

## Pengaruh *Beyond Use Date* terhadap Aktivitas Antibakteri Beberapa Merek *Cefixime Dry Syrup*

Genta Nugraha<sup>1</sup>, Dewi Peti Virgianti<sup>1\*</sup>, Yedy Purwandi Sukmawan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, Indonesia

\*Corresponding author: [gentanugraha30@gmail.com](mailto:gentanugraha30@gmail.com); \*[dewipeti@universitas-bth.ac.id](mailto:dewipeti@universitas-bth.ac.id)

### Abstract

*Cefixime is a third-generation cephalosporin antibiotic widely used in dry syrup dosage forms. Following reconstitution, cefixime stability may decrease, potentially reducing its antibacterial activity. This study aimed to compare the antibacterial activity of several cefixime dry syrup brands against Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, and Escherichia coli based on after reconstitution time and to evaluate the effect of storage on antibacterial activity. An experimental study was conducted using the disk diffusion method on three cefixime dry syrup brands coded as A, B, and C. Antibacterial activity was evaluated on days 0, 7, 14, 21, and 28 after reconstitution. The inhibition zone diameter on Mueller-Hinton Agar (MHA) was measured and analyzed using Two-Way ANOVA. The results showed that all samples exhibited antibacterial activity against the tested bacteria. The largest inhibition zones were observed on day 0 and gradually decreased during storage. Brand B consistently demonstrated relatively higher antibacterial activity than brands A and C. It can be concluded that storage time after reconstitution affects the antibacterial activity of cefixime dry syrup, and all samples showed reduced activity after exceeding the recommended Beyond Use Date.*

**Keywords:** *cefixime\_dry\_syrup, antibacterial\_activity, Beyond\_Use\_Date, disk\_diffusion.*

### Abstrak

Cefixime merupakan antibiotik sefalosporin generasi ketiga yang banyak digunakan dalam bentuk *dry syrup*. Setelah rekonstitusi, stabilitas cefixime dapat menurun sehingga berpotensi mengurangi aktivitas antibakterinya. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan aktivitas antibakteri beberapa merek cefixime *dry syrup* terhadap *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, dan *Escherichia coli* berdasarkan waktu setelah rekonstitusi serta mengevaluasi pengaruh penyimpanan terhadap aktivitas antibakteri. Penelitian dilakukan secara eksperimental menggunakan metode difusi cakram terhadap tiga merek cefixime *dry syrup* yang disamakan sebagai merek A, B, dan C. Pengujian dilakukan pada hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28 setelah rekonstitusi. Parameter yang diamati adalah diameter zona hambat pada media *Mueller-Hinton Agar* (MHA), kemudian data dianalisis menggunakan uji *Two-Way ANOVA*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh sampel memiliki aktivitas antibakteri terhadap ketiga bakteri uji. Diameter zona hambat terbesar diperoleh pada hari ke-0 dan menurun secara bertahap selama penyimpanan. Merek B menunjukkan aktivitas antibakteri yang relatif lebih tinggi dibandingkan merek A dan C. Disimpulkan bahwa waktu penyimpanan setelah rekonstitusi berpengaruh terhadap aktivitas antibakteri cefixime *dry syrup*, dan seluruh sampel mengalami penurunan aktivitas setelah melewati masa *Beyond Use Date*.

**Kata kunci:** *cefixime\_dry\_syrup, aktivitas\_antibakteri, Beyond\_Use\_Date, difusi\_cakram.*

### PENDAHULUAN

Penyakit infeksi bakteri masih menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia, terutama pada anak-anak. Antibiotik berperan penting dalam pengobatan infeksi bakteri sehingga pemilihan antibiotik yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi serta mencegah komplikasi yang lebih serius (Hanindy & Rachman, 2024).

Cefixime merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang memiliki spektrum aktivitas luas terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif. Antibiotik ini banyak digunakan untuk pengobatan infeksi saluran pernapasan, infeksi saluran kemih, serta berbagai infeksi bakteri lainnya. Pada pasien pediatrik, cefixime sering diresepkan dalam bentuk *dry syrup* karena memudahkan

penyesuaian dosis, mudah diberikan, dan meningkatkan kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan (Adawiyah et al., 2025).

Cefixime diketahui efektif terhadap beberapa bakteri patogen penting, di antaranya *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, dan *Escherichia coli*. *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri gram positif yang sering terlibat dalam infeksi saluran pernapasan dan berbagai infeksi nosokomial (Kalanuria et al., 2014; Sari et al., 2025). *S.pyogenes* merupakan penyebab utama faringitis streptokokus, infeksi kulit, serta beberapa komplikasi pascainfeksi seperti demam reumatik dan glomerulonefritis (Liang et al., 2023). Sementara itu, *E.coli* merupakan penyebab utama infeksi saluran kemih dan masih menunjukkan sensitivitas yang baik terhadap cefixime (Harahap, 2019; Selifiana et al., 2023).

