

Efektifitas Dosis Siprofloksasin terhadap Pertumbuhan Uropatogen *Escherichia coli* SECARA *in vitro*

Nanik Marfuati¹, Maya Dian Rakhmawatie¹, Nur Rakhma Akmalia¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

ABSTRAK

Latar Belakang : *Escherichia coli* merupakan penyebab infeksi saluran kemih dengan persentase 70-95%. Tingkat sensitivitas *E. coli* terhadap siprofloksasin dilaporkan hanya 70,59%. Siprofloksasin bekerja dengan efek intervensi pada DNA gyrase dan topoisomerase IV. Siprofloksasin bekerja tergantung kadar, semakin tinggi kadar C_{max}/MIC maka semakin efektif dalam menghambat pertumbuhan dan mencegah resistensi pada uropatogen *E. coli* (UPEC).

Metode : Penelitian ini merupakan eksperimental murni dengan rancangan *post test control group design*. Penentuan C_{max}/MIC siprofloksasin didasarkan pada kelipatan MIC bakteri yaitu 10 x MIC, 2 x MIC, 1 x MIC dan ½ x MIC. Penilaian pertumbuhan koloni bakteri *E. coli* strain sensitif (*E. coli* I) dan strain resisten (*E. coli* II) diamati pada jam ke 0, 2, 4, 6, 8, 12, 22 dan 24. Uji MIC menggunakan metode dilusi cair dan penentuan jumlah koloni bakteri menggunakan metode *viable count* menggunakan medium Mueller Hinton Agar.

Hasil : Uji statistik menunjukkan perbedaan bermakna jumlah log koloni bakteri *E. coli* I inkubasi 24 jam pada pemberian C_{max}/MIC siprofloksasin yang berbeda dengan nilai p-value 0.014. Pada *E. coli* II inkubasi 24 jam juga menunjukkan perbedaan bermakna jumlah log koloni bakteri dengan nilai p-value 0.001. Penurunan pertumbuhan bakteri UPEC I dan II signifikan terjadi pada pemberian C_{max}/MIC siprofloksasin 10 x MIC dengan nilai regresi *E. coli* sensitif $y = -0.538x + 5.856$; $r^2 = 0.938$ dan nilai regresi *E. coli* resisten $y = -0.61x + 3.823$; $r^2 = 0.563$.

Simpulan: Nilai rasio C_{max}/MIC siprofloksasin ≥ 10 efektif dalam membunuh uropatogen *E. coli* baik pada strain sensitif atau strain resisten secara *in vitro*.

Kata Kunci : C_{max}/MIC siprofloksasin, pertumbuhan, uropatogen *E. coli*

The Effectivity of Ciprofloxacin on The Growth Of Uropatogenic *Escherichia Coli* in Vitro

ABSTRACT

Background : *E. coli* is a cause of UTI with percentage of 70-95%. Level sensitivity of *E. coli* to ciprofloxacin amounted only 70.59%. Ciprofloxacin works by interference on DNA gyrase and topoisomerase IV. Pharmacological activity of ciprofloxacin is concentration dependent, higher levels of C_{max}/MIC ciprofloxacin give more effectively inhibiting growth and prevent resistance in uropatogenic *E. coli* (UPEC).

Method : This study is posttest control group design. Determining of ciprofloxacin concentration MIC bacteria based on a multiple of 10 x MIC, 2 x MIC, 1 x MIC and ½ x MIC. Growth colonies of *E. coli* sensitive strains (*E. coli* I) and resistant strains (*E. coli* II) was observed on 0, 2, 4, 6, 8, 12, 22 and 24 hours after incubation. MIC test is conducted using liquid dilution method and determination of bacterial colonies using the viable count on Mueller Hinton Agar medium.

