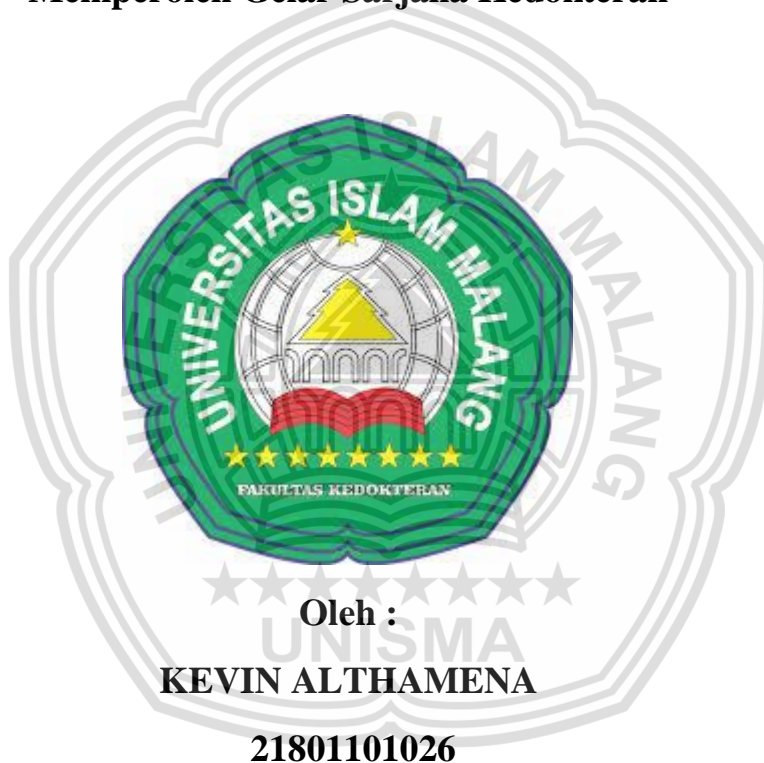


**PENGARUH PEMBERIAN TIMBAL (Pb) TERHADAP
FASE LAG KURVA PERTUMBUHAN dan ZONA
DAYA HAMBAT *S. aureus* TERHADAP BEBERAPA
JENIS ANTIBIOTIK**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2022



**PENGARUH PEMBERIAN TIMBAL (Pb) TERHADAP FASE
LAG KURVA PERTUMBUHAN dan ZONA DAYA HAMBAT *S.
aureus* TERHADAP BEBERAPA JENIS ANTIBIOTIK**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

KEVIN ALTHAMENA

21801101026

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2022**



**PENGARUH PEMBERIAN TIMBAL (Pb) TERHADAP FASE
LAG KURVA PERTUMBUHAN dan ZONA DAYA HAMBAT *S.
aureus* PADA BEBERAPA JENIS ANTIBIOTIK**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

KEVIN ALTHAMENA

21801101026

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2022

RINGKASAN

Althamena, Kevin. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 21 Desember 2022. Pengaruh Pemberian Timbal (Pb) Terhadap Fase Lag Kurva Pertumbuhan dan Zona Daya Hambat *S.aureus* pada Beberapa Jenis Antibiotik. **Pembimbing 1:** Doti Wahyuningsih. **Pembimbing 2:** Rio Risandiansyah

Pendahuluan: Timbal (Pb) adalah polutan yang diketahui dapat menyebabkan stres oksidatif pada organisme yang terpapar, yang berpotensi menyebabkan kerusakan DNA. Bakteri memiliki mekanisme adaptif terhadap kerusakan DNA melalui pengaktifan sistem *DNA Repair* yang *error-prone*, yang dapat mempengaruhi kurva pertumbuhan bakteri dan menyebabkan mutasi acak. Penelitian ini akan melihat pengaruh Pb pada kurva pertumbuhan dan menguji mutasi yang muncul melalui uji sensitivitas antibiotik.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *in vitro* dengan melakukan paparan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan tujuh dosis Pb berseri 125 ppm hingga 1,95 ppm untuk kemudian dilihat kurva pertumbuhan melalui absorbansinya dengan spektrofotometri selama 24 jam pada suhu 37° C. Nilai *Lag extension (LE)* didapatkan dengan membagi waktu fase lag kontrol dengan fase lag paparan. Bakteri yang mengalami pemanjangan fase lag dilakukan uji sensitivitas menggunakan metode *disc-diffusion* pada antibiotik *Amoxicillin*, *Trimetropim Sulfathomexazole*, *Tetrasiklin*, *Meropenem* dan *Kloramfenikol*, yang diukur pada 24 jam dan 48jam. Analisis statistik data menggunakan aplikasi R Studio 1.2.5033 dengan uji *Kruskal wallis* dan *post hoc*.

