

**EFEKTIFITAS LISOZIM PADA PENURUNAN KADAR HAMBAT  
MINIMUM SEFADROKSIL TERHADAP *Staphylococcus aureus***

**LYSOZYME EFFECTIVENESS IN DECREASED LEVELS OF MINIMUM  
INHIBITORY CEFADROXIL *Staphylococcus aureus***

**Rizkiryanti Supardi<sup>1</sup>, Lilis Suryani<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter

<sup>2</sup>Departemen Mikrobiologi Program Studi Pendidikan Dokter

Email: [rizkiryantis@gmail.com](mailto:rizkiryantis@gmail.com)

**ABSTRACT**

**Background:** *Staphylococcus aureus* is a bacteria that is distributed globally and potentially cause serious and fatal diseases. Cefadroxil is an antibiotic cephalosporin  $\beta$ -Lactam first class that works by inhibiting the synthesis of the cell wall of bacteria and are also often used to treat urinary tract infections, pharyngitis and tonsillitis. Lysozyme is an enzyme that can kill certain bacteria, this enzyme works by lysing the bacterial cell wall. **Research Objective:** to determine the effect of lysozyme on the minimal inhibitory concentration cefadroxil against *Staphylococcus aureus*. **Research Methodology:** This study was purely experimental laboratory. This study using cultured bacteria *Staphylococcus aureus* diikubasi with cefadroxil and sefadriksil combination with lysozyme in different concentrations of the biggest to the smallest for 18-24 hours in a temperature of 37°C, used as a control tube 9th control (-) and 10th control (+). Test of antibacterial power using liquid dilution method. Test statistical analysis using Mann Whitney test. **Research findings:** Based on research in KHM get cefadroxil 41,66 $\mu$ g / ml and MIC combination of cefadroxil with lysozyme 9,718 $\mu$ g / ml, with the Mann Whitney test obtained  $p > 0.05$ , which indicates that the decline KHM cefadroxil after added with lysozyme insignificant. **Conclusion:** This study proves that lysozyme has the effect antibakteri and cefadroxil combination with lysozyme not able to lower minimal inhibitory concentration cefadroxil against *Staphylococcus aureus*.

---

**Keywords:** Lysozyme, *Staphylococcus Aureus*, cefadroxil, Minimal inhibitory concentration (MIC)

## Abstrak

**Latar Belakang:** *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri yang terdistribusi secara global dan berpotensi menyebabkan penyakit serius dan fatal. Sefadroksil merupakan antibiotik  $\beta$ -Lactam sefalosporin golongan pertama yang bekerja dengan cara menghambat sintesis pada dinding sel bakteri dan juga sering digunakan untuk menyembuhkan kasus infeksi saluran kemih, faringitis, dan tonsillitis. Lisozim merupakan enzim yang dapat membunuh kuman tertentu, enzim ini bekerja dengan cara melisiskan dinding sel bakteri.

**Tujuan penelitian:** untuk mengetahui pengaruh lisozim pada kadar hambat minimal sefadroksil terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

**Metode Penelitian:** Penelitian ini bersifat eksperimental murni laboratorium. Penelitian ini menggunakan biakan bakteri *Staphylococcus aureus* yang diikubasi dengan sefadroksil dan kombinasi sefadriksil dengan lisozim dalam konsentrasi berbeda dari yang paling besar sampai yang terkecil selama 18-24 jam dalam suhu 37°C, sebagai kontrol digunakan tabung ke-9 kontrol (-) dan ke-10 kontrol (+). Uji daya antibakteri menggunakan metode dilusi cair. Uji analisis statistik menggunakan uji *Mann Whitney test*

**Hasil Penelitian:** Berdasarkan penelitian di dapatkan KHM sefadroksil 41,66 $\mu$ g/ml dan KHM kombinasi dari sefadroksil dengan lisozim 9,718 $\mu$ g/ml, dengan uji *Mann Whitney test* didapat  $p > 0,05$  yang menunjukkan bahwa penurunan KHM sefadroksil setelah di tambahkan dengan lisozim tidak signifikan.