Result : Statistical tests showed a significant difference of bacterial log colonies of *E. coli* I 24 hours on ciprofloxacin with different C_{max}/MIC with p-value 0.014. Significant difference of bacterial log colonies of *E. coli* II 24 hours on ciprofloxacin have p-value of 0.001. Decrease in bacterial growth UPEC I and II were significantly occur in the 10 x MIC of ciprofloxacin. *E. coli* sensitive have regression $y = -0.538x + 5.856$; $r^2 = 0.938$ and *E. coli* resisten have regression on $y = -0.61x + 3.823$; $r^2 = 0.563$.

Conclusion : Ratio of C_{max}/MIC ciprofloxacin ≥ 10 effective to inhibit the growth UPEC sensitive and UPEC resistant.

Keywords : concentration of ciprofloxacin, growth, uropatogen *E. coli*

Korespondensi: Nanik Marfuati, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang, Jl. Wonodri No. 2A, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia, telepon/faks (024) 8415764. Email : fk.unimus@gmail.com

PENDAHULUAN

Infeksi saluran kemih (ISK) mayoritas terjadi pada wanita dengan kehidupan seksual aktif. Bakteri *Escherichia coli* (*E. coli*) merupakan penyebab terbanyak ISK dengan prosentase 70-95% (Price SA et al. 2006). Siprofloksasin merupakan antibiotik lini pertama pada pengobatan ISK yang bekerja dengan cara bakterisida, yaitu memiliki efek intervensi pada DNA *gyrase* dan enzim topoisomerase IV yang merupakan substansi penting pada bakteri untuk melakukan sintesis DNA (Pratiwi S. 2008).

Hasil penelitian oleh Firozeh di Iran pada tahun 2013 menunjukkan 63 (45%) dari 140 isolat *E. coli* membentuk pola resistensi terhadap siprofloksasin (Firoozeh F. 2014). Penelitian oleh Rakhmawatie yang menggunakan metode simulasi kinetik *in vitro*, pengaruh pemberian kadar siprofloksasin dosis 500 mg dan dosis 750 mg menunjukkan penurunan jumlah koloni bakteri *E. coli* yang signifikan dari masing-masing perlakuan pada 2 jam pertama. Namun setelah dilakukan pemantauan hingga hari ke-3, kedua kelompok perlakuan membentuk bakteri uropatogen *E. coli* (UPEC) yang resisten (Rakhmawatie MD et al. 2012).

Dosis dan interval pemberian dosis suatu antimikroba harus didesain dengan mengacu pada parameter farmakodinamik dan farmakokinetik (PK/PD) yang merupakan prediktor dalam mengetahui potensi efikasi suatu antibakteri. Parameter AUC/MIC, rasio C_{max}/MIC , $T > MIC$ dapat digunakan untuk memperkirakan efikasi antimikrobia. Semakin tinggi kadar C_{max}/MIC maka semakin ekstensif dalam membunuh dan mencegah resistensi pada uropatogen *E. coli* (EUCAST. 2014). Penggunaan antibiotik yang tidak rasional seperti tidak sesuai dengan anjuran maupun dosis pemberian, indikasi yang tidak tepat, dan penggunaan dalam jangka panjang dapat menimbulkan dampak negatif seperti timbulnya efek samping atau toksisitas, mempercepat terjadinya resistensi dan risiko kegagalan terapi (Staf Pengajar Dept farmakologi FK UNSRI. 2008).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui rasio C_{max}/MIC siprofloksasin yang paling baik dalam membunuh uropatogen *E. coli* dan mengetahui pertumbuhan koloni uropatogen *E. coli* pada pemberian berbagai parameter C_{max}/MIC siprofloksasin. Manfaat jangka panjang penelitian ini adalah pengembangan ilmu dan optimasi pemberian dosis siprofloksasin secara tepat dan efektif terhadap pasien dengan infeksi uropatogen *E. coli*, sehingga tidak menimbulkan kejadian kegagalan terapi ISK.

