

PCUMCJ 'RWDNKMCUK

**EFEKTIFITAS LISOZIM PADA PENURUNAN KADAR
HAMBAT MINIMUM AMOKSISILIN TERHADAP
*Escherichia coli***



Disusun oleh:
RICHO SAKTI NUGROHO
20150310091

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA
2019**

HALAMAN PENGESAHAN NASKAH PUBLIKASI

**EFEKTIFITAS LISOZIM PADA PENURUNAN KADAR HAMBAT
MINIMUM AMOKSISILIN TERHADAP
*Escherichia coli***

Disusun oleh:

RICHO SAKTI NUGROHO

20150310091

Telah disetujui dan diseminarkan pada tanggal 08 April 2019

Dosen Pembimbing

Dr. Dra. Lilis Suryani, M. Kes
NIK : 1968021019951173013

Dosen Penguji

dr. Inayati Habib, M. Kes, Sp.MK
NIK : 19680113199708173025

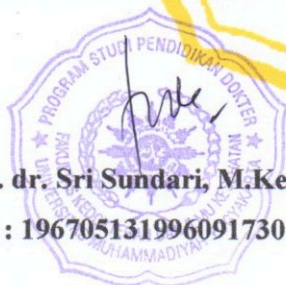
Mengetahui,

Kaprodi Pendidikan Dokter

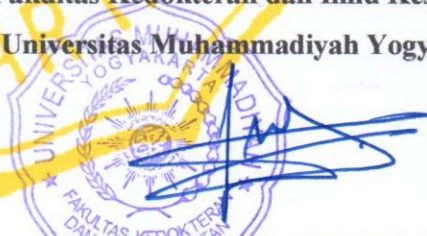
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Dekan

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta



Dr. dr. Sri Sundari, M.Kes
NIK : 19670513199609173019



Dr. dr. Wiwik Kusumawati, M.Kes
NIK : 19660527199609173018

**The effectivity of lysozyme in reducing the minimum inhibitory
Amoxicillin against
Escherichia coli.**

**EFEKTIFITAS LISOZIM PADA PENURUNAN KADAR HAMBAT
MINIMUM AMOKSISILIN TERHADAP
ESCHERICHIA COLI.**

Richo Sakti Nugroho¹, Lilis Suryani²

¹Mahasiswa Program Studi Kedokteran FKIK UMY

²Dosen Program Studi Kedokteran FKIK UMY

ABSTRACT

Background: *Escherichia coli* is a bacterial that caused infection. Amoxicillin is antibiotic β -lactam that works by inhibiting the synthesis of the cell wall of bacteria and used to treat infectious diseases. Lysozyme is an enzyme that can kill certain bacteria, this enzyme works by lysing the bacterial cell wall. *Escherichia coli* resistens for eritomicin (100%), Amoxicillin (100%), Ampicilin (100%), Enrofloksasin (80%), and Oksitetrasiclina (20%).

Objective: The objective of the research is to determine the effect of lysozyme in decrease the minimal inhibitory concentration Amoxicillin against *Escherichia coli*.

Methods: This study was experimental laboratory. The research is using bacteria *Escherichia coli* strain of local, Amoxicillin and lysozyme (sigma). Determining of inhibitory concentration of Amoxicillin, lysozyme and combination lysozyme-Amoxicillin against *Escherichia coli* used dilution method.

Result: The minimum inhibitory concentration Amoxicillin get *Escherichia coli* 166 $\mu\text{g/ml}$ lysozyme more than 300 $\mu\text{g/ml}$ and combination Amoxicillin with lysozyme 12,3 $\mu\text{g/ml}$. The results of analysis with the One Way Anova test obtained $p > 0,05$. It's indicates that the decline minimal inhibitory concentration Amoxicillin after added with lysozyme significant.

Conclusion: Lysozyme does not have minimum inhibitory concentration effect against *Escherichia coli* at concentration more than 300 $\mu\text{g/ml}$. Combination lysozyme-Amoxicillin afford decrease minimum inhibitory concentration Amoxicillin against *Escherichia coli*.

Keywords: Amoxiciliin, lysozyme, minimum inhibitory concentration, *Escherichia coli*.