**Kesimpulan:** Penambahan enzim lisozim tidak signifikan menurunkan KHM pada sefadroksil sebagai antibakteri yang menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*.

**Kata kunci:** Lisozim, *Staphylococcus Aureus*, Sefadroksil, Kadar Hambat Minimal (KHM)

## Pendahuluan

*Staphylococcus aureus* merupakan bakteri yang terdistribusi secara global dan berpotensi menyebabkan penyakit serius dan fatal. Organisme ini memiliki faktor virulensi yang kuat, kemampuan bertahan, dan resistensi antimikrobia. *Staphylococcus*

*aureus* dapat menginfeksi bagian tubuh manapun (Simor & Loeb, 2009). *Staphylococcus aureus*, mikroba ini telah resisten terhadap penisilin, oksasilin dan antibiotik beta laktam lainnya. Di Asia, S.

*aureus* yang resisten terhadap siprofloksasin mencapai 37%. Persentase alur *Staphylococcus aureus* yang telah resisten terhadap metisilin (MRSA) cukup tinggi di Asia (Karuniawati et al., 2007).

Sefadroksil termasuk golongan antibiotik beta laktam golongan pertama dari sefalosporin. Spektrum kerjanya aktif terhadap Gram positif seperti *Staphylococcus sp* (Susidarti et al., 2008). Antibiotik tersebut dianjurkan untuk

pengobatan radang atau sakit tenggorokan, infeksi saluran kemih an infeksi kulit (Tjay dan Rahardja, 2002). Bahkan menurut Foye (1981) sefadroksil bersifat tahan asam dan potensi ikatan dengan serum relatif lebih rendah sehingga sangat efektif terhadap bakteri. Dari hasil penelitian Nurmala et al, (2015) seluruh sampel bakteri resistensi terhadap 40 antibiotik dari 46 antibiotik yang di periksa dan termasuk di dalamnya dengan angka yang paling tinggi adalah sefadroksil (91,5%). Berdasarkan uji perbedaan merek dari sefadroksil mendapatkan hasil bahwa alasan untuk kegawatan dari resistensi bakteri pada antibiotik jenis itu termasuk substandar dan obat-obatan palsu, juga paparan dari organisme untuk menghambat konsentrasinya, pada *Staphylococcus aureus* resistennya sekitar 71,43% (Rahim et al., 2014). Lisozim adalah enzim yang sudah dibersihkan dari sel yang terdapat pada organisme hidup dan beberapa macam virus. Lisozim memiliki aktifitas antimikrobial, juga efektif digunakan pada bakteri yang resisten (Benkerioum, 2008). Benkerioum, (2008) juga berpendapat bahwa aktifitas antibakterial dari lisozim pada dasarnya digunakan pada bakteri gram-positif. Lisozim bisa menghancurkan dinding sel dari jenis bakteri gram-positif dengan

menghidrolis glukosamin N- Asetil (Jiang et al., 2015).

## Bahan dan Metode

Persiapan, berupa persiapan alat dan bahan sterilisasi semua alat dan bahan yang dibutuhkan dalam penelitian dipersiapkan terlebih dahulu.

Biakan dari sampel bakteri uji *Staphylococcus aureus* ditanam pada medium agar miring dari nutrien agar, diinkubasi pada 37<sup>0</sup> C selama 24 jam. Diambil 1 koloni dan diinokulasi kedalam 2 ml medium cair BHI, lalu diinkubasi selama 2-5 jam pada 37<sup>0</sup> atau sampai pertumbuhan tampak. Selanjutnya dibuat suspensi bakteri dengan cara menambahkan larutan NaCl sampai kekeruhan sama dengan standar Brown III (10<sup>8</sup> CFU/ml). Suspensi bakteri uji tersebut diencerkan lagi dengan medium cair BHI sehingga diperoleh kadar 10<sup>6</sup> CFU/ml (William, 1991).