METODE

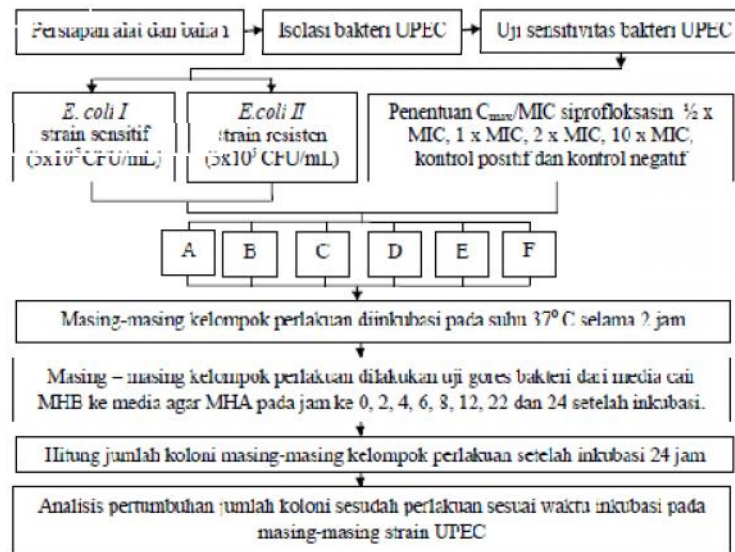
Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang. Untuk uji identifikasi biokimia bakteri dilaksanakan di Balai Laboratorium Kesehatan Semarang. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *post treatment only control one design*. Data yang dinilai setelah perlakuan adalah data pertumbuhan jumlah koloni bakteri uropatogen *E. coli*.

Populasi penelitian adalah uropatogen *E. coli* yang diperoleh dari isolat pasien ISK periode Maret 2015 hingga Mei 2015 dengan teknik *purposive sampling*. Sampel penelitian adalah bakteri uropatogen *E. coli* dengan kepekatan kuman 5×10^5 CFU/mL yang terdiri dari *E. coli* I (strain sensitif) dan *E. coli* II (strain resisten) terhadap siprofloksasin. Penilaian kategori kerentanan *E. coli* mengacu pada EUCAST (2012) yaitu kategori rentan dengan nilai MIC $\leq 0,5$ mg/L dan kategori resisten dengan nilai MIC > 1 mg/L (EUCAST. 2014).

Rasio C_{max}/MIC siprofloksasin yang digunakan pada *E. coli* sensitif adalah $\frac{1}{2} \times MIC$ (0,04 $\mu\text{g/mL}$), $1 \times MIC$ (0,08 $\mu\text{g/mL}$), $2 \times MIC$ (0,16 $\mu\text{g/mL}$) dan $10 \times MIC$ (0,8 $\mu\text{g/mL}$). Pada uropatogen *E. coli* strain resisten menggunakan rasio C_{max}/MIC siprofloksasin $\frac{1}{2} \times MIC$ (256 $\mu\text{g/mL}$), $1 \times MIC$ (512 $\mu\text{g/mL}$), $2 \times MIC$ (1024 $\mu\text{g/mL}$) dan $10 \times MIC$ (5120 $\mu\text{g/mL}$).

Penelitian ini menggunakan rancangan percobaan monofaktorial dengan total 4 perlakuan pada masing-masing kelompok strain *E.*

coli sensitif (*E. coli* I) dan resisten (*E. coli* II) siprofloksasin. Perlakuan yang diteliti adalah 4 perlakuan x 6 ulangan, sehingga didapatkan unit pengukuran sebanyak 24 kali pada setiap kelompok strain sensitif (*E. coli* I) dan resisten (*E. coli* II).



Gambar 1. Skema alur penelitian. (Ket. (A). Tabung berisi siprofloksasin $C_{max}/MIC \frac{1}{2} \times MIC$ + MHB + bakteri, (B) Tabung berisi siprofloksasin $C_{max}/MIC 1 \times MIC$ + MHB + bakteri, (C) Tabung berisi siprofloksasin $C_{max}/MIC 2 \times MIC$ + MHB + bakteri, (D) Tabung berisi siprofloksasin $C_{max}/MIC 10 \times MIC$ + MHB + bakteri, (E) Kontrol positif, (F) Kontrol negatif.