INTISARI

Latar Belakang: *Escherichia coli* merupakan bakteri yang sering menyebabkan infeksi. Amoksisilin adalah antibiotik β -lactam yang bekerja dengan cara menghambat sintesis pada dinding sel bakteri dan digunakan untuk mengobati penyakit infeksi. Lisozim merupakan enzim yang dapat membunuh kuman tertentu, enzim ini bekerja dengan cara melisiskan dinding sel bakteri. *Escherichia coli* telah resisten terhadap Eritomisin (100%), Amoksisilin (100%), Ampisilin (100%), Enrofloksasin (80%), dan Oksitetrasiklin (20%).

Tujuan Penelitian: Untuk mengetahui pengaruh lisozim dalam menurunkan kadar hambat minimal Amoksisilin terhadap *Escherichia coli*.

Metode Penelitian: Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorium. Bahan penelitian ini menggunakan *Escherichia colis* train lokal, serbuk Amoksisilin dan lisozim (sigma). Penentuan kadar hambat minimal Amoksisilin kombinasi Amoksisilin-lisozim menggunakan metode dilusi cair. Analisis data menggunakan uji One Way Anova test.

Hasil Penelitian: Kadar hambat minimal Amoksisilin terhadap *Escherichia coli* sebesar 166 $\mu\text{g/ml}$ dan kombinasi Amoksisilin dengan lisozim sebesar 12,3 $\mu\text{g/ml}$. Hasil analisis dengan Uji One Way Anova test didapat $P < 0,05$ yang menunjukkan bahwa penurunan kadar hambat minimal Amoksisilin setelah ditambah dengan lisozim mampu menurunkan kadar hambat minimal Amoksisilin terhadap bakteri *Escherichia coli*. Hal ini menunjukkan bahwa lisozim mempengaruhi kadar hambat minimal Amoksisilin terhadap *Escherichia coli*.

Kesimpulan: Lisozim tidak memiliki efek antibakteri terhadap *Escherichia coli*. Kombinasi Amoksisilin dan lisozim mampu menurunkan kadar hambat minimal Amoksisilin terhadap *Escherichia coli*.

Kata Kunci: Kadar Hambat Minimal, Lisozim, *Escherichia coli*, Amoksisilin.

PENDAHULUAN

Escherichia coli merupakan bakteri fakultatif anaerob, berbentuk batang, bersifat gram negatif, dan merupakan flora normal intestinal. *Escherichia coli* adalah bakteri gram negatif yang paling sering menyebabkan infeksi saluran kencing dengan presentase sekitar 85% (Coyle & Prince, 2005). Permasalahan resistensi bakteri pada penggunaan antibiotik merupakan salah satu masalah yang berkembang di seluruh dunia. World Health Organization (WHO) dan beberapa organisasi telah mengeluarkan pernyataan mengenai pentingnya mengkaji faktor-faktor yang terkait dengan masalah tersebut termasuk strategi untuk mengendalikan kejadian resistensi (Saepudin, 2006). Resistensi Amoksisilin dan Sefalosporin mencapai 30%,

pemilihan antibiotik harus disesuaikan dengan pola resistensi disamping juga memperhatikan riwayat antibiotik yang digunakan sebelumnya (Coyle & Prince, 2006).

Amoksisilin adalah antibiotik semi-sintetikamino-penisilin betalaktam yang efektif untuk melawan bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Amoksisilin termasuk golongan spektrum luas yang memiliki sifat bakterisid sehingga efektif terhadap bakteri (Siswando, 2016). Amoksisilin termasuk golongan antibiotik betalaktam golongan pertama dari Sefalosporin. Spektrum kerjanya aktif terhadap gram negatif seperti *Escherichia coli*. Antibiotik tersebut dianjurkan untuk pengobatan infeksi saluran kemih yang disebabkan oleh *Escherichia coli* (Susidarti, *et al.*, 2008).