**Gambar 1: KHM tunggal sefadroksil terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.**

Larutan antibiotik sefadroksil dibuat

dengan melarutkan 100 mg serbuk sefadroksil dalam 100 ml larutan NaCl. Sehingga diperoleh konsentrasi 1000 µg/ml. Disediakan 15 tabung tabung volum 5 ml steril, dimasukkan 1 ml akuades mulai tabung ke-2 sampai tabung ke-13. Selanjutnya dimasukkan pula 1 ml larutan tantibiotik sefadroksil dengan konsentrasi 200 mikrogram pada tabung ke-1 dan tabung ke-2. Tabung ke-2 dikocok sampai homogen, diambil 1 ml campuran larutan tersebut dimasukkan kedalam tabung ke-3. Demikian seterusnya, sehingga diperoleh pengenceran secara serial menjadi setengah konsentrasi mula-mula. Konsentrasi awal sefadroksil kadar Bakteri dari agar darah diambil dengan loop yang telah dipanaskan kemudian bakteri dimasukkan ke dalam NaCl 7 ml. konsentrasi awal sefadroksil tabung : ke-1 200 µg/ml, ke-2 100 µg/ml, ke-3 50 µg/ml dan seterusnya sampai konsentrasi terkecil. Suspensi bakteri 10<sup>6</sup> CFU/ml yang dibuat di atas, diambil dan dimasukkan masing-masing kedalam tabung ke-1 sampai ke-10, kecuali tabung ke-10 hanya mengandung BHI tanpa bakteri sebagai kontrol negatif. Tabung ke-9 mengandung bakteri dalam medium BHI sebagai kontrol positif pertumbuhan bakteri. Penentuan kadar hambat minimal dari sefadroksil yaitu melihat konsentrasi akhir sefadroksil setelah ditambah bakteri uji

menjadi tabung: ke-1 100 µg/ml, ke-2 50 µg/ml, ke-3 25 µg/ml dan seterusnya sampai yang terkecil pada tabung terakhir. Kemudian diinkubisa 24 jam pada suhu 37<sup>0</sup> C. Kadar hambat minimal akan ditunjukkan dengan tidak timbulnya kekeruhan pada konsentrasi terendah atau tabung yang memeperlihatkan bening pertama pada deretan tabung menunjukkan KHM dari antibiotik tadi.

Penentuan kadar hambat minimal dari sefadroksil yang dikombinasikan dengan lisozim dengan metode pengenceran tabung adalah membuat seri pengenceran larutan sefadroksil seperti di atas. Ke dalam masing-masing tabung dari tabung ke-1 sampai tabung ke-14, dimasukkan 1 ml suspensi lisozim (60 mg serbuk lisozim yang dilarutkan dalam 100 ml buferfosfat) dengan konsentrasi 600 µg/ml.

### **Hasil Penelitian**

Dari hasil penelitian yang meliputi penentuan kadar hambat minimal dari sefadroksil dan kombinasi lisozim-sefadroksil terhadap *Staphylococcus aureus*. Sebagai upaya untuk meningkatkan daya antibakteri sefadroksil terhadap bakteri tersebut diperoleh hasil sebagai berikut.

Penentuan kadar hambat minimal dari sefadroksil dan kombinasi lisozim sefadroksil terhadap *Staphylococcus aureus*.

Kadar hambat minimal (KHM) diperoleh dengan mengamati tabung subkultur yang tidak menunjukkan adanya pertumbuhan bakteri (jernih), dengan konsentrasi terendah. *Staphylococcus aureus* dikatakan sensitif terhadap sefadroksil apabila memiliki KHM  $\leq 18$ , intermediet 16, dan resisten apabila KHM  $\geq 32$  (CLSI, 2014).

Hasil rata-rata kadar hambat minimal dari sefadroksil dan kombinasi lisozim-sefadroksil terhadap *Staphylococcus aureus* dapat dilihat pada tabel 1.1.

variabel	Sefadroksil	L-Sefadroksil
KHM ( $\mu\text{g/ml}$ )	41,66	9,718

Tabel 1.1: Hasil rerata KHM dari sefadroksil dan kombinasi lisozim-sefadroksil terhadap *S. aureus*.

Dari tabel dapat dilihat bahwa kadar hambat minimal sefadroksil sebesar 41,66  $\mu\text{g/ml}$ , lebih besar dari kadar hambat minimal lisozim-sefadroksil sebesar 9,718  $\mu\text{g/ml}$ .