Pengolahan dan analisis data dilakukan dengan menggunakan *software* statistik komputer. Statistik deskriptif digunakan untuk mendeskripsikan pertumbuhan uropatogen *E. coli* pada setiap pemberian C_{max}/MIC siprofloksasin. Statistik analitik digunakan untuk menjawab hipotesis. Tingkat kepercayaan yang digunakan adalah 95 % dan derajat kemaknaan (p -value < 0,05). Jumlah koloni bakteri diukur normalitasnya menggunakan *Kolmogrov – Smirnov*. Apabila distribusi data normal, data diuji homogenitasnya menggunakan *levens test*. Uji statistik *Kruskal wallis* dilakukan apabila pengolahan data menggunakan non-parametrik. Data rata-rata jumlah log koloni bakteri terhadap pemberian C_{max}/MIC siprofloksasin kemudian dilakukan analisis regresi.

HASIL

Tabel 1. Analisis deskriptif (Rata-rata dan \pm SD) data jumlah log koloni bakteri uropatogen *E. coli* I (strain sensitif) berdasarkan C_{max}/MIC siprofloksasin.

10 MIC	2 x MIC	1 x MIC	0,5 x MIC	Siprofloksasin
5,38 \pm 0,32	5,61 \pm 0,35	5,68 \pm 0,15	5,47 \pm 0,27	Jam 0
4,51 \pm 0,35	4,82 \pm 0,34	5,05 \pm 0,22	2,87 \pm 3,15	Jam 2
3,97 \pm 0,26	3,78 \pm 0,37	4,36 \pm 0,08	4,02 \pm 0,47	Jam 4
3,80 \pm 0,39	3,78 \pm 0,28	4,28 \pm 0,41	4,31 \pm 0,16	Jam 6
3,56 \pm 0,40	4,25 \pm 0,50	4,20 \pm 0,09	4,34 \pm 0,07	Jam 8
3,03 \pm 1,51	3,75 \pm 0,20	3,90 \pm 0,12	4,12 \pm 0,09	Jam 12
2,20 \pm 1,10	2,81 \pm 0,25	3,54 \pm 0,07	3,59 \pm 0,13	Jam 22
1,00 \pm 1,55	2,58 \pm 0,31	1,68 \pm 1,85	3,47 \pm 0,10	Jam 24

Pada tabel nampak perbedaan nyata berupa penurunan rerata jumlah log koloni bakteri (log/CFU) yang telah dilakukan inkubasi selama 24 jam dibandingkan dengan rerata jumlah log koloni bakteri (log/CFU) pada awal inkubasi.