Hasil dan Pembahasan: Hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan Pb dengan dosis 7,8 ppm, 3,9 ppm dan 1,95 ppm secara signifikan ($p < 0,05$) menyebabkan pemanjangan fase lag dengan nilai *LE* 2,3, 2 dan 2 secara berturut-turut, dibandingkan dengan kontrol. Uji sensitivitas menunjukkan terjadinya penurunan zona hambat pada salah satu pengulangan paparan Pb 7,8 ppm terhadap antibiotik *Amoxicillin* dan *Meropenem*, 3,9 ppm terhadap *Kloramfenikol* dan *Tetrasiklin*, dan 1,95 ppm terhadap *Tetrasiklin* dibandingkan dengan kontrol. Dosis Pb 7,8 ppm menyebabkan toleransi di semua antibiotik uji kecuali *Amoxicillin* sedangkan pada dosis 3,9 ppm terjadi pada *Kloramfenikol*, *Tetrasiklin* dan *Trimetropim Sulfathometoxazole* ($p > 0,05$). Paparan logam berat pada dosis lain menyebabkan bakteri tetap pada fase *lag* selama 24 jam sehingga tidak dilakukan pengujian sensitivitas antibiotik.

Kesimpulan: Paparan Pb pada *S. aureus* menyebabkan pemanjangan fase lag pada dosis 7,8 ppm, 3,9 ppm, 1,95 ppm dan penurunan sensitivitas antibiotik atau toleransi secara acak pada beberapa ulangan terhadap beberapa jenis antibiotik.

Kata Kunci: Resistensi Antibiotik, Fase lag, Polusi timbal, *Staphylococcus aureus*.

SUMMARY

Althamena, Kevin. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 21 December 2022. The Effect of Lead (Pb) Administration on The Lag Phase of The Growth Curver and The Inhibitory Zone Of *S.aureus* in Several Antibiotics. **Supervisor 1:** Doti Wahyuningsih. **Supervisor 2:** Rio Risandiansyah

Introduction: Lead (Pb) is a pollutant known to cause oxidative stress in organisms, resulting in DNA damage. Bacteria has an adaptive mechanisms against *DNA damage* through the activation of an error-prone *DNA repair* system, however, this process could cause random mutations and is suspected to cause changes in its growth curve, particularly, during the lag phase. This study examines Pb exposure on bacterial growth curve and examine its effects using an antibiotic sensitivity test.

Method: The results showed that exposure to Pb at a dose of 7.8 ppm, 3.9 ppm and 1.95 ppm significantly ($p < 0.05$) had LE values of 3, 2, and 2, respectively. The sensitivity test showed a reduction in zone of inhibition on one sample against *Amoxicillin* and *Meropenem* after Pb exposure at 7.8 ppm; *Chloramphenicol* and *Tetracycline* after Pb exposure at 3.9 ppm; and *Tetracycline* after Pb exposure at 1.95 ppm. Exposure of Pb at 7.8 ppm caused tolerance in all tested antibiotics except Amoxicillin, while 3.9 ppm showed tolerance in *Chloramphenicol*, *Tetracycline* and *Trimethoprim Sulfamethoxazole* ($p > 0.05$)

Result and Discussion: The results showed that exposure to Pb at a dose of 7.8 ppm, 3.9 ppm and 1.95 ppm significantly ($p < 0.05$) had LE values of 3, 2, and 2, respectively. The sensitivity test showed a reduction in zone of inhibition on one sample against *Amoxicillin* and *Meropenem* after Pb exposure at 7.8 ppm; *Chloramphenicol* and *Tetracycline* after Pb exposure at 3.9 ppm; and *Tetracycline* after Pb exposure at 1.95 ppm. Exposure of Pb at 7.8 ppm caused tolerance in all tested antibiotics except Amoxicillin, while 3.9 ppm showed tolerance in *Chloramphenicol*, *Tetracycline* and *Trimethoprim Sulfamethoxazole* ($p > 0.05$)

Conclusion: Pb exposure of *S. aureus* at doses 7.8 ppm, 3.9 ppm, and 1.95 ppm caused lag phase extension and a decrease in antibiotic sensitivity or random tolerance in several replications against several antibiotics.

