zones and antibiotic sensitivity were measured using the Kirby-Bauer method on 5 antibiotics, the study was repeated 3 times at one time. The results were analyzed using the Kruskal Wallis test ($p < 0.05$) and the post hoc test.

Results: Exposure to cadmium in a dose-dependent manner experienced an extension of the lag phase ($p < 0.05$) with LE value > 1 . Sensitivity test showed a decrease in sensitivity compared to no treatment at 3.2 ppm Cd exposure to chloramphenicol exposure at 24 hour observation (24.5 ± 0.11 vs 26.3 ± 0.35 , $p < 0.1$) while at the 48 hour observation there was tolerance at a concentration of 0.8 ppm to chloramphenicol (18.3 ± 0.28 vs 20 ± 1.34 , $p < 0.1$) and a concentration of 3.2 ppm to tetracycline (25.2 ± 0.05 vs. 21.5 ± 0.05 , $p < 0.1$). This happens because of random mutations in bacteria and different bacterial responses at each concentration of cadmium.

Conclusion : Exposure to cadmium at doses of 0.05 ppm to 3.2 ppm caused a dose-dependent extension of the lag phase on the growth curve of *S. aureus* bacteria and decreased sensitivity to chloramphenicol as well as tolerance to chloramphenicol and tetracycline on exposure to Cd 0.8 and 3.2 ppm.

Keywords: Antibiotic resistance, Lag phase, Cadmium exposure, *Staphylococcus aureus*.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kerusakan pada makhluk hidup akibat polusi logam berat semakin meningkat akibat dari berkembangnya sektor industri yang berdampak pada polusi air dan udara. Kadmium merupakan salah satu logam berat yang banyak ditemukan secara murni di alam sebesar 0,1 ppm di kerak bumi dan aktivitas antropogenik yakni dari emisi daerah *euroasiatic* meliputi rokok, pestisida, *stabilizer*, *Polivinil Chlorida* (PVC), pigmen warna, baterai *nickel-cadmium*, dan pupuk fosfat (Giuseppe Genchi, 2020). Tiga jalur utama kadmium masuk ke dalam tubuh mamalia yaitu melalui GIT dalam bentuk kontaminasi makanan dan air, inhalasi dalam bentuk asap rokok atau polusi udara, dan dermal dalam bentuk polusi udara. Bakteri yang hidup sebagai normal flora di kulit manusia adalah *Staphylococcus aureus*. (Genchi, Sinicropi, Lauria, Carocci, & Catalano, 2020).

Staphylococcus aureus merupakan bakteri gram positif yang hidup pada epitel kulit manusia sebagai normal flora dan dapat menyebabkan penyakit *folliculitis*, *impetigo*, *furuncles*, *carbuncles*, *hidradenitis suppurativa*, dan *cellulitis* jika menginfeksi kulit (Morse, Brooks, Carroll, & Butel, 2007). Bakteri ini dapat bersifat *opportunistic pathogen* sebagai penyebab infeksi nasokomial yang berlanjut pada keadaan sepsis atau kematian (Horiguchi, 2019). Beberapa antibiotik yang dapat digunakan untuk penatalaksanaan infeksi *S aureus* adalah *broad spectrum* golongan beta laktam yaitu penicilin dengan mekanisme kerja yaitu membuat cincin betalaktam sehingga mempengaruhi metabolisme sel lalu bakteri akan mati, namun terdapat jenis strain bakteri yang resisten terhadap antibiotik

golongan penisilin yakni *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) (Sudigdoadi, 2001).

Mekanisme resistensi MRSA terjadi karena *Staphylococcus aureus* mengkode gen *mecA* yang akan menghasilkan *Penicillin Binding Protein* terhadap semua golongan antibiotik (Hussey et al., 2017). Resistensi pada golongan β -laktam menyebabkan *S.aureus* berubah menjadi resisten metisilin (MRSA) karena mendapatkan elemen DNA yang berukuran 20 – 100 kb disebut *staphylococcus cassette mec* (SCCmec). Resistensi MRSA terhadap metisilin dan antimikroba golongan β -laktam lainnya disebabkan oleh perubahan *protein binding penicillin* (PBP) yang normal disebut PBP 2 menjadi PBP 2a. Salah satu faktor perubahan tersebut dapat diakibatkan karena paparan kadmium pada *S. aureus* yang habitatnya di epitel kulit (Morse et al., 2007).