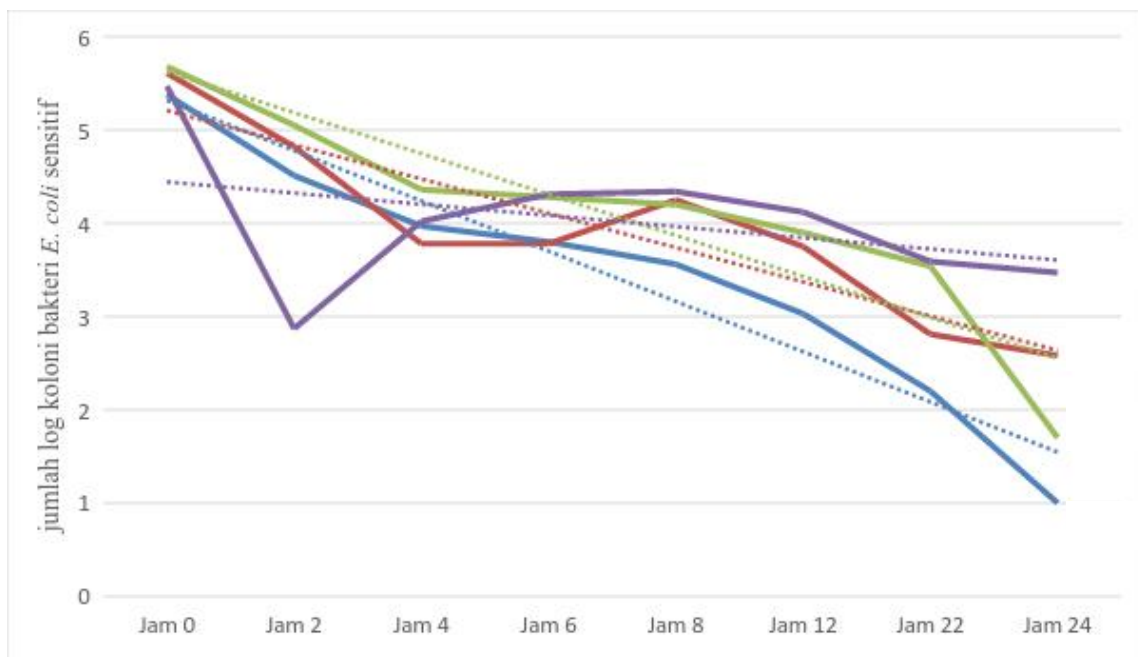
Tabel 2. Analisis deskriptif (Rata-rata dan \pm SD) data log jumlah koloni bakteri *E. coli* II (strain resisten) berdasarkan C_{max}/MIC siprofloksasin.

10 x MIC	2 x MIC	1 x MIC	0,5 x MIC	Siprofloksain
4,15 \pm 0,25	5,38 \pm 0,32	5,36 \pm 0,20	5,20 \pm 0,29	Jam 0

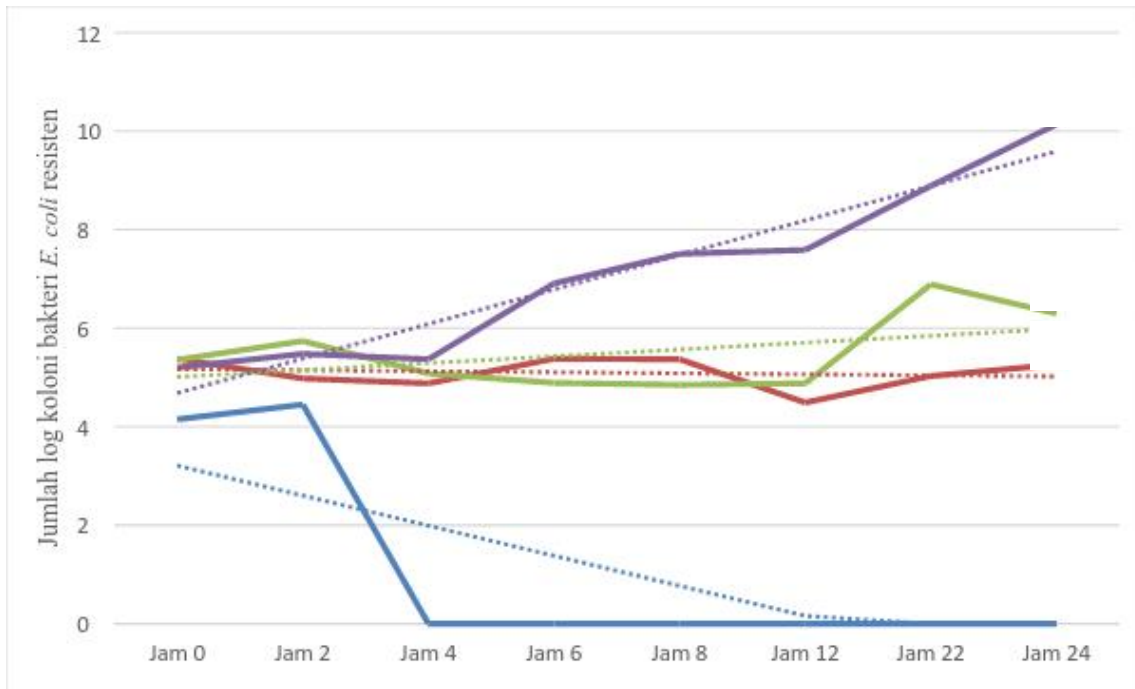
0,45 ± 1,10	4,98 ± 0,21	5,74 ± 0,48	5,48 ± 0,08	Jam 2
0 ± 0	4,88 ± 0,11	5,08 ± 0,18	5,37 ± 0,14	Jam 4
0 ± 0	5,38 ± 0,46	4,88 ± 0,34	6,91 ± 0,12	Jam 6
0 ± 0	5,37 ± 0,28	4,85 ± 0,59	7,51 ± 0,25	Jam 8
0 ± 0	4,49 ± 0,58	4,88 ± 0,14	7,59 ± 0,08	Jam 12
0 ± 0	5,03 ± 0,18	6,89 ± 0,14	8,89 ± 0,25	Jam 22
0 ± 0	5,26 ± 0,19	6,30 ± 0,17	10,14 ± 0,17	Jam 24

