

UJI ANTIBIOTIK CIPROFLOXACIN TERHADAP PERTUMBUHAN *ESCHERICHIA COLI* SECARA IN VITRO

Ciprofloxacin Antibiotics Test Againsts Escherichia coli Growth in Vintro

Andyanita Hanif Hermawati¹⁾, Surtini²⁾, A'yuni Latifa Arohman³⁾ Hariyanto⁴⁾

^{1,3,4)} Program Studi D-III Teknologi Laboratorium Medis, STIKes Hutama Abdi Husada Tulungagung

²⁾ Program Studi D-III Keperawatan, STIKes Hutama Abdi Husada Tulungagung

¹⁾e-mail: andya.nita@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan: *Escherichia coli* (*E. coli*) merupakan bakteri yang dapat hidup dan bertahan hidup di saluran pencernaan. Infeksi yang disebabkan oleh *E. coli* dapat dihambat dengan pemberian antibiotik. Ciprofloxacin merupakan antibiotik yang digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh berbagai bakteri, salah satunya adalah *E. coli*. Namun, saat ini, banyak insiden resistensi antibiotik meningkatkan lamanya seseorang menderita suatu penyakit dan lamanya tinggal di rumah sakit. **Tujuan:** Untuk melihat sejauh mana pengaruh efektivitas antibiotik yang sering diresepkan bagi penderita infeksi, pengujian antibiotik dapat dilakukan dengan pengujian sensitivitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan antibiotik ciprofloxacin terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* secara in vitro. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi STIKes Hutama Abdi Husada Tulungagung. Penelitian ini merupakan penelitian laboratorium eksperimental. Sampel penelitian ini adalah isolat bakteri *E. coli*. **Metode:** Metode yang digunakan adalah uji difusi cakram, menggunakan konsentrasi ciprofloxacin 125 mg/ml, 250 mg/ml, 500 mg/ml, dan 750 mg/ml. **Hasil:** Hasil penelitian pada konsentrasi ciprofloxacin 500 mg/ml dan 750 mg/ml dengan 6 kali pengulangan menunjukkan terbentuknya zona hambat >21 mm yang artinya sensitif terhadap bakteri *E. coli*. **Kesimpulan:** Penelitian ini menyimpulkan bahwa pengaruh penggunaan antibiotik ciprofloxacin terhadap bakteri *E. coli* secara in vitro bersifat sensitif. Hal ini dikarenakan ciprofloxacin masih dapat bekerja menghambat aktivitas topoisomerase II (DNA girase) dan topoisomerase IV yang dibutuhkan oleh *E. coli* untuk replikasi DNA. Dari hasil penelitian tersebut, ciprofloxacin masih layak digunakan sebagai antibiotik untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh *E. coli*.

Kata Kunci: antibiotik, ciprofloxacin, *Escherichia coli*, zona hambat

ABSTRACT

Introduction : *Escherichia coli* (*E.coli*) is a bacterium that can live and survive in the digestive tract. Infections caused by *E. coli* can be inhibited by the administration of antibiotics. Ciprofloxacin is an antibiotic used to treat infections caused by various bacteria, one of which is *E.coli*. However, nowadays, many incidents of antibiotic resistance increase the length of time a person suffers from a disease and the length of stay in the hospital. **Objective:** To see how far the effect of the effectiveness of antibiotics that are often prescribed for people with infections, antibiotic testing can be done by sensitivity testing. This study aims to identify the effect of the use of the antibiotic ciprofloxacin on the growth of *Escherichia coli* bacteria in vitro. This research was conducted at the Microbiology Laboratory of STIKes Hutama Abdi Husada Tulungagung. This research is experimental laboratory research. The sample of this study was an isolate of *E.coli* bacteria. **Method:** The method used is the disk diffusion test, using ciprofloxacin concentrations of 500 mg/ml and 750 mg/ml. **Results:** The results of the study at concentrations of ciprofloxacin 500