Dari ke dua variabel yang diamati menunjukkan bahwa, kombinasi 200  $\mu\text{g/ml}$  lisozim dengan sefadroksil mampu menurunkan

kadar hambat minimal sefadroksil terhadap *Staphylococcus aureus*. Terjadinya penurunan kadar hambat minimal dari sefadroksil terhadap *Staphylococcus aureus* ini disebabkan oleh adanya interaksi antara lisozim dengan sefadroksil. Terdapat sifat saling mendukung antara lisozim dengan sefadroksil. Lisozim akan menghidrolisis ikatan C1 N-asetil muramat dengan C4 N-asetil glukosamin peptidoglikan *Staphylococcus aureus* yang diuji. Kemampuan lisozim untuk menghidrolisis dinding sel bakteri akan meningkat apabila keeratatan jalinan peptidoglikan dinding sel bakteri berkurang. Sefadroksil menghambat penisilin spesifik penghambat protein (PBPs) yang terdapat di dalam dinding sel bakteri, menyebabkan terjadinya penghambatan pada tahap ketiga dan terakhir dari proses sintesis bakteri (Kalyani, 2010).

Dari 8 sampel bakteri yang di ujikan, ada 4 sampel bakteri menjadi sensitif, dan ada 4 sampel tetap resisten. Hal ini berarti bahwa meskipun terjadi peningkatan kepekaan bakteri terhadap sefadroksil, tetapi secara keseluruhan bakteri tersebut tetap saja resisten terhadap sefadroksil. Jadi 200  $\mu\text{g/ml}$  lisozim hanya mampu mengatasi resistensi bakteri uji yang masuk dalam kategori intermediet.

Resistensi *Staphylococcus aureus* terhadap sefadroksil disebabkan karena bakteri tersebut memproduksi enzim betalaktamase. Sefadroksil termasuk dalam golongan beta laktam, pada bakteri gram positif, enzim ini di

lepas dari sel dan merusak antibiotik yang ada di sekitarnya. Selain adanya enzim beta laktamase, yang membuka cincin beta laktam penicillin dan mengakibatkan inaktivasi antimikroba pada *Staphylococcus aureus*. Penyebaran jenis yang berbeda dari beta laktamase dengan spektrum yang diperluas (ESBL) seperti CTXm dan AmpC menyebabkan resistensi terhadap golongan penicillin dan cefalosporin (Gillespie & Bamford, 2009).

## Diskusi

Penelitian ini membuktikan bahwa lisozim memiliki efek anti bakteri, namun kombinasi sefadroksil-lisozim tidak dapat menurunkan kadar hambat minimal sefadroksil terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

Dari penelitian yang sudah dilakukan, membuktikan bahwa lisozim memiliki efek antibakteri seperti yang tertulis pada penelitian Dwijoseputuro, 1986 yang mengatakan bahwa enzim lisozim pada berbagai macam cairan jaringan dapat menyebabkan lisis bakteri. Enzim tersebut bekerja dengan memecah ikatan mukopetida dinding sel, jika lisozim bekerja terhadap kuman gram positif dalam lingkungan larutan hipertonik terjadilah bentuk protoplas yang terdiri dari membran sitoplasma dan isinya. Jika terjadi pada kuman gram negatif hasilnya adalah sferoplas.

Lisozim mengandung antibiotik yang dapat menghancurkan beberapa bakteri, sehingga dapat membantu untuk mencegah terjadinya

kerusakan yang dikarenakan oleh aktivitas bakteri (Idris, 1995). Fungsi lisozim adalah melisis sel bakteri sebagai pertahanan konstitutif melawan bakteri patogen. Beberapa bakteri gram positif sangat sensitif terhadap lisozim meskipun dalam konsentrasi yang sangat rendah. Sekresi lakrimal (air mata) dengan pengenceran 1:40.000 tetap memiliki kemampuan untuk melisis beberapa sel bakteri. Bakteri gram negatif kurang rentan untuk diserang oleh lisozim karena peptidoglikannya dilindungi oleh membran luar. Sasaran pemecahan oleh lisozim adalah di ikatan 1,4 antara asam N-asetilmuramat dan N-asetilglukosamin (Tommie Prasetyo, 2009).