Meskipun memiliki efektivitas yang baik, penggunaan cefixime dalam bentuk dry syrup memiliki keterbatasan terkait stabilitas setelah rekonstitusi. Setelah dicampurkan dengan air, cefixime menjadi lebih rentan mengalami degradasi kimia, terutama melalui proses hidrolisis cincin  $\beta$ -laktam yang berperan penting dalam aktivitas antibakterinya. Kerusakan struktur tersebut dapat menyebabkan penurunan kadar zat aktif dan berkurangnya kemampuan antibiotik dalam menghambat pertumbuhan bakteri (Tomczak et al., 2021).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa antibiotik golongan sefalosporin mengalami penurunan stabilitas dan efektivitas seiring bertambahnya waktu penyimpanan setelah rekonstitusi (Rohmanna & Sukmawati, 2021). Penelitian Alfiar et al. (2024) juga melaporkan bahwa aktivitas antibakteri dry syrup menurun seiring bertambahnya waktu penyimpanan. Penurunan tersebut dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti hidrolisis, pH, suhu, dan kondisi penyimpanan.

Dalam praktik farmasi, stabilitas sediaan setelah rekonstitusi berkaitan erat dengan konsep Beyond Use Date (BUD). BUD merupakan batas waktu penggunaan suatu sediaan setelah mengalami perubahan dari bentuk aslinya, seperti rekonstitusi atau peracikan. BUD berbeda dengan tanggal kedaluwarsa karena hanya berlaku setelah produk dibuka atau dimodifikasi. Pada sediaan cair hasil rekonstitusi dari bubuk kering, BUD umumnya relatif singkat sehingga perlu diperhatikan untuk menjamin efektivitas dan keamanan terapi (Astuti, 2024). Namun, penerapan BUD dalam praktik sehari-hari masih belum dilakukan secara optimal, sehingga berpotensi menyebabkan penggunaan antibiotik yang kualitasnya telah menurun (Nindi et al., 2021).

Penelitian mengenai sensitivitas cefixime terhadap *S.aureus* menunjukkan bahwa antibiotik ini memiliki aktivitas antibakteri yang baik pada kondisi awal setelah rekonstitusi (Sari et al., 2025). Akan tetapi, penelitian tersebut belum mengevaluasi perubahan aktivitas antibakteri selama masa penyimpanan. Padahal, pada penggunaan klinis, pasien sering menggunakan satu botol cefixime dry syrup selama beberapa hari sehingga stabilitas antibiotik setelah rekonstitusi menjadi faktor yang penting untuk diperhatikan.

Selain faktor waktu penyimpanan, terdapat kemungkinan perbedaan kualitas antar merek cefixime dry syrup yang beredar di pasaran. Meskipun mengandung zat aktif yang sama, perbedaan formulasi dan excipien dapat memengaruhi kestabilan zat aktif serta kemampuan mempertahankan aktivitas antibakteri selama penyimpanan (Tomczak et al., 2021).

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh BUD terhadap aktivitas antibakteri beberapa merek cefixime dry syrup terhadap *S.aureus*, *S.pyogenes*, dan *E.coli* pada hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28 setelah rekonstitusi. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai perubahan aktivitas antibakteri cefixime setelah melewati BUD serta menjadi dasar dalam penggunaan antibiotik yang lebih rasional dan efektif.

## BAHAN DAN METODE

### Bahan

Media MHA (*Mueller Hinton Agar*), dry syrup cefixime (A), dry syrup (B), dry syrup (C), asam sulfat 1%, barium klorida, NaCl fisiologis 0,9%, NA (*Nutrient Agar*), Aquadest steril, alkohol, bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.

## Alat

*Autoclave*, Cawan petri, Erlenmeyer (*Pyrex*), pinset, objek glass, pembakar spirtus, gelas ukur, Ose, inkubator, rak tabung reaksi, lemari es, tabung reaksi (*Pyrex*), jangka sorong, mikropipet dan kapas steril.