Keyword: *Antibiotic resistance, Lag phase, Lead pollution, Staphylococcus aureus.*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu masalah yang dihadapi di dunia adalah paparan polusi yang berlebihan, salah satunya adalah logam timbal (Gusnita, 2012). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa secara eksperimental laboratoris paparan logam berat timbal dapat menyebabkan *cross resistance* terhadap antibiotik untuk bakteri-bakteri tertentu (Pal *et al.*, 2017). Penelitian oleh (Chudobova *et al.*, 2014), melaporkan bahwa paparan timbal pada bakteri yang resisten terhadap logam berat timbal juga disertai dengan kemunculan resistensi silang terhadap antibiotik ampicillin dan streptomycin, penelitian tersebut dilakukan dengan cara memberikan paparan timbal pada bakteri dalam media *Lactose broth (LB)*. Mekanisme terjadinya *cross resistance* terhadap bakteri tersebut masih belum diketahui.

Polusi timbal saat ini sedang mengalami kenaikan di dunia salah satunya di Indonesia (Gunawan, 2015). Salah satu sumber terbanyak polusi oleh timbal adalah dari kendaraan bermotor, dimana terjadi peningkatan polusi timbal sebanyak seribu kali dalam kurun waktu tiga abad terakhir (Gunawan, 2015). Polusi tersebut dapat mengenai beberapa bagian tubuh manusia seperti paru paru, pembuluh darah serta mata dan kulit dimana tubuh manusia yang banyak mengandung normal flora bakteri (Gunawan, 2015), salah satunya adalah *Staphylococcus aureus*, suatu bakteri kokus Gram positif yang dalam banyak kasus ditemukan menyebabkan infeksi di permukaan kulit maupun di dalam paru-paru Hal ini menunjukkan bahwa polusi timbal di alam tidak hanya berpengaruh pada manusia itu sendiri, namun

juga pada bakteri normal flora yang hidup secara simbiosis dengan manusia (Chandrangsu *et al*, 2017).

Paparan logam berat diketahui dapat menyebabkan terjadinya kerusakan DNA (DNA damage) yang oleh bakteri akan direspon dengan diaktifkannya *SOS-response* (Podlesek, 2020). *SOS-response* ini akan menyebabkan terjadinya mutasi via aktivasi dari *DNA polymerase* yang bersifat *error-prone* (Butala *et al.*, 2011), sehingga banyak terjadi *missense* dari susunan basa nukleotida pada DNA. Hal ini diduga merupakan bagian dari adaptasi bakteri terhadap bahan toksik (Honsa *et al.*, 2017). Dan diduga dapat berpengaruh terhadap fase pertumbuhan dari bakteri (Gikas, *et al.*, 2009).

Adaptasi dari bakteri dapat dilihat dari perubahan-perubahan fase pertumbuhan. Fase pertumbuhan bakteri, khususnya fase lag, diduga berpengaruh terhadap tingkat resistensi atau toleransi terhadap antibiotik (Li *et al.*, 2019). Fase lag ini adalah tahap paling awal dari siklus pertumbuhan bakteri dan menentukan pada kinetika pertumbuhan bakteri (Gikas, *et al.*, 2009). Adaptasi dari lingkungan baru akan disertai perubahan atau pemanjangan fase lag. Fase lag diyakini terlibat dalam degradasi bahan yang bersifat toksik pada bakteri, dan dapat dipengaruhi oleh banyak faktor (Gikas *et al.*, 2009). Namun, perubahan fase lag pada paparan timbal masih belum pernah dilakukan.