Amoksisilin merupakan antibiotik yang banyak tersedia pada unit-unit pelayanan kesehatan masyarakat terutama puskesmas dan rumah sakit untuk pasien menengah kebawah sehingga paling banyak dipakai (Refdanita *et al.*, 2009). Berdasarkan uji perbedaan merk dari Sefadroksil mendapatkan hasil bahwa alasan untuk kegawatan dari resistensi bakteri pada antibiotik dan juga paparan dari organisme untuk menghambat konsentrasi pada *Escherichia coli* resistennya sekitar 71,43% (Rahim *et al.*, 2014). Penggunaan antibiotik secara terus menerus dan dalam dosis yang tidak beraturan akan menimbulkan masalah resistensi bakteri terhadap antibiotik. *Escherichia coli* saat ini telah banyak mengalami resisten terhadap antibiotic golongan betalaktam, fosfomisin, dan

quinolone (Noviana, 2004). Menurut *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2018) menunjukkan bahwa *Escherichia coli* telah resisten terhadap Eritomisin (100%), Amoksisilin (100%), Ampisilin (100%), Enrofloksasin (80%), dan Oksitetrasiklin (20%). Beberapa obat lainya yang telah resisten seperti Ceftriaxone, Levofloxacin, Doxycyclyne, dan Ciprofloxacin (Ariyani & Sari, 2018).

Lisozim adalah enzim yang sudah dibersihkan dari sel yang terdapat pada organisme hidup dan beberapa macam virus. Lisozim memiliki aktifitas antimikroba dan juga efektif digunakan pada bakteri yang resisten (Benkerioum, 2008). Lisozim bisa menghancurkan dinding sel dari jenis

bakteri gram negatif dengan menghidrolisis glukosamin N-Asetil (Jiang *et al.*, 2015).

Pada uraian diatas, penting dilakukan penelitian tentang efektifitas lisozim pada penurunan kadar hambat minimum Amoksisilin terhadap *Escherichia coli* untuk mencari alternatif pengobatan penyakit yang disebabkan oleh *Escherichia coli* resisten terhadap Amoksisilin.

METODE

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorium. Bahan penelitian ini menggunakan *Escherichia coli* strain lokal, serbuk Amoksisilin dan lisozim (sigma). Penentuan kadar hambat minimal Amoksisilin kombinasi Amoksisilin-lisozim menggunakan metode dilusi cair.

Analisis data menggunakan One Way Anova test.

HASIL

Kadar hambat minimal Amoksisilin terhadap *Escherichia coli* sebesar 166 µg/ml, lisozim sebesar 300 µg/ml dan kombinasi Amoksisilin dengan lisozim sebesar 12,3 µg/ml. Hasil analisis dengan Uji One Way Anova test didapat $P < 0,05$ yang menunjukkan bahwa penurunan kadar hambat minimal Amoksisilin setelah ditambah dengan lisozim mampu menurunkan kadar hambat minimal Amoksisilin terhadap bakteri *Escherichia coli*. Hal ini menunjukkan bahwa lisozim mempengaruhi kadar hambat minimal Amoksisilin terhadap *Escherichia coli*.

PEMBAHASAN

Pada penelitian yang dilakukan menunjukkan kombinasi

Amoksisilin dan lisozim dapat menurunkan kadar hambat minimal Amoksisilin terhadap *Escherichia coli* secara signifikan ($P < 0,05$). Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (Van Here Weghe *et al.*, 2010) dengan fungsi utama dari lisozim menghidrolisis peptidoglikan dinding sel sehingga menyebabkan lisis sel, dan pada penelitian Vanderkelen lysozyme menghidrolisis dinding sel peptidoglikan dari sel bakteri dengan membelah B-ikatan 1,4 glycosidic antara N-Asam acetylmuramic dan N asetilglukosamin yang mengakibatkan lisis pada bakteri gram negatif dan bakteri gram positif yang memiliki sensitivitas terhadap antimikroba yang terdapat pada putih telur dan air liur.

Penelitian ini membuktikan bahwa lisozim tidak memiliki efek

terhadap bakteri *Escherichia coli*. Pada penelitian (Melani *et al.*, 2013), yang mengatakan bahwa enzim lisozim pada berbagai macam cairan jaringan dapat menyebabkan lisis bakteri. Enzim tersebut bekerja dengan memecah ikatan mukopeptida dinding sel. Lisozim juga dapat melisis sel bakteri sebagai pertahanan konstitutif melawan bakteri patogen, lisozim mengandung antibiotik yang dapat menghancurkan beberapa bakteri sehingga dapat membantu untuk mencegah terjadinya kerusakan yang dikarenakan oleh aktivitas bakteri (Prasetyo, 2009).