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan desain eksperimen laboratorium (*in vitro*) menggunakan pendekatan komparatif. Penelitian bertujuan membandingkan aktivitas antibakteri tiga merek cefixime dry syrup terhadap *S.aureus*, *S.pyogenes*, dan *E.coli*. Rancangan penelitian menggunakan *repeated measures* dengan pengamatan pada hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28 setelah rekonstitusi untuk mengevaluasi perubahan aktivitas antibakteri sebelum dan sesudah melewati BUD. Seluruh alat dan media disterilkan menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15–20 menit. Suspensi bakteri disiapkan dengan standar McFarland 0,5 yang setara dengan  $1,5 \times 10^8$  CFU/mL. Kultur *S.aureus*, *S.pyogenes*, dan *E.coli* disuspensikan dalam NaCl fisiologis 0,9% dan disesuaikan kekeruhannya dengan standar *McFarland* (Kolape *et al.*, 2025). Media *Nutrient Agar* (NA) dan *Mueller-Hinton Agar* (MHA) dibuat sesuai prosedur standar dan disterilkan sebelum digunakan (Himedia, 2023; Kale, 2025). Pengujian aktivitas antibakteri dilaksanakan melalui metode difusi cakram (*disk diffusion*) pada media MHA. Sebanyak 100  $\mu$ L suspensi bakteri diinokulasikan ke permukaan media, selanjutnya cakram kertas yang telah diimpregnasi dengan larutan cefixime ditempatkan pada permukaan media tersebut dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Aktivitas antibakteri dinilai berdasarkan diameter zona hambat yang terbentuk di sekitar cakram, yang diukur menggunakan jangka sorong dan dinyatakan dalam satuan milimeter (mm). Interpretasi hasil dilakukan berdasarkan kategori sensitivitas CLSI, yaitu sensitif, *intermediet*, dan resisten (CLSI, 2020; CLSI, 2023). Perbandingan aktivitas antibakteri dilakukan berdasarkan waktu pengamatan dan antar merek cefixime dry syrup untuk menilai stabilitas, kualitas formulasi, serta pengaruh waktu rekonstitusi terhadap aktivitas antibakteri (Balouiri *et al.*, 2016; Simanjuntak *et al.*, 2022; Kamalpersad *et al.*, 2024). Data diameter zona hambat yang diperoleh dianalisis menggunakan uji *Two-Way ANOVA* dengan bantuan aplikasi SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Evaluasi Aktivitas Antibakteri

Evaluasi aktivitas antibakteri dalam penelitian ini dilaksanakan dengan menggunakan sampel antibiotik dalam bentuk dry syrup, yang terdiri atas tiga merek cefixime, yaitu merek A, B, dan C. Pada penelitian ini digunakan aquadest steril untuk menghilangkan pengaruh kontaminasi mikroba dan variabilitas kualitas air terhadap hasil pengujian. Dalam praktik kefarmasian, rekonstitusi cefixime dry syrup umumnya dilakukan menggunakan air minum matang atau air yang layak diminum sesuai petunjuk pada etiket produk. Oleh karena itu, penggunaan aquadest steril pada penelitian ini bertujuan untuk menjaga kondisi pengujian tetap terstandarisasi. Tahap awal dilakukan melalui proses rekonstitusi dengan menambahkan aquadest steril ke dalam masing-masing botol hingga mencapai volume sesuai yang tertera pada etiket produk. Proses ini bertujuan untuk mengetahui BUD dan menentukan aktivitas antibiotik cefixime terhadap tiga jenis bakteri yang digunakan sebagai organisme uji, yaitu *S.aureus* sebagai bakteri gram positif, *S.pyogenes* sebagai gram positif, dan *E.coli* sebagai bakteri gram negatif. Ketiga bakteri ini dipilih karena memiliki relevansi klinis yang tinggi sebagai penyebab infeksi serta sering digunakan dalam uji sensitivitas antibiotik secara *in vitro* (Basavaraju & Gunashree, 2022).

Untuk mengetahui perubahan aktivitas antibakteri serta memperkirakan batas waktu penggunaan BUD, pengamatan dilakukan pada lima titik waktu, yaitu hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28 setelah rekonstitusi. Interval waktu ini digunakan untuk mengevaluasi stabilitas sediaan antibiotik dalam bentuk larutan atau suspensi, mengingat sediaan tersebut memiliki keterbatasan stabilitas setelah dilarutkan (Astuti, 2024). Hasil pengukuran diameter zona hambat menunjukkan bahwa seluruh sampel cefixime dari merek A, B, dan C mampu menghambat pertumbuhan *S.aureus*, *S.pyogenes* maupun

*E.coli*. Pada hari ke-0, seluruh sampel menghasilkan diameter zona hambat yang relatif besar, yang mengindikasikan bahwa aktivitas antibakteri masih berada pada kondisi optimal segera setelah rekonstitusi. Hal ini sesuai dengan karakteristik antibiotik golongan  $\beta$ -laktam, termasuk cefixime, yang menunjukkan efektivitas maksimal sebelum mengalami degradasi dalam bentuk larutan (Suharyani et al., 2022).