Terjadinya suatu pemanjangan fase lag dapat menunjukkan bahwa bakteri tersebut mengalami suatu masa adaptasi, yakni dengan cara bermutasi. Dimana mutasi merupakan salah satu cara penyebab dari resistensi antibiotika (Dwiprahasto, 2005), dan seperti yang telah ditemukan sebelumnya bahwa logam berat dapat menyebabkan resistensi terhadap antibiotik berikutnya (Pal *et al.*,

2017). Penelitian akan melihat apakah bakteri-bakteri yang tersebut akan memiliki resistensi atau toleransi terhadap antibiotik-antibiotik dari berbagai golongan atau dengan mekanisme kerja yang bervariasi, dengan cara memaparkan bakteri tersebut dengan logam berat timbal kemudian pada bakteri yang resisten terhadap timbal dan mengalami pemanjangan fase lag.

Hal ini dilakukan dengan pemaparan terhadap antibiotik antara lain *Amoxicillin*, *Chloramphenicol*, *Tetrasiklin*, *Trimetrophim sulfamethoxzole*, dan *Meropenem*. Antibiotik tersebut dipilih karena memiliki tempat kerja yang berbeda-beda, yakni di dinding sel, di ribosom, dan metabolisme/ sintesis DNA (Kapoor, *et al.*, 2017) dan memiliki tingkat penggunaan yang cukup tinggi pada klinik, sehingga selain dapat membuktikan lebih lanjut kaitan antara paparan logam berat timbal dengan kemunculan strain bakteri resisten juga dapat mengetahui efektivitas antibiotik antibiotik tersebut pada aplikasi klinis yang dibuktikan dengan zona daya hambat dari masing masing obat tersebut. Yang diukur berdasarkan dari diameter zona bening yang lebih menyempit dibandingkan dengan diameter zona bening bakteri kontrol yang tidak dipapar dan tidak mengalami pemanjangan fase lag oleh logam berat timbal. Penelitian ini bertujuan untuk melihat perubahan fase lag pertumbuhan bakteri *S. aureus* pada paparan timbal.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian logam berat timbal (Pb) terhadap fase lag kurva pertumbuhan bakteri *S. aureus*?
2. Apakah paparan logam berat (Pb) mempengaruhi sensitivitas dari antibiotik pada *S. aureus* yang terpapar timbal?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh paparan logam berat (Pb) terhadap fase lag kurva pertumbuhan bakteri *S. aureus*
2. Mengetahui paparan logam berat (Pb) terhadap perubahan sensitivitas antibiotik pada Bakteri *S. aureus* yang dilihat dari ZOI.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Keilmuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah mengenai kaitan perubahan fase pertumbuhan akibat paparan logam berat terkait dengan munculnya resistensi *S. aureus*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian diharapkan sebagai landasan ilmiah dalam penelitian praktis Terkait pengaruh polusi logam berat (Pb) dalam munculnya bakteri patogen yang resisten terhadap antibiotik

BAB VII

KESIMPULAN dan SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Paparan logam Pb dengan dosis 1,95 ppm, 3,9 ppm, 7,9 ppm menimbulkan terjadinya pemanjangan fase lag pada kurva pertumbuhan bakteri
2. Bakteri yang mengalami pemanjangan fase lag menyebabkan terjadinya penurunan sensitivitas tidak signifikan bakteri terhadap antibiotik *amoxicillin* dan *meropenem* pada dosis 7,8, *tetrasiklin* dan *kloramfenikol* pada dosis 3,9 dan *tetrasiklin* pada dosis 1,95
3. Pada 48 jam pasca pemasangan cakram antibiotik diketahui bahwa terjadi penurunan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik dibandingkan 24 jam pasca pemasangan cakram pada dosis 7,8 di semua jenis antibiotik kecuali *amoxicillin*, pada dosis 3,9 pada antibiotik *kloramfenikol*, *trimetropim sulfathomethoxazole*, dan *tetrasiklin*, pada dosis 1,95 terjadi peningkatan sensitivitas pada antibiotik *kloramfenikol*, *amoxicillin* dan *meropenem*.

7.2 Saran

1. Pengulangan dilakukan lebih banyak untuk melihat rasio resistensi, toleransi, normal pada Pb 7,8 ppm terhadap antibiotik *meropenem* dan *amoxicillin tetrasiklin dan kloramfenikol* pada dosis 3,9 ppm dan *tetrasiklin* pada dosis 1,95 ppm
2. Pada paparan dosis Pb yang mengalami fase lag perlu dilakukan pengamatan zona hambat lebih dari 24 jam, hingga 48 atau 72 jam untuk melihat lebih jauh mengenai tingkat toleransi dari bakteri.
3. Menghitung produksi atau konsentrasi (*p*)*ppGpp* pada bakteri yang terpapar logam berat Pb.