Aktivitas 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 dari pada peptidoglikan (Sumarsih, 2003). Lisozim adalah suatu enzim yang melarutkan dinding sel beberapa bakteri, terdapat beberapa mikroorganisme. Lisozim juga terdapat pada air mata dan secret pernapasan serta serviks (Jawetz *et al.*, 2007). Golongan Penisilin seperti Amoksisilin adalah antibiotic golongan pertama yang memiliki aktivitas bakterisidal yang luas dengan cara menghambat sintesis dinding sel dan mempunyai

masa kerja yang panjang. Secara *in vitro* memiliki aktivitas luas terhadap bakteri gram positif dan bakteri gram negatif, memiliki stabilitas yang tinggi terhadap β -laktamase baik Penisilin maupun Sefalosporin yang dihasilkan bakteri gram positif dan gram negatif (Sweetman, 2009). Lisozim dengan kadar hambat 300 $\mu\text{g/ml}$ ternyata tidak dapat menghambat pertumbuhan *Escherichia coli*. Lisozim tergolong enzim bakteriolitik yang merupakan enzim hidrolase dan dikenal sebagai *muramidase* atau *N-acetylmuramoy-lhydrolase* (Dekina *et al.*, 2015). Lisozim memiliki asam amino ujung N berupa lisin

dengan gugus amin bebas serta asam amino ujung C berupa leusin dengan gugus karboksil bebas. Molekul lisozim memiliki empat jembatan disulfida (S-S) bersama dengan enam bagian *helix* yang menjaga stabilitas lisozim terhadap panas. Molekul lisozim merupakan molekul kompleks yang tersusun padat dan memiliki bentuk yang menyerupai *ellipsoid* dengan dimensi 4,5x3, 0x3,0 nm (Cegielska-Radziejewska *et al.*, 2008). Sisi aktif pada struktur lisozim yang memiliki aktivitas antibakteri yaitu asam glutamat 35 (Glu 35) dan asam aspartat (Asp52). Aktivitas lisozim lebih aktif pada bakteri gram positif

dibandingkan pada bakteri gram negatif karena gram negatif memiliki komponen membran luar seperti lipopolisakarida sebagai perlindungan (Wulandari, *et al.*, 2015) serta komponen membran dalam sel bakteri yang terdiri dari lapisan-lapisan sehingga lebih sulit dirusak (Lesnierowski *et al.*, 2001). Pemanfaatan lisozim agar dapat bekerja dengan efektif pada bakteri gram negatif, maka lisozim ditumbuhkan dengan bahan perusak membran seperti detergen dan *chelator* (Melani, *et al.*, 2013). Pada penelitian lisozim hanya dikontakkan langsung dengan bakteri *Escherichia coli* yang ditumbuhkan pada media

BHI sehingga tidak ada unsur membantu atau merusak dinding sel bakteri gram negatif.

Aktivitas antibakteri lisozim pada bakteri dapat dipengaruhi oleh perbedaan penyusun membran dinding sel bakteri (Joao *et al.*, 2016). Komponen penyusun dinding sel bakteri gram positif mengandung sekitar 40-90% peptidoglikan sedangkan gram negatif hanya mengandung 10% (Islam *et al.*, 2006) dan dilapisi oleh lipopolisakarida. 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).

Faktor lain penyebab resistensi adalah resistensi bakteri terhadap antibiotik yang terjadi di rumah sakit dan berkembang di masyarakat karena penggunaan obat yang tidak rasional di suatu sarana pelayanan kesehatan dan penggunaan antibiotik yang kurang tepat dapat menyebabkan resistensi, efek

samping, toksisitas, pemborosan biaya, dan tidak tercapainya manfaat klinik yang optimal (Anonim 2011).

Kesulitan penelitian ini adalah:

1. Kontaminasi bakteri jenis lain yang berada didalam ruang penelitian.
2. Menentukan tingkat kekeruhan larutan yang hanya mengandalkan pengamatan dengan mata langsung.

KESIMPULAN DAN SARAN

kesimpulan

1. Lisozim memiliki efek anti bakteri terhadap *Escherichia coli*.
2. Kombinasi lisozim dengan Amoksisilin mampu menurunkan kadar hambat minimal Amoksisilin terhadap *Escherichia coli*.