Seiring dengan bertambahnya waktu penyimpanan, terlihat adanya kecenderungan penurunan diameter zona hambat pada seluruh sampel. Penurunan ini mulai teramati pada hari ke-14 dan menjadi lebih nyata pada hari ke-21 hingga hari ke-28. Fenomena ini menunjukkan adanya penurunan potensi antibakteri yang berkaitan dengan ketidakstabilan zat aktif dalam sediaan cair. Secara kimia, antibiotik  $\beta$ -laktam seperti cefixime rentan mengalami proses hidrolisis pada cincin  $\beta$ -laktam, yang merupakan struktur esensial dalam mekanisme kerja antibakterinya. Kerusakan struktur ini menyebabkan penurunan kemampuan antibiotik dalam menghambat sintesis dinding sel bakteri (Kurniawan et al., 2024).

Data hasil pengukuran diameter zona hambat pada pengujian aktivitas antibakteri dari sampel tiga merek *dry syrup* antibiotik *cefixime* yang berbeda terhadap bakteri *S.aureus*, *S.pyogenes* dan *E.coli* dapat di lihat pada tabel 4.1 berikut.

**Tabel 1.** Data Hasil Uji aktivitas antibakteri *Dry syrup Cefixime*

| Hari | Obat | Diameter Zona Bening (mm)    |                               |                         |
|------|------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
|      |      | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Streptococcus pyogenes</i> | <i>Escherichia coli</i> |
| 0    | A    | 24.0                         | 24.5                          | 25.2                    |
|      | B    | 24.7                         | 24.8                          | 26.0                    |
|      | C    | 22.1                         | 23.6                          | 25.9                    |
| 7    | A    | 21.4                         | 21.6                          | 23.6                    |
|      | B    | 21.6                         | 22.0                          | 23.8                    |
|      | C    | 20.2                         | 20.5                          | 22.7                    |
| 14   | A    | 19.5                         | 19.7                          | 21.0                    |
|      | B    | 19.8                         | 20.5                          | 21.8                    |
|      | C    | 18.3                         | 18.6                          | 19.7                    |
| 21   | A    | 15.7                         | 15.8                          | 16.9                    |
|      | B    | 15.9                         | 16.0                          | 17.0                    |
|      | C    | 15.3                         | 15.5                          | 16.8                    |
| 28   | A    | 13.5                         | 13.6                          | 14.1                    |
|      | B    | 13.7                         | 13.8                          | 14.6                    |
|      | C    | 13.1                         | 13.4                          | 13.9                    |

### Persiapan sampel uji

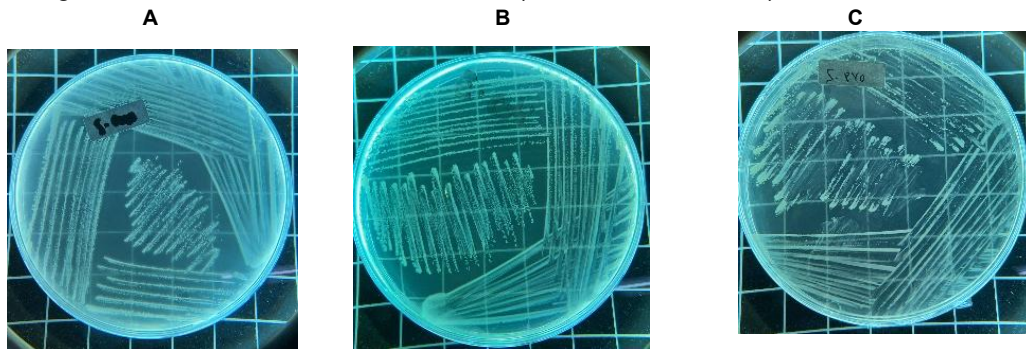
#### Pembiakan dan Persiapan Bakteri Uji

Tahap awal penelitian ini diawali dengan proses pembiakan dan persiapan bakteri uji, yaitu *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* dan *Escherichia coli*. Tiga bakteri tersebut dipilih karena mewakili dua kelompok bakteri gram positif dan gram negatif yang sering digunakan dalam pengujian aktivitas antibakteri serta memiliki relevansi klinis sebagai penyebab infeksi pada manusia (Basavaraju & Gunashree, 2023). Pada penelitian ini, proses pembiakan dan peremajaan bakteri dilakukan menggunakan metode *streak plate* (metode gores) pada media padat. Metode ini merupakan teknik isolasi bakteri yang bertujuan untuk memperoleh koloni tunggal (*pure culture*) dari kultur sebelumnya, sehingga bakteri yang digunakan dalam pengujian berada dalam kondisi murni dan aktif secara biologis, yang dapat dilihat pada Gambar 4.1.