Corresponding author.

andya.nita@yahoo.com

Accepted: 30 Agustus 2023

Publish by ITSkes Insan Cendekia Medika Jombang, Indonesia

mg/ml and 750 mg/ml with 6 repetitions showed the formation of inhibition zones of >21 mm, which means they are sensitive to *E.coli* bacteria. **Conclusion:** This study concludes that the effect of the use of the antibiotic ciprofloxacin on *E.coli* bacteria in vitro is sensitive. This is because ciprofloxacin can still work to inhibit the activity of topoisomerase II (DNA gyrase) and topoisomerase IV which are required by *E.coli* for DNA replication. From the results of these studies, ciprofloxacin is still feasible to be used as an antibiotic to treat infections caused by *E.coli*.

Keywords: antibiotics, ciprofloxacin, *Escherichia coli*, inhibition zone

PENDAHULUAN

Escherichia coli (*E. coli*) merupakan salah satu bakteri *Coliform* yang termasuk dalam famili *Enterobacteriaceae*. *Enterobacteriaceae* merupakan bakteri enterik atau bakteri yang dapat hidup dan bertahan hidup di saluran pencernaan (Yang dan Wang, 2014). *Escherichia coli* juga digunakan sebagai indikator pemeriksaan kualitas bakteriologis secara universal dalam analisis (Hermawati, 2016).

Infeksi yang disebabkan oleh bakteri dapat dihambat dengan pemberian antibiotik (Kementerian Kesehatan RI, 2021). Pengobatan dan penanganan kasus infeksi akibat bakteri sampai saat ini masih menggunakan antibiotik. Pemakaiannya selama lima dekade terakhir mengalami peningkatan yang luar biasa (Nurjanah *et al*, 2020). Antibiotik ciprofloxacin termasuk antibiotik yang dapat digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh berbagai bakteri, salah satunya adalah *Escherichia coli* (Kementerian Kesehatan RI, 2011).

Namun, saat ini, banyak insiden resistensi antibiotik meningkatkan lamanya seseorang menderita suatu penyakit dan lamanya tinggal di rumah sakit. Resistensi antibiotik menyebabkan waktu rawat inap meningkat rata-rata 4,65 hari, dan waktu rawat inap di ICU adalah 4 hari (Dinas Kesehatan Kalimantan Barat, 2020). Untuk melihat sejauh mana pengaruh efektivitas antibiotik yang sering diresepkan bagi penderita infeksi, pengujian antibiotik dapat dilakukan pengujian sensitivitas. Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, hal ini menjadi dasar penelitian pengaruh penggunaan antibiotik ciprofloxacin terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* (*E. coli*) secara in vitro.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian laboratorium eksperimental. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penggunaan antibiotik ciprofloxacin terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* secara in vitro. Sampel penelitian ini adalah isolat bakteri *E. coli* yang diperoleh dari sediaan bakteri Laboratorium Mikrobiologi STIKes Utama Abdi Husada Tulungagung. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji difusi cakram, yang dilakukan dengan mengukur diameter zona bening yang merupakan indikasi terhambatnya pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* oleh senyawa antibakteri pada antibiotik ciprofloxacin. Pada penelitian ini, uji difusi cakram menggunakan konsentrasi ciprofloxacin sebesar 125 mg/ml, 250 mg/ml, 500 mg/ml dan

Corresponding author.

andya.nita@yahoo.com

Accepted: 30 Agustus 2023

Publish by ITS Kes Insan Cendekia Medika Jombang, Indonesia

750 mg/ml. Analisis data dalam penelitian ini dilakukan dengan menghitung zona hambat antibiotik ciprofloxacin.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Bunsen, korek api, asbes, tripod, timbangan analitik, kertas perkamen, sendok tanduk, erlenmeyer, gelas ukur, gelas beaker, plastik, label, tali, kertas kado, batang pengaduk, spidol, piring, lingkaran bundar, pinset, stopwatch, penggaris/kaliper, tisu, autoklaf, oven, inkubator, tabung reaksi, mikropipet, sarung tangan, ujung kuning, mortar, gelas sampel, kapas steril, pipet ukur, bola dorong.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah isolat *Escherichia coli* (*E. coli*), antibiotik ciprofloxacin, bubuk media Agar Mueller Hinton (MHA), NaCl 0,9%, BaCl 1% 2, H₂SO₄ 1%, air suling, cakram kertas.