Saran

1. Perlu penelitian lanjut dengan menggunakan strain bakteri yang lainnya.
2. Perlu penelitian lanjut kombinasi lisozim dengan antibiotik jenis lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anadon , A., Martinez-Larranaga, MR., Diaz, Mj., Bringas, P., Fernandez, MC., Martinez, MA., and Fernandez-Cruz, ML., (1996). Pharmacokinetics of amoxicilin in broiler chikens. *Avian Pathology*, 25:449-458.
2. Andrews, JM., (2001). Determination Of Minimum Inhibitory Concentrations. *Journal Of Antimicrobial Chemotheraphy*, 48 (1): 5-6. http://jac.oxfordjournals.org/content/48/suppl_1/5.abstrack, diakses tanggal 28 maret 2016.
3. Ariyani, N., & Sari, R. A. (2018). *Doxycycline and Ciprofloxacin, Resistance in Escherichia coli Isolated from Layer Feces*. Doctoral dissertation. Universitas Airlangga.
4. Benkerroum, N., (2008). Antimicrobial Activity Of Lysozyme With Special Relevance To Milk. *African*

- Journal of Biotechnology*, 7 (25) : 1684-5315.
5. Cegielska-Radziejewska R, Lesnierowski G, Kijowski J. 2008. *Properties and application of egg white lysozyme and its modified preparations-a review*. J Food Nutr Sci. 58:5-10.
 6. Clinical dan Laboratory Standards Institute. (2018). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Seventeenth Informational Supplement*. M100S25. 35 (3). Halaman 108-110.
 7. Coyle, E, A & Prince, R, A. (2005). *Urinary Tract Infection in Dipiro J. T., et al, Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 6th, Apleton & Lange, Stamford.
 8. Dekina SS, Romanovska II, Ovsepyan AM, Bodyu MG, Toptikov VA. 2015. *Isolation and purification the hen egg white*. Biotechnol Acta. 8:41-47.
 9. Dukes, HH., DVM., (1994). *Handbook of veterinary Drugs And Chemicals, 2nd ed*, Pharmatox Publishing Company Taylorville Ulinoi USA: 581-583.
 10. Dwidjoseputro, D. (1998). *Dasar-Dasar Mikrobiologi*. Jakarta: Penerbit Djambatan. Halaman 35-46.
 11. Hera Noviana, (2004). Pola kepekaan antibiotik *Escherichia coli* yang diisolasi dari berbagai spesimen klinis. *Journal Kedokteran Trisakti*.
 12. 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.
 13. Irianto, K., (2013). *Mikrobiologi Medis*. Bandung: Alfabeta.
 14. Islam R, Kite J, Baker AS, Ching Jr A, Islam MR. 2006. *Affinity purification of hen egg Ilysozyme using sephadex G75*. African J Biotechnol. 5:1902-1908.
 15. Joao PS, Rui AA, Francisco MG. 2016. *Antimicrobial peptides as novel anti-tuberculosis therapeutics*. Biotechnol Adv. 34:924-940.
 16. Serotipe O157 pada daging Babi di kota Denpasar. *Medicina*, 43: 3-8. *Jawetz, E., Melnick, JL., & Adelberg, EA., (2007). Mikrobiologi Kedokteran edisi 23*. Jakarta: EGC.
 17. Koneman, E. W., Allen, S.D., Dowell, V.R., Janda, W.M., Sommers, H.M., dan Winn, W.C. (1998). *Color Atlas and Testbook of Diagnostic Microbiology Third Edition*. Philadelphia JB. Halaman 57, 58.
 18. Lesnierowski G, Cegielska-Radziejewska R, Kijowski J. 2001. *Antibacterial activity of thermally modified lysozyme*. Elec J Pol Agr Univ. 4:1-9.
 19. Masschalck, B., Michiels CW., (2003). *Antimicrobial properties of lysozyme in*