DAFTAR PUSTAKA

- Agwuh, K. N. and Macgowan, A. 2014. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of The Tetracyclines Including Glycylcyclines
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of The Tetracyclines Including Glycylcyclines, (September). doi: 10.1093/jac/dkl224.
- Ardyanto, D. 2005. Deteksi Pencemaran Timah Hitam (Pb) dalam Darah Masyarakat yang Terpapar Timbal (Plumbum), *Jurnal Kesehatan Lingkungan Unair*, 2(1), p. 3950.
- Avensina, N. A. 2016. Perbandingan Dosis Toksik Antara Pemberian Amoksisilin Generik Berlogo dengan Generik Bermerek Terhadap Aktivitas Spesifik Enzim Katalasie pada Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague dawley, p. 64.
- Azarbad, H., van Gestel, C.A.M., Niklińska, M., Laskowski, R., Röling, W.F.M., van Straalen, N.M. 2016. Resilience of Soil Microbial Communities to Metals and Additional Stressors: DNA-Based Approaches for Assessing “Stress-on-Stress” Responses, *International journal of molecular sciences*, 17(6), p. 933. doi: 10.3390/ijms17060933.
- Ballatori, N. (2002) ‘Transport of Toxic Metals by Molecular Mimicry’, *Environmental health perspectives*, 110 Suppl(Suppl 5), pp. 689–694. doi: 10.1289/ehp.02110s5689.
- Balbi, H. J. 2021. Chloramphenicol : A Review, 25(8).
- Baldwin, C. M., Lyseng-Williamson, K. A. and Keam, S. J. 2008. Meropenem: A Review of Its Use in The Treatment of Serious Bacterial Infections, *Drugs*, 68(6),

pp. 803–838. doi: 10.2165/00003495-200868060-00006.

Borghia, A. A. and Palma, M. S. A. 2014. Tetracycline: Production, Waste Treatment and Environmental Impact Assessment, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(1), pp. 25–40. doi: 10.1590/S1984-82502011000100003.

Borremans, B., Hobman, J.L., Provoost, A., Brown, N.L., van Der Lelie, D. 2001. Cloning and Functional Analysis of The Pbr Lead Resistance Determinant of *Ralstonia Metallidurans* CH34, *Journal of bacteriology*, 183(19), pp. 5651–5658. doi: 10.1128/JB.183.19.5651-5658.2001.

Bruins, M. R., Kapil, S. and Oehme, F. W. 2000. Microbial Resistance to Metals in The Environment, *Ecotoxicology and environmental safety*, 45(3), pp. 198–207. doi: 10.1006/eesa.1999.1860.

Butala, M., Klose, D., Hodnik, V., Rems, A., Podlesek Z., Klare, J.P. 2011. Interconversion Between Bound and Free Conformations of LexA Orchestrates The Bacterial SOS Response, *Nucleic acids research*. 2011/05/16, 39(15), pp. 6546–6557. doi: 10.1093/nar/gkr265.

Chandrangsu, P., Rensing, C. and Helmann, J. D. 2017. Metal Homeostasis and Resistance in Bacteria, *Nature Reviews Microbiology*, 15(6), pp. 338–350. doi: 10.1038/nrmicro.2017.15.

Chopra, I. and Roberts, M. 2001. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65(2), pp. 232–260. doi: 10.1128/mmbr.65.2.232-260.2001.

Chudobova, D., Dostalova, S., Blazkova, I., Michalek, P., Ruttkay-Nedecky, B., Sklenar, M. 2014. Effect of Ampicillin, Streptomycin, Penicillin and Tetracycline on Metal Resistant and Non-Resistant *Staphylococcus aureus*, *International journal of environmental research and public health*, 11(3), pp. 3233–3255. doi: 10.3390/ijerph110303233.