Prosedur Penelitian

a. Sterilisasi

Sterilisasi peralatan yang akan digunakan untuk penelitian meliputi plate, batang pengaduk, dan pipet ukur yang disterilkan dalam oven dengan suhu 160°C selama 60 menit. Sedangkan media MHA, kapas steril, NaCl 0,9%, ujung kuning, sampel cup, dan air suling disterilkan menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit dengan tekanan 1,5 atm.

b. Pembuatan Media Mueller Hinton Agar (MHA)

6,08gram bubuk media MHA ditimbang dan dimasukkan ke dalam erlenmeyer, kemudian dilarutkan dengan 160 ml air suling, diaduk, dan diaduk di atas Bunsen hingga benar-benar larut. Media terlarut disterilkan menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit dengan tekanan 1,5 atm, setelah itu media dituangkan ke dalam 8 plate steril dan didiamkan pada suhu ruang hingga memadat.

c. Persiapan Suspensi Standar 0,5 McFarland

0,05 ml larutan BaCl 1% 2 dan 9,95 ml larutan H₂SO₄ 1% 4 disiapkan. Kemudian kedua larutan tersebut masuk ke dalam tabung. Larutan 0,5 McFarland digunakan sebagai perbandingan kekeruhan kultur bakteri dalam media cair.

d. Pembuatan Suspensi Bakteri

Isolat bakteri *E. coli* diambil menggunakan loop bulat steril dan dimasukkan ke dalam reaksi yang mengandung NaCl 0,9% dan dihomogenisasi hingga diperoleh kekeruhan sesuai standar Mc Farland atau setara dengan jumlah 0,5 Mc Farland yaitu 1×10^{-8} CFU/ml.

e. Persiapan Larutan Uji

Tahap awal pembuatan larutan induk sebanyak 3 ml dengan cara menumbuk dan menimbang 3000 mg antibiotik ciprofloxacin, kemudian dilarutkan menggunakan 3 ml air suling steril.

Konsentrasi 1000 mg/ml dilanjutkan dengan pengambilan 1000 l dari larutan induk.

Corresponding author.

andya.nita@yahoo.com

Accepted: 30 Agustus 2023

Publish by ITS Kes Insan Cendekia Medika Jombang, Indonesia

Selanjutnya dibuat larutan uji dengan konsentrasi 750 mg/ml dan 500 mg/ml, masing-masing konsentrasi dibuat dengan menimbang dan mengencerkan larutan antibiotik ciprofloxacin (konsentrasi 1000 mg/ml) dengan air suling steril kemudian disimpan dalam wadah sampel steril. Jumlah larutan antibiotik ciprofloxacin dengan konsentrasi 1000 mg/ml yang dibutuhkan untuk setiap konsentrasi adalah:

1. Konsentrasi larutan 750 mg/ml

Pembuatan dilakukan dengan cara pengambilan larutan ciprofloxacin sebanyak 750 buah dari konsentrasi 1000 mg/ml kemudian dilarutkan menggunakan 250 buah air suling steril. Selanjutnya larutan tersebut disimpan dalam wadah sampel yang steril dan diberi label.

2. Konsentrasi larutan 500 mg/ml

Pembuatan dilakukan dengan cara pengambilan larutan ciprofloxacin sebanyak 500 buah dari konsentrasi 1000 mg/ml kemudian dilarutkan menggunakan air suling steril sebanyak 500 buah. Selanjutnya larutan tersebut disimpan dalam wadah sampel yang steril dan diberi label.