- relation to foodborne vegetative bacteria. *Crit. Rev. Microbiol.* 29: 191-214.
20. Monica WS, Mahatmi H, Besung K. 2013. Pola resisten *Salmonella typhi* yang diisolasi dari ikan serigala (*Hoplias malabaricus*) terhadap antibiotik. *Jurnal Ilmu dan Hewan Kesehatan Hewan.* 1(2):64-69.
 21. Mutschler, E., (1991). *Dinamika Obat : Buku Ajar Farmakologi dan Toksikologi.* edisi 5. Diterjemahkan oleh Widiyanto dan AS. Ranti. Penerbit ITB: 624-636.
 22. National Committee for Clinical Laboratory Standart (NCCLS). *Performance standart for antimicrobial disk susceptibility testing.* Approved standart M100-S11. Wayne, pa:NCCLS. (2001).
 23. Noviana H. 2004. Pola kepekaan antibiotik *Escherichia coli* yang diisolasi dari berbagai spesimen klinis. *Jurnal Kedokteran Trisakti.* 23(4): 122-126.
 24. Pathak, A., K., Mahadik, SP., Dhaneria, A., Sharma, B., Eriksson and CS., Lundborg (2011). Antibiotic prescribing in outpatients: Hospital and seasonal variations in Ujjain India. *Scand J Infect Dis.* Vol 43(6-7): 479-488.
 25. Pratiwi, ST., (2008). *Mikrobiologi Farmasi.* Jakarta: Penerbit Erlangga: 190-191.
 26. Refdanita., Maksun, R., Nurgani, A. & Endang P., 2001, Pola Kepekaan Kuman Terhadap Antibiotika di Ruang Rawat Intensif Rumah Sakit Fatmawati Jakarta Tahun 2001-2002, *Makara Kesehatan* 8 (2), 41-48.
 27. Sakhya, PP., Barret, V., Diwan, Y., Marothi, H., Shah, N., Chhari, AJ., Tamhankar, A., Pathak and CS., Lundborg (2013). Antibiotic resistance among *Escherichia coli* isolates from stool samples of children aged 3 to 14 years from Ujjain, India. *BMC Infectious Diseases.* Vol. 13: 477-482.
 28. Saravanan, R., Arum Muthukumar GL., A., (2012) surveilliance study of antibiotic use in Pondicherry. *Int J Basic Clin Pharmacol.*;1:202-10.
 29. Sherris, JC., dan Ryan, KJ., (1994). *Medical Microbiology,* 3thed. Paramount Publishing Bussiness and Profesional Group, connecticut: 747-750.
 30. Siswando, (2016). *Kimia Medisinal.* 2 ed. Surabaya: Airlangga University Press.
 31. Suryani, Lilis., (2000). Pengaruh Lisozim Pada Kadar Hambat Minimal Ampisilin Terhadap *Staphylococcus aureus* Dan *Escherichia coli.* Thesis Pasca Sarjana Universitas Padjajaran. Bandung.
 32. Susidarti, RA., Rianti, A., dan Martono, S., (2008). Penetapan Kadar Sefadroksil Secara Spektrofotometri

- Visibel Menggunakan
Pereaksi Etil Asetoasetat dan
Formaldehid. *Majalah
Farmasi Indonesia*: 19 (1).
33. Van Herreweghe., J.M.
Vanderkelen., L. Calleweart.,
L. Aertsen. A. Campernolle.,
G. Declerck., P. J. Michels.,
C. W. (2010). Lysozyme
inhibitor conferring bacterial
tolerance to intervertebrata
type lysozyme. *Birkhauser
Verlag, Basel/Switzerland*.
34. Vanderkelen., L. Van
Herreweghe., JM.
Vanorrbeck., KGA.
Baggerman., G. Myrnes., B.
Declerck., PJ. Nilsen., IW.
Michels., CW.
CALLEWHERT., L. (2010).
Identification of a bacterial
inhibitor against g-type
lysozime *Springer Basel AG*.
35. Verschure, L., Rombaut, G.,
Sorgeloos, P., Verstraete, W.,
(2000). Probiotic bacteria as
biological control agents in
aquaculture. *Microbial and
Mol. Biol. Rev.* 64 : 655-671.
36. Waluyo, L., (2009),
Mikrobiologi Lingkungan,
Malang, UMM Press: 266-
270
37. Wattimena, JR., Sugianto,
MB., Budianto (1991).
*Farmakodinamika dan Terapi
Antibiotika*. Gadjah Mada
University Press: 303-313.
38. WHO. (2014). *Antimicrobial
Resistance Global Report on
Surveillance*. England: World
Health Organization:
6,33,101.
39. Wulandari Z., Fardiaz D,
Budiman C, Suryati T,
Herawati D. 2015.
*Purification of egg white
lysozyme from Indonesian
vilage chicken and ducks*.
Media peternak. 38:18-26.