Das, S., Dash, H. R. and Chakraborty, J. 2016. Genetic Basis and Importance of

- Metal Resistant Genes in Bacteria for Bioremediation of Contaminated Environments With Toxic Metal Pollutants, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(7), pp. 2967–2984. doi: 10.1007/s00253-016-7364-4.
- Dinos, G.P., Athanassopoulos, C.M., Missiri, D.A., Giannopoulou, P.C., Vlachogiannis, I.A., Papadopoulos, G.E. 2016. Chloramphenicol Derivatives as Antibacterial and Anticancer Agents: Historic Problems and Current Solutions’, *Antibiotics*, 5(2). doi: 10.3390/antibiotics5020020.
- Dwiprahasto, I. 2005. Kebijakan Untuk Meminimalkan Risiko Terjadinya Resistensi, *Jmpk*, 08(04), pp. 177–181.
- F. Brooks M, Karen, C., Carrol, M., Jahet, S., Butel, P., Stephen, A., Morse, P. 2018. *Jawetz, Melnick, & Adelberg’s Medical Microbiology, Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. doi: 10.1016/B978-0-323-40181-4.00114-6.
- 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), pp. 325–332. doi: 10.30955/gnj.000611.
- Grossman, T. H. 2016. Tetracycline Antibiotics and Resistance, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(4), pp. a025387–a025387. doi: 10.1101/cshperspect.a025387.
- Gunawan, G. 2015. Tingkat Pencemaran Udara Debu dan Timbal di Lingkungan Gerbang Tol (Air Pollution Levels of Dust and Lead At the Toll Gate), *Jurnal Kesehatan Lingkungan : Pusat Litbang Jalan dan Jembatan*, 3(41), pp. 5–13.
- Gusnita, D. 2012. Pencemaran Logam Berat Timbal (Pb) di Udara dan Upaya Penghapusan Bensin Bertimbal, *Berita Dirgantara*, 13(3), pp. 95–101.
- Habibi, M. B. and Pezeshki, N. P. 2013. Bacterial Mutation; Types, Mechanisms and Mutant Detection Methods: a Review, *European Scientific Journal*, 4(December), pp. 1857–7881.
- Honsa, E.S., Cooper, V.S., Mhaisen, M.N., Frank, M., Shaker, J., Iverson, A. 2017. RelA Mutant *Enterococcus faecium* with Multiantibiotic Tolerance Arising

- in an Immunocompromised Host, *mBio*, 8(1), pp. e02124-16. doi: 10.1128/mBio.02124-16.
- Hynninen, A., Touzé, T., Pitkänen, L., Mengin-Lecreulx, D., Virta, M. 2009. An Efflux Transporter Pbra and a Phosphatase Pbrb Cooperate in a Lead-Resistance Mechanism in Bacteria', *Molecular Microbiology*, 74(2), pp. 384–394. doi: 10.1111/j.1365-2958.2009.06868.x.
- Ikehata, H. and Ono, T. 2011. The mechanisms of UV mutagenesis., *Journal of radiation research*, 52(2), pp. 115–125. doi: 10.1269/jrr.10175.
- Jawetz, Melnick and Aldeberg. 2004. Mikrobiologi Kedokteran, 23, pp. 1–879.
- Jeon, J.H., Lee, J.H., Lee, J.J., Park, K.S., Karim, A.M., Lee, C.R. 2015. Structural Basis for Carbapenem-Hydrolyzing Mechanisms of Carbapenemases Conferring Antibiotic Resistance, *International Journal of Molecular Sciences*, 16(5), pp. 9654–9692. doi: 10.3390/ijms16059654.
- Kapoor, G., Saigal, S., Elongavan, A.I. 2017. Action and Resistance Mechanisms of Antibiotics: A Guide for Clinicians, *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 33(3), pp. 300–305. doi: 10.4103/joacp.JOACP_349_15.
- Li B, Qiu Y, Shi H, Yin H. The importance of lag time extension in determining bacterial resistance to antibiotics. *Analyst*. 2016;141(10):3059–67.
- Li, X., GuA.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(September 2018), pp. 9–16. doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.02.006.
- Lowy, F. D. 2003. Antimicrobial Resistance : The Example of Staphylococcus aureus, 111(9), pp. 1265–1273. doi: 10.1172/JCI200318535.In.
- Maier, R. M. 2009. Bacterial Growth, pp. 37–54.
- Missiakas, D. M. and Schneewind, O. 2013. Growth and Laboratory Maintenance of Staphylococcus aureus, *Current protocols in microbiology*, Chapter 9, p. Unit-9C.1. doi: 10.1002/9780471729259.mc09c01s28.

Mondal, S. 2017. Chloramphenicol antibiotics, *Medicinal Chemistry*, (December), pp. 4–7. doi: 10.13140/RG.2.2.16151.88484.