3. Konsentrasi larutan 250 mg/ml

Pembuatan dilakukan dengan cara pengambilan 250 buah larutan ciprofloxacin dari konsentrasi 1000 mg/ml kemudian dilarutkan menggunakan 750 buah air suling steril. Selanjutnya larutan tersebut disimpan dalam wadah sampel yang steril dan diberi label.

4. Konsentrasi larutan 125 mg/ml

Pembuatan dilakukan dengan cara pengambilan larutan ciprofloxacin sebanyak 125 buah dari konsentrasi 1000 mg/ml kemudian dilarutkan menggunakan air suling steril sebanyak 875 buah. Selanjutnya larutan tersebut disimpan dalam wadah sampel yang steril dan diberi label.

f. Persiapan Solusi Kontrol Positif

Tes positif dalam penelitian ini adalah 1000 l larutan ciprofloxacin, yang diambil dari 1000 l larutan induk. Kemudian, selama uji sensitivitas, cakram kertas direndam dalam larutan kontrol positif. Kontrol positif digunakan sebagai perbandingan.

g. Persiapan Solusi Kontrol Negatif

Pengendalian negatif yang digunakan dalam penelitian ini adalah air suling steril yang telah diautoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit dengan tekanan 1,5 atm. Kontrol negatif ini digunakan sebagai perbandingan.

h. Uji Sensitivitas dengan Metode Difusi Cakram

Tahap awal penyeka kapas steril dicelupkan ke dalam suspensi bakteri *E. coli* dalam larutan NaCl 0,9%, kemudian dioleskan pada permukaan media MHA menggunakan penyeka kapas steril dengan pola zig-zag secara aseptik. Kemudian dibiarkan pada suhu ruang selama 5-15 menit untuk adaptasi bakteri pada media uji.

Tahap selanjutnya adalah membuat 4 tanda dan label/kode di bagian bawah pelat

Corresponding author.

andya.nita@yahoo.com

Accepted: 30 Agustus 2023

Publish by ITS Kes Insan Cendekia Medika Jombang, Indonesia

sebagai tempat meletakkan cakram kertas. Selanjutnya setiap paper disc ditetaskan dengan larutan antibiotik ciprofloxacin 50 L dengan konsentrasi 750 mg/ml, konsentrasi 500 mg/ml, kontrol positif, dan kontrol negatif hingga terserap, kemudian dengan menggunakan pinset steril paper disc diletakkan di permukaan. Pelat MHA yang telah diinokulasi dengan bakteri uji sesuai label / kode. Setelah itu, media diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Kultur bakteri pada media MHA diamati terbentuk zona bening atau tidak, kemudian diameter zona hambat diukur dengan menggunakan kaliper/penggaris.

Dalam penelitian ini, untuk mengurangi tingkat kesalahan serta untuk meningkatkan keakuratan hasil penelitian, dilakukan replikasi. Jumlah ulangan yang akan dilakukan dapat diketahui dengan perhitungan menggunakan rumus Federer (Suhaerah, 2013):

$$(t - 1) \times (r - 1) \geq 15$$

$$(6 - 1) \times (r - 1) \geq 15$$

$$5r \geq 15 + 5$$

$$r \geq 4$$

Information:

t = jumlah perlakuan

r = jumlah replikasi

15 = derajat kebebasan umum

Pada penelitian ini terdapat 6 larutan uji yaitu antibiotik konsentrasi ciprofloxacin 750 mg/ml, konsentrasi 500 mg/ml, konsentrasi ciprofloxacin 250 mg/ml, konsentrasi 125 mg/ml, kontrol positif, dan 1 kontrol negatif yaitu air suling, sehingga t = 4. Jadi, dari perhitungan tersebut terlihat jumlah ulangan yang dilakukan dalam penelitian sebanyak 6 kali. Selanjutnya dilakukan analisis data dengan menghitung zona hambat antibiotik ciprofloxacin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian pada konsentrasi ciprofloxacin 500 mg/ml dan 750 mg/ml dengan 6 kali pengulangan dapat dilihat pada Tabel 1.