Penelitian dengan metode AST (*Antimicrobial susceptibility testing*) membuktikan bahwa terjadi resistensi bakteri gram positif terhadap Penisilin sebesar 100% (X. Li et al., 2019). Resistensi antibiotik diduga disebabkan karena terjadinya mutasi, proses ini diawali dengan paparan polusi kadmium yang bersifat *Reactive Oxygen Species* (ROS) lalu dapat menyebabkan *DNA Damage* dan akan mengaktifkan *SOS Response*. *SOS Response* merupakan proses *DNA Repair* setelah adanya *DNA Damage* akibat ROS masuk ke dalam sitoplasma bakteri. Banyaknya kesalahan pada proses ini menginisiasi terjadinya mutasi. Hasil dari mutasi akan menyebabkan bakteri mampu bertahan pada paparan beberapa jenis antibiotik yang berbeda (atau bersifat *Multidrug Resistant*) (X. Li et al., 2019).

Bakteri berkembang dengan pola tertentu yang ditabulasikan melalui kurva pertumbuhan (B. Li, 2016). Kurva pertumbuhan memiliki 4 fase yakni fase lag, log, stasioner, dan kematian. Pada penelitian sebelumnya, keadaan lingkungan bakteri berpengaruh pada lama fase lag, hal ini diduga terjadinya penyesuaian dengan melakukan beberapa peningkatan dan penurunan metabolisme serta diduga terjadi mutasi (X. Li et al., 2019). Pemanjangan fase lag merupakan indikasi terjadinya mutasi yang akan menginisiasi perubahan sensitivitas pada bakteri (B. Li et al., 2016).

Penelitian ini menjadi penting karena penelitian sebelumnya berfokus pada bakteri gram negatif yakni *E. coli* sedangkan *S. aureus* sebagai normal flora belum diteliti. Pemberian kadmium pada penelitian serupa belum pernah dilakukan dan metode yang digunakan juga berbeda dari penelitian sebelumnya yang menggunakan metode dosis *sub-lethal* (B. Li et al., 2016).

1.2 Perumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimana pengaruh paparan kadmium terhadap fase lag kurva pertumbuhan *S. aureus*?
- 1.2.2 Bagaimana sensitivitas bakteri *S. aureus* yang mengalami pemanjangan fase lag akibat paparan kadmium pada pengamatan jam ke 24 terhadap antibiotik berdasarkan nilai ZOI?
- 1.2.3 Bagaimana sensitivitas bakteri *S. aureus* yang mengalami pemanjangan fase lag akibat paparan kadmium pada pengamatan jam ke 48 terhadap antibiotik berdasarkan nilai ZOI?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Mengetahui pengaruh paparan kadmium terhadap fase lag kurva pertumbuhan bakteri *S. aureus*.
- 1.3.2 Mengetahui sensitivitas bakteri *S. aureus* yang mengalami pemanjangan fase lag akibat paparan kadmium pada pengamatan jam ke 24 terhadap antibiotik berdasarkan nilai ZOI.
- 1.3.3 Mengetahui sensitivitas bakteri *S. aureus* yang mengalami pemanjangan fase lag akibat paparan kadmium pada pengamatan jam ke 48 terhadap antibiotik berdasarkan nilai ZOI.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan sebagai pengetahuan dasar tentang uji sensitivitas antibiotik terhadap paparan polusi kadmium pada bakteri *S. aureus*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai landasan ilmiah dalam penelitian praktis terkait hubungan polusi logam berat kadmium terhadap perubahan fase lag dan uji sensitivitas *S. aureus* terhadap antibiotik.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan diatas dapat disimpulkan bahwa:

1. Paparan kadmium secara *Dose Dependent* menyebabkan pemanjangan fase lag pada kurva pertumbuhan bakteri *S. aureus*.
2. Paparan kadmium 3,2 ppm pada 24 jam menyebabkan penurunan sensitivitas *S. aureus* terhadap antibiotik kloramfenikol.
3. Paparan kadmium 0,8 ppm pada 48 jam menyebabkan penurunan sensitivitas *S. aureus* terhadap antibiotik kloramfenikol.
4. Paparan kadmium 3,2 ppm pada 48 jam menyebabkan peningkatan sensitivitas *S. aureus* terhadap antibiotik tetrasiklin.

7.2 Saran

Untuk penelitian lanjutan berdasarkan penelitian dapat disarankan untuk :

1. Penelitian paparan kadmium pada *S. aureus* dengan penambahan ulangan 3 sampel dalam 2 waktu yang berbeda terhadap sensitivitas antibiotik
2. Penelitian paparan kadmium pada *E.coli* terhadap sensitivitas antibiotik.
3. Penelitian paparan kadmium pada bakteri gram positif dan negatif dengan metode MIC.
4. Penelitian paparan kadmium pada bakteri gram positif dan negatif dengan menambahkan Fe pada uji sensitivitas metode *Kirby-bauer*.
5. Penelitian DNA sequencing pada *S.aureus* yang dipapar kadmium.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Kobaisi, M. F. (2007, December). Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology: 24(th) Edition. *Sultan Qaboos University Medical Journal*.
- Baldwin, C. M., Lyseng-Williamson, K. A., & Keam, S. J. (2008). Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs*, 68(6), 803–838. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868060-00006>
- Barrett, T. C., Mok, W. W. K., Murawski, A. M., & Brynildsen, M. P. (2019). Enhanced antibiotic resistance development from fluoroquinolone persisters after a single exposure to antibiotic. *Nature Communications*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09058-4>
- Bertin, G., & Averbek, D. (2006). Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review). *Biochimie*, 88(11), 1549–1559. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2006.10.001>
- Bertranda, R. L. (2019). Lag phase is a dynamic, organized, adaptive, and evolvable period that prepares bacteria for cell division. *Journal of Bacteriology*, 201(7), 1–21. <https://doi.org/10.1128/JB.00697-18>
- BPOM. (2014). Laporan Kinerja Badan Pengawasan Obat dan Makanan.
- Butala, M., Klose, D., Hodnik, V., Rems, A., Podlesek, Z., Klare, J. P., ... Žgur-Bertok, D. (2011). Interconversion between bound and free conformations of LexA orchestrates the bacterial SOS response. *Nucleic Acids Research*, 39(15), 6546–6557. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr265>
- Cahill, N., O'Connor, L., Mahon, B., Varley, Á., McGrath, E., Ryan, P., ... Morris, D. (2019). Hospital effluent: A reservoir for carbapenemase-producing Enterobacterales? *Science of the Total Environment*, 672, 618–624. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.428>
- Dullaghan, E. M., Brooks, P. C., & Davis, E. O. (2002). The role of multiple SOS boxes upstream of the Mycobacterium tuberculosis *lexA* gene - Identification of a novel DNA-damage-inducible gene. *Microbiology*, 148(11), 3609–3615. <https://doi.org/10.1099/00221287-148-11-3609>
- Genchi, G., Sinicropi, M. S., Lauria, G., Carocci, A., & Catalano, A. (2020). The Effects of Cadmium Toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph17113782>
- Gikas, P., Sengör, S. S., Ginn, T., Moberly, J., & Peyton, B. (2009). The effects of heavy metals and temperature on microbial growth and lag. *Global Nest Journal*, 11(3), 325–332. <https://doi.org/10.30955/gnj.000611>
- Gonçalves, V. D., Meirelles-Pereira, F., Cataldo, M., Fonseca, B. de O., Nogueira, B. A., Olivella, J. G. B., ... Pereira, J. A. A. (2019). Detection of multidrug-resistant Enterobacteria isolated from river waters flowing to Guanabara Bay (Rio de Janeiro, Brazil) and from clinical samples of hospital origin. *Biomedica*, 39, 135–149. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i0.4391>