Aktifitas antimikroba lisozim terbatas terhadap strain Gram positif (Lesnierowski, Kijowski, and Stangierski, 2003). Pada bakteri Gram positif, kandungan Peptidoglikan dinding selnya lebih banyak daripada lipid, dan sebaliknya pada bakteri Gram negatif, pada dinding selnya kandungan lipid lebih banyak daripada peptidoglikan (Sumarsih, 2003). Target utama proses antibakteri dari lisozim adalah pada bakteri dengan gram positif dan yang merupakan incarannya adalah dinding dari bakteri tersebut yang berupa peptidoglikan yang tidak dimiliki oleh bakteri gram negative (Noreddine Benkerroum, 2008).

Penurunan KHM kombinasi sefadroksil dan lisozim dibanding dengan KHM tunggal sefadroksil terhadap *Staphylococcus aureus* diperkirakan karena kedua antibakteri tersebut

memiliki target kerja yang berbeda namun saling mendukung dalam mengakibatkan kerusakan pada sel bakteri. Sefadroksil merupakan antibiotik spectrum tinggi yang berpotensi menjadi terapi yang sangat sensitif pada bakteri gram positif salah satunya *Staphylococcus aureus*. Dalam sefadroksil terkandung ikatan monohidrat dan trihidrat yang aktif pada bakteri gram positif, maka dari itu sedikit rendah bekerja pada bakterigram negatif (Najma Sultana & M. Saeed Arayne, 2007). Lisozim adalah merupakan hidrolis enzim yang berfungsi merusak peptidoglikan yang merupakan kandungan dari dinding sel bakteri, seperti yang sudah di jelaskan bahwa lisozim bisa sangat sensitive pada bakteri gram positif salah satunya adalah *Staphylococcus aureus* (Noreddine Benkerroum, 2008).

Kerentanan bakteri terhadap antibiotik terjadi bila bakteri tersebut dapat dihambat secara in vitro oleh obat dalam suatu konsentrasi, dengan keberhasilan terapeutik tinggi. Intermediet terjadi bila bakteri dihambat oleh antibiotik secara in vitro dalam suatu konsentrasi namun efek terapeutiknya belum jelas. Bakteri disebut resisten terhadap antibiotik apabila saat bakteri dihambat secara in vitro oleh suatu antibiotik, kemungkinan kegagalan terapinya tinggi (Rodloff *et al.*, 2008).

Menurut Jawetz (2010), jika antibiotik digunakan dalam kombinasi dengan antibiotik lain untuk menghambat pertumbuhan suatu

isolat bakteri yang homogen, efek yang mungkin muncul adalah salah satu dari berikut:

1. Sinergisme, aksi kombinasi lebih baik secara signifikan daripada penjumlahan dari kedua efek antibiotik.
2. Aditif, aksi kombinasi sama dengan penjumlahan efek dari tiap antibiotik saat digunakan secara tunggal.
3. Indiferen, aksi kombinasi tidak lebih baik saat dibandingkan dengan penggunaan antibiotik secara tunggal.
4. Antagonisme, aksi kombinasi kurang efektif dibandingkan dengan penggunaan antibiotik secara tunggal.

### **Kesimpulan**

1. Enzim lisozim memiliki efek antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.
2. Kombinasi sefadroksil dan enzim lisozim mampu menghambat pertumbuhan isolat *Staphylococcus aureus*.
3. Kombinasi sefadroksil dan enzim lisozim tidak mampu menurunkan kadar hambat minimal sefadroksil *Staphylococcus aureus*.

### **Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian serupa dengan bakteri yang lebih banyak

sehingga didapatkan hasil yang lebih akurat.