Metode *streak plate* dilakukan dengan cara menginokulasikan bakteri pada permukaan media NA menggunakan ose steril. Proses penggoresan dilakukan secara bertahap dalam beberapa zona (3–4 kuadran) untuk menurunkan kepadatan sel sehingga diperoleh koloni yang terpisah. Setelah inokulasi, media diinkubasi pada suhu 37°C selama 18–24 jam hingga terbentuk koloni yang siap

digunakan sebagai sumber inokulum (James, 2020). Setelah pembiakan, dilakukan pembuatan suspensi bakteri dengan melarutkan koloni ke dalam larutan NaCl fisiologis 0,9%. Kekeruhan suspensi kemudian disesuaikan dengan standar *McFarland* 0,5 yang setara dengan  $\pm 1,5 \times 10^8$  CFU/mL. Standarisasi ini bertujuan untuk memastikan keseragaman jumlah bakteri dalam setiap pengujian sehingga hasil yang diperoleh dapat dibandingkan secara valid (CLSI, 2023).

Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan menggunakan media MHA, yang merupakan media standar dalam uji sensitivitas antibiotik karena mampu mendukung pertumbuhan bakteri secara optimal serta memungkinkan difusi antibiotik secara merata (Marliana et al., 2022).



**Gambar 1.** Gambar Kultur Bakteri, A=*Staphylococcus aureus*, B=*Escherichia coli*, C=*Streptococcus pyogenes*

Penelitian ini menggunakan tiga merek dry syrup cefixime yang di uji lima kali pengulangan pada interval waktu yang berbeda hari ke 0, 7, 14, 21, 28, dan setiap pengujian di lakukan secara *triplo*. Evaluasi aktivitas antibakteri pada penelitian ini dilaksanakan melalui penerapan metode difusi cakram (*disk diffusion*) yang diinkubasi selama 24 jam pada suhu 36–38°C. Metode ini merupakan teknik standar yang digunakan untuk mengevaluasi sensitivitas bakteri terhadap antibiotik secara *disk difu*. Prinsip metode difusi cakram didasarkan pada kemampuan zat antibakteri untuk berdifusi dari cakram kertas ke dalam media agar yang telah diinokulasi bakteri, sehingga terbentuk gradien konsentrasi di sekitar cakram. Setelah inkubasi, terbentuknya zona bening di sekitar cakram pada seluruh kelompok perlakuan mengindikasikan adanya aktivitas penghambatan terhadap pertumbuhan bakteri uji, dan diameter zona hambat tersebut diukur sebagai indikator potensi aktivitas antibakteri (CLSI, 2023).

#### **Pengujian Aquadest Steril (Kontrol Negatif)**

Pengujian aquadest steril dilakukan pada hari ke-0 sebagai kontrol negatif dalam penelitian ini. Tujuan penggunaan aquadest steril adalah untuk memastikan bahwa pelarut yang digunakan dalam proses rekonstitusi sediaan dry syrup tidak memiliki aktivitas antibakteri, sehingga tidak memengaruhi hasil pengujian. Maka dari itu, zona hambat yang terbentuk pada uji utama benar-benar berasal dari aktivitas antibiotik, bukan dari pelarut yang digunakan. Pengujian dilakukan dengan metode difusi cakram, Hasil ini sesuai dengan prinsip dasar dari metode difusi cakram, yang pelarut yang digunakan sebagai kontrol negatif seharusnya tidak menghasilkan zona hambat. Dengan demikian, Berdasarkan hasil pengujian, dapat dinyatakan bahwa *aquadest* steril yang digunakan sebagai pelarut dalam penelitian ini aman dan tidak memberikan pengaruh terhadap aktivitas antibakteri yang diamati (CLSI, 2023).