- Hasibuan, E. (2015). Karya tulis ilmiah ini telah disetujui oleh Kepala Laboratorium Terpadu Kultur Sel dan Jaringan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. *Karya Tulis Ilmiah Ini Telah Disetujui Oleh Kepala Laboratorium Terpadu Kultur Sel Dan Jaringan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara*, 1–17.
- Hetzer, B., Orth-Höller, D., Würzner, R., Kreidl, P., Lackner, M., Müller, T., ... Oberdorfer, P. (2019). Enhanced acquisition of antibiotic-resistant intestinal *E. coli* during the first year of life assessed in a prospective cohort study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0522-6>
- Honegger-Lavater, W., & Burla, H. (2021). *Genetics, Heredity, Environment and Personality*. Creative Media Partners, LLC. Retrieved from <https://books.google.co.id/books?id=BWSmzgEACAAJ>
- Horiguchi, H. (2019). Cadmium Exposure and Its Effects on the Health Status of Rice Farmers in Akita Prefecture: New Aspects in Human Disease, Rice Contamination, and Cytotoxicity (pp. 75–83). https://doi.org/10.1007/978-981-13-3630-0_6
- Hudzicki, J. (2012). Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol Author Information. *American Society For Microbiology*, (December 2009), 1–13. Retrieved from <https://www.asm.org/Protocols/Kirby-Bauer-Disk-Diffusion-Susceptibility-Test-Pro>
- Hussey, S. J. K., Purves, J., Allcock, N., Fernandes, V. E., Monks, P. S., Ketley, J. M., ... Morrissey, J. A. (2017). Air pollution alters *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* biofilms, antibiotic tolerance and colonisation. *Environmental Microbiology*, 19(5), 1868–1880. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13686>
- Janion, C. (2008). Inducible SOS response system of DNA repair and mutagenesis in *Escherichia coli*. *International Journal of Biological Sciences*, 4(6), 338–344. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4.338>
- Jeon, J. H., Lee, J. H., Lee, J. J., Park, K. S., Karim, A. M., Lee, C. R., ... Lee, S. H. (2015). Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(5), 9654–9692. <https://doi.org/10.3390/ijms16059654>
- Kong, C., Chee, C. F., Richter, K., Thomas, N., Abd. Rahman, N., & Nathan, S. (2018). Suppression of *Staphylococcus aureus* biofilm formation and virulence by a benzimidazole derivative, UM-C162. *Scientific Reports*, 8(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21141-2>
- Lemire, J. A., Harrison, J. J., & Turner, R. J. (2013). Antimicrobial activity of metals: Mechanisms, molecular targets and applications. *Nature Reviews Microbiology*, 11(6), 371–384. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3028>
- Li, B., Qiu, Y., Shi, H., & Yin, H. (2016). The importance of lag time extension in

determining bacterial resistance to antibiotics. *Analyst*, 141(10), 3059–3067.
<https://doi.org/10.1039/c5an02649k>