2. Perlu dilakukan penelitian secara in vivo untuk memastikan efektivitas kombinasi gentamisin dan siprofloksasin terhadap *Staphylococcus aureus*.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Andrews, J.M., (2001). Determination Of Minimum Inhibitory Concentrations. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 48 (1): 5-6. Melalui [http://jac.oxfordjournals.org/content/48/suppl\\_1/5.abstract](http://jac.oxfordjournals.org/content/48/suppl_1/5.abstract), [25/03/2016].
2. Benkerroum, N. (2008). Antimicrobial Activity Of Lysozyme With Special Relevance To Milk. *African Journal of Biotechnology*, 7 (25). 1684-5315.
3. Brooks, G.F., Carroll, K.C., Butel, J.S., Morse, S.A., & Mietzner, T.A., 2010, *Jawetz, melnick, & adelberg's medical microbiology*, McGraw-Hill Medical, New York.6
4. Buck, R.E., and Price, K.E, (1976), *cefadroxil, a New Broad-spectrum Cephalosporin*. Departemen of microbiological Research, New York. Vol 2, o 3.
5. Dey, Suddhasattya., Kalyani, K., Samyuktha, B., Sudhir, K.H., Mohapatra, S., Murthy, P.N., et al. (2010). Development And Validation Of A UV-Vis Spectrophotometric Method For The Estimation And Degradation Monitoring Of Cefadroxil In Bulk And Pharmaceutical Dosage Forms. *International Journal of Chemistry Research*, 1 (1).
6. Hermawan,A., Hana, W. dan Wiwiek, T. (2007). Pengaruh Ekstrak Daun Sirih (Piper betle L) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* dengan Metode Diffusi Disk. Surabaya : *Universitas Airlangga*.
7. Hsieh, M.H., Yu, C.M., Yu, V.L., & Chow, J.W., 1993, 'Synergy assessed by checkerboard, a critical analysis', *Diagnostic microbiology infectious disease*, vol.16,no.4,pp.343-349, [http://www.academia.edu/2412800/Synergy\\_assessed\\_by\\_checkerboard\\_A\\_critical\\_analysis](http://www.academia.edu/2412800/Synergy_assessed_by_checkerboard_A_critical_analysis). [25/11/2016]
8. Hu, Z.Q., Zhao, W.H., Yoda, Y., Asano, N., Hara, Y., & Shimamura, T., 2002, 'Additive, indifferent, and antagonistic effects in combinations of epigallocatechin gallate with 12 non- $\beta$ -lactam antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*', *Journal of antimicrobial chemotherapy*, vol. 50, no. 6, pp. 1051-1054
9. Irianto, Koes. (2006). *Mikrobiologi Menguak Dunia Mikroorganisme*. Jakarta: EGC: 90-91.
10. Jawetz, E., Melnick, J.L., & Adelberg, E.A. (2007). *Mikrobiologi Kedokteran* edisi 23. Jakarta: EGC.
11. Jiang, F.M., Ming, J.H., Hong, H.R. dan Li Wang. (2015). Molecular Cloning and Characterization of a new C-type Lysozyme Gene From Yak Mammary Tissue. *Asian Australas*, 28 (12): 1774-1783.
12. Kaparang P C., Tjitrosantoso H., & Yamlean P V Y. (2014). Evaluasi Kerasional- an Penggunaan Antibiotika Pada Pengobatan