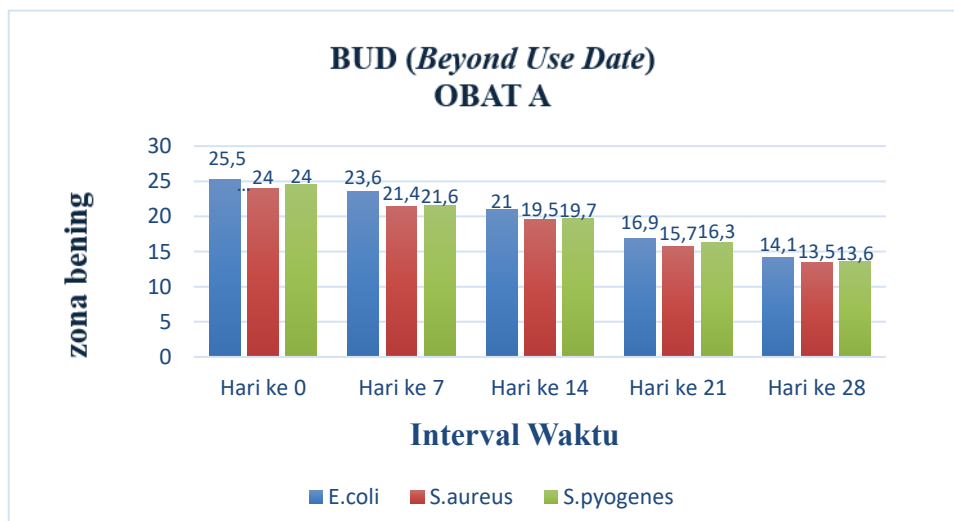
Setelah masa inkubasi berlangsung selama 24 jam pada kisaran suhu 36–38°C, tidak terbentuk zona hambat di sekitar cakram. Hal ini menunjukkan bahwa aquadest steril tidak memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri uji, baik *E.coli* maupun *S.aureus*. Untuk memperkuat hasil, dokumentasi berupa foto hasil pengujian aquadest steril ditampilkan pada Gambar 4.2 yang menunjukkan tidak adanya zona hambat di sekitar cakram.