- Li, X., Gu, A. Z., Zhang, Y., Xie, B., Li, D., & Chen, J. (2019). Sub-lethal concentrations of heavy metals induce antibiotic resistance via mutagenesis. *Journal of Hazardous Materials*, 369(January), 9–16.
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.02.006>
- Maulana, A., & Mursiti, S. (2017). Bioremediasi Logam Pb pada Limbah Tekstil dengan *Staphylococcus aureus* dan *Bacillus subtilis*. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 6(3), 256–261.
- Morse, S., Brooks, G., & Butel, J. (2004). *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*, 23rd edition.
- Morse, S., Brooks, G., Carroll, K., & Butel, J. (2007). *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*, 24th edition.
- Nafianti, S., & Sinuhaji, A. B. (2016). Resistensi Trimetoprim – Sulfametoksazol terhadap Shigellosis. *Sari Pediatri*, 7(1), 39.
<https://doi.org/10.14238/sp7.1.2005.39-44>
- Pevzner. (2017). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1038/nature09200>. Structure
- Rumahlatu, D., Corebima, A. D., Amin, M., & Rachman, F. (2012). Rumahlatu. *Jurnal Penelitian Perikanan*, 1(1), 26–35. Retrieved from www.jpp.ub.ac.id
- Sakka, A. (2016). *Dampak Limbah dan Polusi terhadap Manusia dan Lingkungan*.
- Satarug, S. (2018). Dietary Cadmium Intake and Its Effects on Kidneys. *Toxics*, 6(1). <https://doi.org/10.3390/toxics6010015>
- Satarug, S., Garrett, S. H., Sens, M. A., & Sens, D. A. (2010). Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 118(2), 182–190. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901234>
- Scholar, E. (2007). Trimethoprim, (1), 6.
- Seiler, C., & Berendonk, T. U. (2012). Heavy metal driven co-selection of antibiotic resistance in soil and water bodies impacted by agriculture and aquaculture. *Frontiers in Microbiology*, 3(DEC), 1–10.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00399>
- Shah, D., & Narang, M. (2005). *Indian pediatrics* · June 2005, (June).
- Silver, S., & Phung, L. T. (1996). Bacterial heavy metal resistance: new surprises. *Annual Review of Microbiology*, 50, 753–789.
<https://doi.org/10.1146/annurev.micro.50.1.753>
- Sirot, V., Samieri, C., Volatier, J., & Leblanc, J. (2008). Cadmium dietary intake and biomarker data in French high seafood consumers. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 18(4), 400–409.

<https://doi.org/10.1038/sj.jes.7500615>

Sofyani, C., Rusdiana, T., & Chaerunnisa, A. (2018). REVIEW: Validasi Metode Analisis Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Untuk Penetapan Kadar Uji Disolusi Terbanding Tablet Amoksisilin. *Farmaka*, 16(1), 324–328.

Srb, A. M., Owen, R. D., & Gillespie, E. L. (1952). *General Genetics*. W. H. Freeman. Retrieved from <https://books.google.co.id/books?id=gyMFAQAIAAJ>

Stapleton, E. M., Manges, R., Parker, G., Stone, E. A., Peters, T. M., Blount, R. J., ... Comellas, A. P. (2020). Indoor Particulate Matter From Smoker Homes Induces Bacterial Growth, Biofilm Formation, and Impairs Airway Antimicrobial Activity. A Pilot Study. *Frontiers in Public Health*, 7(January), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00418>

Sudigdoadi, S. (2001). Mekanisme Timbulnya Resistensi Antibiotik Pada Infeksi Bakteri. *Fakultas Kedokteran Univeritas Padjadjaran*, 1–14.

Taha, M., Mahdy-Abdallah, H., Shahy, E., Ibrahim, K., & Elserougy, S. (2018). Impact of occupational cadmium exposure on bone in sewage workers. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 24, 1–9. <https://doi.org/10.1080/10773525.2018.1518745>

van Hoek, A., Mevius, D., Guerra, B., Mullany, P., Roberts, A., & Aarts, H. (2011). Acquired Antibiotic Resistance Genes: An Overview . *Frontiers in Microbiology* . Retrieved from <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2011.00203>

Warmadewi, D. A. (2017). Buku Ajar Mutasi Genetik. *Mutasi Genetik*, 15–16(Mutasi), 1–53.

Zhang, A. P. P., Pigli, Y. Z., & Rice, P. A. (2010). Structure of the LexA-DNA complex and implications for SOS box measurement. *Nature*, 466(7308), 883–886. <https://doi.org/10.1038/nature09200>

Zhao, H., Thienpont, B., Yesilyurt, B. T., Moisse, M., Reumers, J., Coenegrachts, L., ... Lambrechts, D. (2014). Mismatch repair deficiency endows tumors with a unique mutation signature and sensitivity to DNA double-strand breaks. *ELife*, 3, e02725. <https://doi.org/10.7554/eLife.02725>