Pemberian rasio C_{max}/MIC siprofloksasin 10 x MIC pada jam ke-4 mulai menunjukkan pertumbuhan log koloni bakteri sebesar 0 (log/CFU). Pada pemberian C_{max}/MIC 1 x MIC dan 0,5 x MIC terjadi peningkatan rerata jumlah log koloni bakteri (log/CFU) pada jam ke-24 melebihi nilai rerata jumlah log koloni awal.

Pada *E. coli* I dan II terdapat rerata jumlah log koloni yang berkurang sesuai dengan peningkatan pemberian rasio C_{max}/MIC siprofloksasin. Nilai standar deviasi yang kecil menunjukkan data tidak bervariasi, rata-rata yang dihasilkan mewakili data dengan baik. Standar deviasi yang besar menunjukkan data sangat bervariasi, rata-rata yang dihasilkan kurang mewakili data dengan baik.



Gambar 2. Grafik rata-rata pertumbuhan log koloni dan analisis regresi uropatogen *E. coli* sensitif terhadap pemberian C_{max}/MIC siprofloksasin



Gambar 3. Grafik rata-rata pertumbuhan log koloni dan analisis regresi uropatogen *E. coli* resisten terhadap pemberian C_{max}/MIC siprofloksasin

Tabel 3. Uji *Kruskal-wallis* pada log koloni bakteri *E. coli* sensitif.

Asymp. Sig	Chi-Square	C_{max}/MIC siprofloksasin
0,014	10,691	Log (CFU/ml) jam 24

Uji hipotesis non parametrik *Kruskal-wallis* pada *E. coli* I diperoleh hasil asymp.Sig (*p-value*) log (CFU/ml) jam ke-24 sebesar 0,014. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan makna yang nyata jumlah log koloni bakteri jam ke-24 pada tiap pemberian C_{max}/MIC siprofloksasin. Data dinilai signifikan apabila nilai asymp. Sig (*p-value*) < 0,05.

Tabel 4. Uji *Kruskal-wallis* pada log koloni bakteri *E. coli* resisten.

Asymp . Sig	Chi-Square	C_{max}/MIC siprofloksasin
0,000	29,934	Log (CFU/ml) jam 24

Pada uji hipotesis data *E. coli* resisten menggunakan *Kruskal-wallis* menunjukkan hasil asymp.Sig (*p-value*) log (CFU/ml) pada jam ke-24 yaitu 0,000, sehingga dapat ditarik simpulan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna terkait pemberian C_{max}/MIC siprofloksasin yang beragam terhadap pertumbuhan log koloni bakteri log (CFU/ml) jam ke-24 pada bakteri *E. coli* resisten.