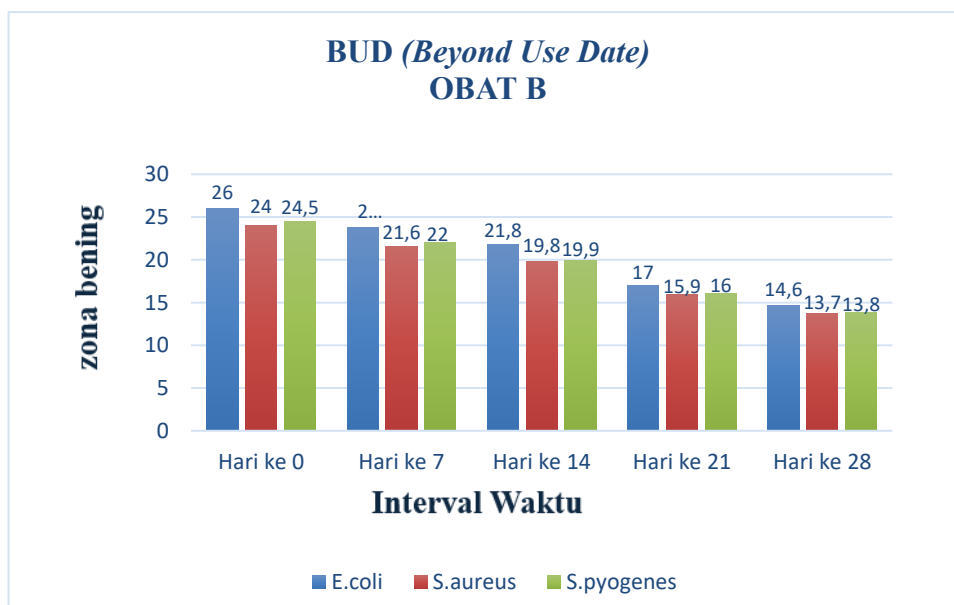
**Gambar 2.** Hasil Uji Kontrol Negatif

### Analisis Diameter Zona Hambat Berdasarkan Grafik

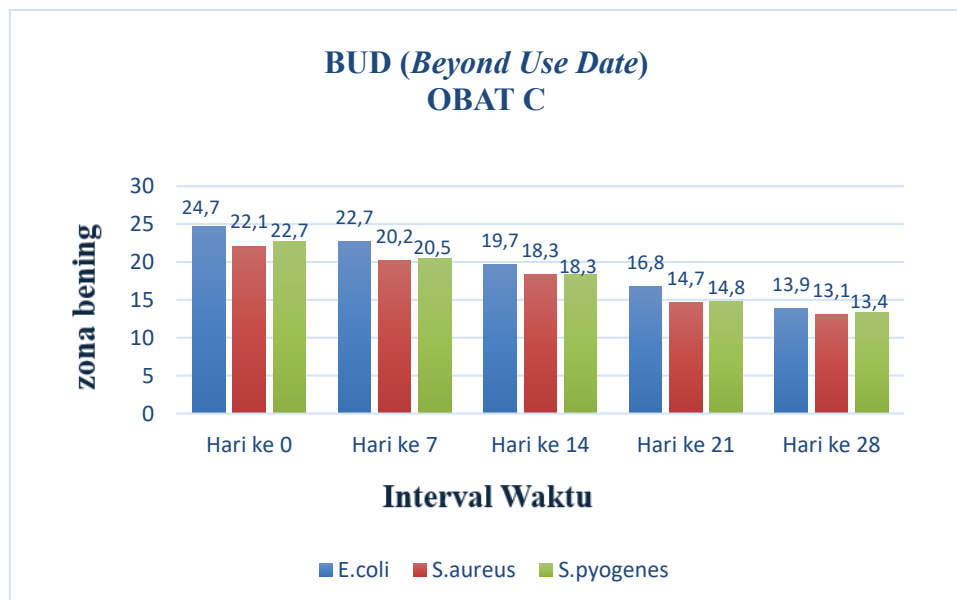
Hasil uji aktivitas antibakteri antibiotik cefixime dalam bentuk sediaan dry syrup terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* dan *Escherichia coli* setelah inkubasi selama 24 jam menunjukkan terbentuknya zona hambat di sekitar cakram uji. Terbentuknya zona hambat tersebut mengindikasikan adanya aktivitas antibakteri dalam menghambat pertumbuhan bakteri uji. Nilai diameter zona hambat yang dihasilkan dari masing-masing sampel pada setiap interval waktu pengamatan kemudian disajikan dalam bentuk grafik untuk mempermudah analisis terhadap pola perubahan aktivitas antibakteri. Secara keseluruhan, data hasil pengukuran diameter zona hambat tersebut dapat diamati lebih jelas pada Grafik 1, 2, 3.



**Grafik 1.** Hasil pengukuran zona hambat terhadap obat A



**Grafik 2.** Hasi pengukuran zona hambat terhadap obat B



**Grafik 3.** Hasi pengukuran zona hambat terhadap obat C

Berdasarkan hasil penelitian, terlihat adanya penurunan diameter zona hambat pada seluruh sampel seiring bertambahnya waktu penyimpanan. Hal ini menunjukkan adanya pola penurunan yang konsisten, yang mana nilai diameter zona hambat pada tiap interval waktu cenderung lebih kecil dibandingkan waktu yang sebelumnya. Secara ilmiah, ini mengindikasikan bahwa aktivitas antibakteri cefixime mengalami penurunan secara bertahap selama penyimpanan, yang kemungkinan disebabkan oleh degradasi zat aktif serta berkurangnya stabilitas sediaan setelah rekonstitusi. Berdasarkan grafik pada Gambar 4.1, 4.2, 4.3, terlihat adanya tren penurunan diameter zona hambat pada seluruh sampel dry syrup cefixime (merek A, B, dan C) terhadap *S.aureus*, *S.pyogenes* dan *E.coli* seiring bertambahnya waktu penyimpanan.

Rekonstitusi (hari ke-0), seluruh merek menunjukkan diameter zona hambat yang tergolong besar, mengindikasikan aktivitas antibakteri yang masih optimal. Hasil ini sesuai dengan mekanisme kerja antibiotik  $\beta$ -laktam yang bekerja maksimal sebelum mengalami degradasi (Fábio et al., 2021).

Memasuki hari ke-7, mulai terlihat penurunan diameter zona hambat pada seluruh merek dan bakteri uji. Meskipun penurunan ini telah terjadi, aktivitas antibakteri terhadap *E.coli* masih menunjukkan nilai yang tergolong sensitif berdasarkan standar CLSI (2020). Sementara itu, terhadap *S.aureus* dan *S.pyogenes*, penurunan yang lebih nyata mulai terlihat, meskipun aktivitas antibakteri

secara keseluruhan masih cukup memadai. Penurunan ini kemungkinan disebabkan oleh mulai terjadinya degradasi cefixime dalam sediaan cair (Tomczak et al., 2021).

Pada hari ke-14, penurunan diameter zona hambat menjadi lebih konsisten pada seluruh merek. Beberapa merek mulai menunjukkan nilai yang mendekati batas kategori intermediet, terutama terhadap *S. aureus*. Meskipun demikian, secara keseluruhan sediaan masih mempertahankan aktivitas yang cukup dalam rentang BUD yang direkomendasikan. Penurunan ini berkaitan erat dengan berlanjutnya proses degradasi zat aktif yang dipengaruhi oleh stabilitas sediaan selama penyimpanan (Astuti, 2024; Tomczak et al., 2021).

Memasuki hari ke-21, penurunan zona hambat menjadi semakin nyata dan signifikan. Berdasarkan standar CLSI (2020), nilai diameter zona hambat pada titik ini telah memasuki kategori resisten untuk sebagian besar kombinasi merek dan bakteri uji. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan sediaan setelah melewati BUD berisiko menghasilkan terapi yang tidak optimal. Pada hari ke-28, penurunan zona hambat mencapai titik terendah pada seluruh sampel, di mana seluruh merek dan bakteri uji menunjukkan nilai yang masuk dalam kategori resisten. Kondisi ini menegaskan bahwa cefixime yang telah disimpan jauh melewati BUD mengalami degradasi yang sangat bermakna, sehingga tidak lagi efektif secara klinis (CLSI, 2020; Perks et al., 2020).