Table 1. Hasil Uji Sensitivitas Antibiotik Coprofloxacin Terhadap Pertumbuhan Bakteri *E. coli*

Ukuran zona hambat (mm)	Rata-rata zona hambat (mm)				Sensitivitas	
	1	2	3	4		
Sampel						
Kontrol +	21	21	21	21	>21	Sensitif
Kontrol -	-	-	-	-	-	-
Konsentrasi A	21	21	21	21	>21	Sensitif
Konsentrasi B	21	21	21	21	>21	Sensitif
Konsentrasi C	21	21	21	21	>21	Sensitif
Konsentrasi D	21	21	21	21	>21	Sensitif

Diketahui terdapat zona hambat pertumbuhan bakteri *E. coli* pada larutan A (konsentrasi antibiotik ciprofloxacin 750 mg/ml), larutan B (konsentrasi antibiotik ciprofloxacin 500 mg/ml),

larutan C (konsentrasi antibiotik ciprofloxacin 250 mg/ml), larutan D (konsentrasi antibiotik ciprofloxacin 125 mg/ml), dan juga kontrol positif (konsentrasi antibiotik ciprofloxacin 1000 mg/ml). Penghambatan setiap pertumbuhan adalah >21 mm, sedangkan kontrol negatif (air suling steril) tidak memiliki zona hambat.

Escherichia coli (*E. coli*) digunakan sebagai indikator pemeriksaan mutu bakteriologis universal dalam analisis dengan alasan; a) *E. coli* biasanya hanya ditemukan di saluran pencernaan manusia (seperti flora normal) atau mamalia, atau bahan yang telah terkontaminasi kotoran manusia atau hewan; jarang ditemukan di air dengan kualitas kebersihan yang tinggi, b) *E. coli* mudah diperiksa di laboratorium dan sensitivitasnya tinggi jika pemeriksaan dilakukan dengan benar, c) Jika *E. coli* mudah diperiksa di laboratorium dan sensitivitasnya tinggi jika pemeriksaan dilakukan dengan benar, c) Jika *E. coli* mudah diperiksa di laboratorium dan sensitivitasnya tinggi jika pemeriksaan dilakukan dengan benar, c) Jika *E. coli* mudah diperiksa di laboratorium dan sensitivitasnya tinggi jika pemeriksaan dilakukan dengan benar. coli ditemukan di dalam air, kemudian air tersebut dianggap berbahaya untuk keperluan rumah tangga, d) Ada kemungkinan bakteri enterik patogen lainnya dapat ditemukan bersamaan dengan *E. coli* di dalam air (Hermawati, 2016).

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 1, menunjukkan bahwa dari setiap konsentrasi larutan antibiotik ciprofloxacin, konsentrasinya adalah 750 mg/ml, 500 mg/ml, 250 mg/ml, 125 mg/ml, dengan 4 kali pengulangan, zona hambat atau clear zone adalah >21 mm. Menurut teori yang dikemukakan Vandepitte (2011), pembentukan zona hambat atau clear zone >21 mm menunjukkan kepekaan terhadap bakteri uji. Sensitivitas ini terjadi karena antibiotik ciprofloxacin masih dapat bekerja menghambat aktivitas topoisomerase II (DNA girase) dan topoisomerase IV yang dibutuhkan oleh bakteri *E. coli* untuk replikasi DNA (Raini, 2016). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Sumampouw (2018) dengan judul "Uji Sensitivitas Antibiotik terhadap Bakteri *Escherichia coli* Penyebab Diare Balita di Kota Manado" yang menyatakan bahwa antibiotik ciprofloxacin sensitif terhadap bakteri *E. coli*. Namun sebaliknya berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan Ariyani dan Sari (2018) dengan judul "Resistensi Doksisisiklin dan Ciprofloxacin pada *Escherichia coli* yang Diisolasi dari Feses Lapis" yang menyatakan bahwa ciprofloxacin resisten terhadap bakteri *E. coli*. Resistensi ciprofloxacin dapat terjadi akibat mutasi kromosom yang menyebabkan penurunan afinitas terhadap DNA girase dan topoisomerisasi IV sehingga efektivitas obat menurun sehingga mikroorganisme yang akan dihambat menjadi resisten terhadap obat tersebut (Febriani, 2013).