Muttaqien, E. Z. and Soleha, T. U. 2014. Pola Kepekaan *Staphylococcus aureus* Terhadap Antibiotik Penisilin Periode Tahun 2008-2012 Di Bandar Lampung, *Jurnal Majority*, 3(6), pp. 47–55. Available at: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/288/286>.

Nafianti, S. and Sinuhaji, A. B. 2016. Resisten Trimetoprim – Sulfametoksazol Terhadap Shigellosis, *Sari Pediatri*, 7(1), p. 39. doi: 10.14238/sp7.1.2005.39-44.

Pal, C., Asiani, K., Arya, S., Rensing, C., Stekel, D.J., Larsson, D.G.J. 2017. *Metal Resistance and Its Association With Antibiotic Resistance*. 1st edn, *Advances in Microbial Physiology*. 1st edn. Elsevier Ltd. doi: 10.1016/bs.ampbs.2017.02.001.

Podlessek, Z. 2020. The DNA Damage Inducible SOS Response is a Key Player in The Generation of Bacterial Persister Cells and Population Wide Tolerance, *Frontiers in microbiology*, 11, p. 1785. doi: 10.3389/fmicb.2020.01785.

Prasasti, C., Mukono, J. and Sudarmaji, S. 2006. Toksikologi Logam Berat B3 dan Dampaknya Terhadap Kesehatan, *Jurnal Kesehatan Lingkungan Unair*, 2(2), p. 3956.

Rahayu, E. (2011) ‘ANTIBIOTIKA, RESISTENSI, DAN RASIONALITAS TERAPI’, *Jurnal el-Hayah*, 1. doi: 10.18860/sains.v0i0.1861.

Rajalakshmi, T.R., AravindhaBabu N., Shanmugam. K.T., Masthan, K.M.K., 2015. DNA Adducts-Chemical Addons, *Journal Of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 7(Suppl 1), pp. S197–S199. doi: 10.4103/0975-7406.155901.

Roberts, M. C. 2003. Tetracycline therapy: Update, *Clinical Infectious Diseases*, 36(4), pp. 462–467. doi: 10.1086/367622.

Rolfe, M.D., Rice, C.J., Lucchini, S., Pin, C., Thompson, A., Cameron, A.D.S. 2012. Lag Phase is A Distinct Growth Phase that Prepares Bacteria for Exponential Growth and Involves Transient Metal Accumulation, *Journal of Bacteriology*, 194(3), pp. 686–701. doi: 10.1128/JB.06112-11.

- Rusdiana, T. 2018. Farmaka REVIEW: Validasi Metode Analisis Kromatografi Cair Kinerja Tinggi untuk Penetapan Kadar Uji Disolusi Terbanding Tablet Amoksisilina, 16, pp. 324–330.
- Santika, C. and nikmatul, liya. 2019. Sumber, Transport Dan Interaksi Logam Berat Timbal di Lingkungan Hidup (logam Pb).
- Scholar, E. 2007. Trimethoprim, (1), p. 6.
- Seiler, C. and 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), pp. 1–10. doi: 10.3389/fmicb.2012.00399.
- Shah, D. and Narang, M. 2005. Indian pediatrics · June 2005, (June).
- Sudigdoadi, S. 2001. Mekanisme Timbulnya Resistensi Antibiotik pada Infeksi Bakteri, *Fakultas Kedokteran Univeritas Padjadjaran*, pp. 1–14.
- Wani, A. L., Ara, A. and Usmani, J. A. (2015) ‘Lead toxicity: a review’, *Interdisciplinary toxicology*, 8(2), pp. 55–64. doi: 10.1515/intox-2015-0009.
- Warmadewi, D. A. 2017. Buku Ajar Mutasi Genetik, *Mutasi Genetik*, 15–16(Mutasi), pp. 1–53.
- Westblade LF, Errington J, Dörr T. Antibiotic tolerance. *PLoS Pathog.* 2020;16(10):1–7.
- Zhu, M. and Dai, X. (2019) ‘Growth Suppression by Altered (p)ppGpp levels Results from Non-Optimal Resource Allocation in Escherichia coli’, *Nucleic acids research*, 47(9), pp. 4684–4693. doi: 10.1093/nar/gkz211.