PEMBAHASAN

Pada hasil analisis data, diperoleh simpulan bahwa pemberian C_{max}/MIC siprofloksasin 10 x MIC, 2 x MIC, 1 x MIC dan 1/2 x MIC memberikan perbedaan yang nyata antara pertumbuhan *E. coli* sensitif dan *E. coli* resisten pada masing-masing C_{max}/MIC . Pengamatan kurva pertumbuhan bakteri *E. coli* sensitif jam ke-0 hingga jam ke-24 terjadi fluktuasi pertumbuhan bakteri pada pemberian C_{max}/MIC siprofloksasin yang beragam. Pemberian C_{max}/MIC siprofloksasin 10 x MIC memberikan efek lebih baik dalam menurunkan jumlah koloni bakteri dalam 24 jam setelah inkubasi dibandingkan dengan pemberian C_{max}/MIC siprofloksasin 2 x MIC, 1 x MIC dan 1/2 x MIC. Pada pemberian siprofloksasin 10 x MIC pada bakteri *E. coli* strain resisten terbukti efektif membunuh bakteri *E. coli* yang mulai terlihat pada jam ke-2 setelah inkubasi. Parameter PK/PD yang merupakan prediktor efikasi antibiotik flouoroquinolon adalah rasio AUC_{0-24}/MIC dan C_{max}/MIC , sehingga pemberian siprofloksasin dengan rasio C_{max}/MIC yang tinggi dapat memberikan efek terapi maksimal, yaitu ketika

C_{max}/MIC 10 x MIC pada suatu organisme di tempat infeksi karena semakin tinggi kadar, semakin ekstensif dan cepat tingkat bakterisidalnya (Febrianto et al. 2013).

Pembentukan kurva pertumbuhan yang sempurna memerlukan waktu sekitar 24 jam dalam media kultur yang diinkubasi dalam inkubator, populasinya diukur selama inkubasi dengan interval waktu tertentu. Faktor yang mempengaruhi pertumbuhan bakteri berupa tersedianya nutrisi pertumbuhan, air, suhu, pH, oksigen, potensial oksidasi reduksi, adanya zat-zat penghambat dan jasad renik yang lain (Waluyo L. 2004)

Penelitian oleh Yamamoto menunjukkan bahwa pemberian dosis rendah siprofloksasin tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan peningkatan angka resistensi bakteri dan menyebabkan terjadinya *emergence resisten* yaitu resistensi yang terjadi akibat penggunaan dosis terapeutik (Yamamoto S et al. 2010). Penelitian lain oleh Pelaquin *et al.* menyebutkan kejadian *emergence resistance* sebesar 80 % pada gram-basil yang diberikan terapi siprofloksasin rasio $C_{max}/MIC < 8$. Kurva pengamatan bakteri *E. coli* strain sensitif dan strain resisten menunjukkan bahwa hasil pertumbuhan koloni bakteri pemberian siprofloksasin $\frac{1}{2}$ x MIC pada inkubasi 24 jam menunjukkan jumlah koloni bakteri yang meningkat melebihi jumlah inokulasi bakteri awal yaitu 5×10^5 CFU/ml. Adanya peningkatan bakteri melebihi ambang nilai awal ini menunjukkan adanya indikasi terjadinya *emergence resistance* bakteri *E. coli* terhadap siprofloksasin.¹¹ Penelitian oleh Rakhmawatie secara kinetika *in vitro* tahun 2012 menunjukkan terjadinya kenaikan nilai MIC pada bakteri uropatogen *E.coli* yang menunjukkan kemungkinan terjadinya resistensi selama dan setelah perlakuan dosis siprofloksasin 500 mg dan 750 mg (Rakhmawatie MD. 2012).

Terjadinya resistensi bakteri disebabkan antibiotik siprofloksasin dapat terikat pada subunit β -enzim DNA *gyrase* dan memblokir aktivitas enzim yang esensial dalam menjaga supercoiling dan replikasi DNA. Mutasi pada gen pengkode DNA *gyrase* menyebabkan diproduksinya enzim yang aktif namun tidak dapat diikat oleh fluoroquinolon sehingga menyebabkan terjadinya resistensi *E. coli* terhadap siprofloksasin (Waluyo L. 2004). Resistensi uropatogen *Escherichia coli* terhadap fluoroquinolon umumnya terkait dengan mutasi pada gen *gyrA* dan *parC* yang menyebabkan subunit A dari DNA *gyrase* bakteri berubah (Yamane K et al. 2008).

SIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini dapat diambil simpulan bahwa rasio C_{max}/MIC siprofloksasin 10 x MIC memberikan efek lebih baik dalam membunuh uropatogen *E. coli* strain sensitif dan strain resisten dengan nilai regresi *E. coli* sensitif $y = -0.538x + 5.856$; $r^2 = 0.938$ dan nilai regresi *E. coli* resisten $y = -0.61x + 3.823$; $r^2 = 0.563$ dan terdapat perbedaan yang signifikan dari pertumbuhan log koloni uropatogen *E. coli* I (strain sensitif) jam ke 24 pada pemberian berbagai rasio C_{max}/MIC siprofloksasin dengan nilai *p-value* 0,014. Pada *E. coli* II (strain resisten) inkubasi 24 jam juga menunjukkan perbedaan bermakna jumlah log koloni bakteri dengan nilai *p-value* 0.001.

Penelitian ini masih perlu dikembangkan lagi untuk memperoleh hasil optimal dalam pengobatan penyakit ISK dengan pemberian C_{max}/MIC siprofloksasin yang lebih beragam dan penilaian adanya resistensi bakteri *E. coli* dengan membandingkan hasil uji MIC sebelum dan setelah perlakuan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Penanggung Jawab dan Staff Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang dan Balai Laboratorium Kesehatan Semarang.

DAFTAR PUSTAKA

EUCAST. Update of ESBL interpretation EUCAST, changes – The concept of resistance. Sept : 2014. Diakses pada 25 Mei 2015 dari www.eucast.org/clinical_breakpoint/.
Febrianto, Alwiyah Mukaddas, Inggrid Faustine. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik pada Pasien Infeksi Saluran Kemih (ISK) di Instalasi

- Rawat Inap RSUD Undata Palu Tahun 2012. *Jurnal of Natural Science Vol.2(3)*: 2013 (12): 20-9.
- Firoozeh F, Mohammad Z, Younes S. Detection of plasmid-mediated qnr genes among the quinolone-resistant *Escherichia coli* isolates in Iran. *J Infect Dev Ctries*. 2014; 8(7):818-22. Diakses pada 24 Mei 2015 dari <http://www.jidc.org/>.
- Michael J. Leboffe and Burton E. Pierce. A Photographic Atlas for the Microbiology Laboratory. Ringbound. 2011
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/Menkes/Per/XII/2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. 2011.
- Pratiwi, Sylvia. 2008. Mikrobiologi Farmasi : Pertumbuhan Mikroorganisme. Jakarta : Erlangga.
- Price Sylvia A, Wilson Lorraine M. 2006. Patofisiologi; Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Rakhmawatie MD, Mustofa. 2012. Efek perbedaan dosis siprofloksasin pada resistensi uropatogen *Escherichia coli*: simulasi model kinetika *in vitro*. Tersedia dalam etd.ugm.ac.id.
- Staf Pengajar Departemen Farmakologi FK UNSRI. . 2008. Kumpulan Kuliah Farmakologi Edisi 2. Jakarta: EGC. h. 632-635.
- Waluyo, L. 2004. Mikrobiologi Umum. Universitas Muhammadiyah Malang. Malang.
- Yamamoto S., Yoshihide H., Michio N. 2010. Current therapy of acute uncomplicated cystitis. *International Journal of Urology* 17, 450-56.
- Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Arakawa Y. 2008. Plasmid mediated qepA gene among *Escherichia coli* clinical isolates from Japan. *J Antimicrob Agents Chemother*. 52: 1564-66. Diakses pada 24 Mei 2015 dari <http://jac.oxfordjournals.org/>.