Hasil penelitian pengendalian positif menggunakan larutan antibiotik ciprofloxacin dengan konsentrasi 1000 mg/ml juga ditemukan zona hambat atau zona bening >21 mm. Kontrol positif digunakan untuk melihat perbandingannya. Pengendalian negatif menggunakan air suling tidak membuahkan hasil. Hal ini dikarenakan air suling merupakan senyawa netral yang tidak mengandung racun atau zat yang dapat menghambat dan membunuh pertumbuhan bakteri (Elliot

Corresponding author.

andya.nita@yahoo.com

Accepted: 30 Agustus 2023

Publish by ITS Kes Insan Cendekia Medika Jombang, Indonesia

et al, 2013). Menurut teori yang dikemukakan Verdiana (2018), menyatakan bahwa air suling merupakan pelarut yang paling polar dibandingkan pelarut lainnya. Aquades adalah air suling / suling yang sama dengan air murni atau H₂O₂ karena H₂O hampir tidak mengandung mineral. Aquadest adalah air yang dihasilkan dari satu proses destilasi / destilasi, sering disebut air murni namun tetap mengandung mineral tertentu (Bernad, 2019).

Khusuma *et al.* (2019) mengungkapkan bahwa daya hambat suatu antimikroba dalam uji sensitivitas *in vitro* dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu populasi bakteri, konsentrasi antimikroba, komposisi media kultur, waktu inkubasi, dan suhu. Namun, faktor-faktor ini secara keseluruhan dapat dikontrol seiring berjalannya prosedur pengujian. Konsentrasi mikroba dapat dikontrol dengan menggunakan inokulum standar suspensi bakteri yang secara kualitatif sama dengan kekeruhan warna larutan standar McFarland yaitu putih keruh.

Meluasnya penggunaan antibiotik yang tidak tepat menyebabkan resistensi antibiotik terhadap bakteri. Resistensi antibiotik terhadap bakteri dapat berakibat fatal, penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri yang resisten terhadap pengobatan meningkatkan seseorang yang menderita suatu penyakit dan rawat inap di rumah sakit. Ketika pengobatan menjadi lambat atau bahkan gagal, pasien dapat menjadi inang bakteri (pembawa). Inilah yang memungkinkan terjadinya resistensi antibiotik pada lebih banyak orang. Untuk itu perlu penggunaan antibiotik secara rasional, yaitu berdasarkan anjuran untuk mencegah terjadinya resistensi antibiotik terhadap bakteri. Penggunaan antibiotik sangat perlu dilakukan dengan bijak agar angka kesembuhan meningkat dan mengurangi lamanya rawat inap, pembiayaan, penularan ke orang lain, angka sakit, dan tentunya mencegah resistensi (Dinkes Kalimantan Barat, 2020). Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui bahwa antibiotik ciprofloxacin masih sensitif terhadap bakteri *E. coli*, hal ini dikarenakan bakteri *E. coli* masih sensitif terhadap antibiotik ciprofloxacin pada konsentrasi 125 mg/ml, 250 mg/ml, 500 mg/ml, dan 750 mg/ml. Hasil ini menunjukkan bahwa ciprofloxacin masih layak digunakan sebagai antibiotik untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh *E. coli*.