- Pneumonia Anak Di Instalasi Rawat Inap Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Januari Desember 2013. *Jurnal Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado*. 03 (3).
13. Mohamed, W., Sommer, U., Sethi, S., Domann, E., Thormann, U., Schütz, I., et al. (2014). Intracellular Proliferation Of *S. Aureus* In Osteoblast And Effects Of Rifampicin And Gentamicin On *S. Aureus* Intracellular Proliferation And Survival. *eCM journal*, 28: 258-268, dilihat 8 Juni 2015 <http://www.ecmjournal.org/journal/papers/vol028/vo1028a18.php>
  14. Nugrahani, I., Ibrahim, S., Mauludin, R. dan Krisnamurti, P. (2013). Studi Transformasi Hidrat Sefadroksil Monohidrat dengan FTIR. *Jurnal Matematika dan Sains*, 18 (1).
  15. Nurmala., Virgiandhy, I.G.N., Andriani., Delima, F.L. (2015). Resistensi Dan Sensitivitas Bakteri Terhadap Antibiotik Di RSUD dr. Soedarso Pontianak tahun 2011-2013. *EJKI*, 3 (1).
  16. Patel, J.B., Cockerill III, F.R., Alder, J., Bradford, P.A., Eliopoulos, G.M., Hardy, D.J. *et al.*, 2014, *M100-S24 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement*, Clinical and laboratory standard institute, USA.
  17. Paul, J.S and Hannes, D, (1982). *A Review of the bioavailability of cefadroxil*. *Journal Of antimicrobial Chemoteraphy*.
  18. Pillai, S.K., Moellering, Jr., R.C., & Eliopoulos G.M., 2005, 'Antimicrobial combinations', in V Lorian (ed), *Antibiotics in laboratory medicine*, 5 edn, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 365-440.
  19. Pratiwi, S. T. (2008). *Mikrobiologi Farmasi*. Jakarta: Penerbit Erlangga: 190- 191.
  20. Rodloff, A., Bauer, T., Ewig, S., Kujath, P., & Müller, E., 2008, 'Susceptible, intermediate, and 68 resistant – the intensity of antibiotic action', *Dtsch Arztebl Int.*, vol. 105, no. 39, pp. 657-662, dilihat 22 February 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2701059>.
  21. Ryan, K.J., Ray, C.G., Ahmad, N., Drew, W.L., & Plorde, J.J., 2010, *Sherris medical microbiology*, McGraw-Hill Medical, New York.
  22. Scholar, E.M. & Pratt, W.B., 2000, *The antimicrobial drugs*, Oxford university press, Oxford.
  23. Simor, A.E. & Loeb, M., 2009, 'Epidemiology Of Healthcare-Associated *Staphylococcus aureus* Infections', in Crossley, KB, Jefferson, KK, Archer, G, Fowler Jr, VG (eds), *Staphylococci in human disease*, 2 edn, Wiley Blackwell, Singapore, pp. 253-332.
  24. Sueke, H., Kaye, S.B., Neal, T., Hall, A., Tuft, S., & Parry, C.M., 2010, 'An In Vitro Investigation Of Synergy Or Antagonism Between Antimicrobial Combinations Against Isolates From Bacterial Keratitis', *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(8): 4151-4155, [http://iovs.avrojournals.org/\[11/01/2017\]](http://iovs.avrojournals.org/[11/01/2017])
  25. Sherris, J.C. dan Ryan, K.J. (1994). *Medical Microbiology*, 3<sup>th</sup> ed. Paramouth Publishing Bussiness and Profesional Group, connecticut: 747-750.
  26. Simor, A.E. & Loeb, M. (2009). Epidemiology of healthcare-associated *Staphylococcus aureus* infections. in Crossley, KB,

Jefferson, KK, Archer, G, Fowler Jr, VG (eds), *Staphylococci in human disease*, 2 edn, Wiley-Blackwell, Singapore: 253-332.

27. Suryani, Lilis. (2000). Pengaruh Lisozim Pada Kadar Hambat Minimal Ampisilin Terhadap *Staphylococcus aureus* Dan *Eschericia coli*. *Thesis Pasca Sarjana Universitas Padjajaran*. Bandung.
28. Susidarti, R.A., Rianti, A. dan Martono, S. (2008). Penetapan Kadar Sefadroksil Secara Spektrofotometri Visibel Menggunakan Pereaksi Etil Asetoasetat dan Formaldehid. *Majalah Farmasi Indonesia*: 19 (1).
29. Tanan, D M., Tjitrosantoso H M., & Fatimawali. (2011). Tinjauan Penggunaan A-ntibiotik Pada Pasien Seksio Sesarea Di Blu Rsup. Prof. Dr. R. D. Kandou Mana-do Periode Januari – Desember 2011. *Jurnal Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado*: 1(1).
30. Tara, B., Das, P., & Kumar, D. (2013). Recurrent Challenge For Clinicians: Emergence Of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*, Vancomycin Resistance, And Current Reatment Options. *Journal of laboratory physicians*: 5(2), 71-78 dilihat 8 Juni 2015 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3968634>.