KESIMPULAN

Hasil identifikasi pengaruh penggunaan antibiotik ciprofloxacin terhadap pertumbuhan bakteri *E. coli* secara *in vitro* bersifat sensitif. Hal ini berdasarkan hasil uji sensitivitas terhadap 4 konsentrasi larutan antibiotik ciprofloxacin yaitu pada konsentrasi 125 mg/ml, 250 mg/ml, 500 mg/ml, dan 750 mg/ml dengan 4 kali pengulangan/ulangan menunjukkan pembentukan zona hambat/zona bening masing-masing >21 mm.

DAFTAR PUSTAKA

Ariyani, N., dan Sari, R. A. (2018). *Doxycycline and Ciprofloxacin Resistance in Escherichia coli Isolated from Layer Feces*. Doctoral dissertation. Surabaya: Universitas Airlangga.

Corresponding author.

andya.nita@yahoo.com

Accepted: 30 Agustus 2023

Publish by ITS Kes Insan Cendekia Medika Jombang, Indonesia

- Bernad, L. F. (2019). *Analisis Mesin Penghasil Aquades Menggunakan Mesin Siklus Kompresi Uap dengan Pengaruh Putaran Kipas Sebelum Evaporator*. Skripsi. Yogyakarta: Program Studi Teknik Mesin Jurusan Teknik Mesin Fakultas Sains dan teknologi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- Dinkes Kalimantan Barat. (2020). *Kenali Resistensi Antibiotik (AMR), Dampak dan Bahayanya Bagi Tubuh*. Kalimantan Barat: Dinas Kesehatan Kalimantan Barat.
- Elliot, T *et al.* (2013). *Mikrobiologi Kedokteran & Infeksi Edisi 4*. Jakarta: EGC.
- Febriani, Tri Ardita. (2013). *Uji Sensitivitas Antibiotika terhadap Bakteri Penyebab Diare di Puskesmas Mangasa Kota Makassar*. Skripsi. Makassar: Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
- Hermawati, Andyanita Hanif. (2016). *Aktivitas Kombinasi Madu Mangga Dan Susu Probiotik Sebagai Antibakteri Terhadap Staphylococcus aureus ATCC 6538 dan Escherichia coli ATCC 8739*. Tesis. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
- Kementerian Kesehatan Indonesia. (2021). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2021 Tentang Pedoman Penggunaan Antibiotik*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Indonesia. (2011). *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khusuma, Ari *et al.* (2019). *Uji Teknik Difusi Menggunakan Kertas Saring Media Tampung Antibiotik dengan Escherichia coli Sebagai Bakteri Uji*. *Jurnal Kesehatan Prima*, Vol. 13 .
- Raini, M. (2016). *Antibiotik Golongan Fluorokuinolon, Manfaat dan Kerugian*. *Media Litbangkes*. 26(3):163-174.
- Suhaerah, Lilis. (2013). *Statistika Dasar*. Bandung: UNPAS
- Sumampouw, Oksfriani Jufri. (2018). *Uji Sensitivitas Antibiotik terhadap Bakteri Escherichia coli Penyebab Diare Balita di Kota Manado*. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*. Vol. 2, No. 1.
- Nurjanah, Gina Siti *et al.* (2020). *Kajian Pustaka: Resistensi Escherichia coli Terhadap Berbagai Macam Antibotik pada Hewan dan Manusia*. *Indonesia MedicusVeterinus*. 9(6): 970-983. DOI: 10.19087/imv.2020.9.6.970
- Vandepitte, J. (2011). *Prosedur Laboratorium Dasar Untuk Bakteriologi Klinis*. Jakarta: EGC.
- Verdiana, M., Widarta, I., Permana, I. (2018). *Pengaruh Jenis Pelarut Pada Ekstraksi Menggunakan Gelombang Ultrasonik Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak kulit Buah Lemon (Linn.) Burm F.)*. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan*. 7(4): 213-222.
- Yang X, dan Wang H. (2014). *Pathogenic E. coli*. Lacombe Research Centre. Canada: Lacombe