Secara keseluruhan, diameter zona hambat terhadap *Escherichia coli* secara konsisten lebih besar dibandingkan terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pyogenes* pada setiap titik waktu dan untuk semua merek. Perbedaan ini dapat dijelaskan melalui perbedaan struktur dinding sel antara bakteri gram negatif dan gram positif. Bakteri gram negatif memiliki lapisan lipopolisakarida di membran luar yang paradoksnya justru meningkatkan penetrasi cefixime karena sifat lipofiliknya, sementara bakteri gram positif memiliki lapisan peptidoglikan tebal yang dapat membatasi difusi antibiotik. Hal ini sesuai dengan karakteristik cefixime sebagai sefalosporin generasi ketiga yang secara alami lebih aktif terhadap bakteri gram negatif (Ranggatau et al., 2022).

#### **Perbandingan Aktivitas Antibakteri Antar Merek Dry syrup cefixime Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*, *Escheria coli*, dan *Streptococcus pyogenes***

Berdasarkan hasil pengukuran diameter zona hambat, diketahui bahwa terdapat perbedaan aktivitas antibakteri antar merek sediaan dry syrup cefixime terhadap ketiga bakteri uji, yaitu *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Streptococcus pyogenes*. Pada hari ke-0, seluruh merek menunjukkan aktivitas antibakteri yang tinggi dengan diameter zona hambat berkisar antara 23–27 mm. Namun, jika dibandingkan secara keseluruhan, merek B menunjukkan nilai diameter zona hambat yang paling besar, diikuti oleh merek A, kemudian merek C. Perbedaan ini menunjukkan bahwa meskipun ketiga produk mengandung zat aktif yang sama yaitu cefixime, efektivitas antibakterinya tidak identik. Hal ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti perbedaan formulasi, jenis dan konsentrasi eksipien, serta proses manufaktur. Eksipien tertentu dapat berperan dalam meningkatkan stabilitas zat aktif maupun memperbaiki kemampuan difusi antibiotik dalam media agar, sehingga memengaruhi besar kecilnya zona hambat yang terbentuk.

Selain itu, perbedaan respon juga terlihat pada masing-masing bakteri uji. Pada bakteri Gram positif seperti *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pyogenes*, serta bakteri Gram negatif seperti *Escherichia coli*, terdapat perbedaan struktur dinding sel yang memengaruhi penetrasi antibiotik. Cefixime sebagai antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga umumnya memiliki aktivitas yang baik pada bakteri Gram negatif, namun tetap menunjukkan aktivitas pada beberapa bakteri Gram positif. Oleh karena itu, variasi zona hambat yang dihasilkan tidak hanya dipengaruhi oleh merek obat, tetapi juga oleh karakteristik masing-masing bakteri.

#### **Pengaruh Waktu Rekonstitusi Terhadap Aktivitas Antibakteri**

Berdasarkan hasil penelitian, waktu rekonstitusi terbukti berpengaruh terhadap aktivitas antibakteri sediaan dry syrup cefixime. Hal ini ditunjukkan dengan adanya penurunan diameter zona hambat pada seluruh merek dan semua bakteri uji dari hari ke-0 hingga hari ke-28. Pada hari ke-0, aktivitas antibakteri masih berada pada tingkat optimal, ditunjukkan dengan diameter zona hambat yang besar. Namun, pada hari ke-7 hingga hari ke-28, terjadi penurunan yang konsisten. Penurunan

paling signifikan terlihat pada hari ke-21 dan ke-28, di mana diameter zona hambat mendekati kisaran 13–14 mm, yang menunjukkan penurunan efektivitas antibakteri. Penurunan ini disebabkan oleh degradasi zat aktif cefixime setelah rekonstitusi. Dalam bentuk larutan, cefixime memiliki stabilitas yang terbatas dan rentan terhadap pengaruh lingkungan seperti suhu, pH, dan paparan cahaya. Proses degradasi ini menyebabkan berkurangnya konsentrasi zat aktif yang aktif secara farmakologis, sehingga kemampuan dalam menghambat pertumbuhan bakteri juga menurun. Oleh karena itu, waktu penggunaan setelah rekonstitusi (BUD) menjadi faktor penting yang harus diperhatikan dalam penggunaan sediaan antibiotik cair.

#### Kestabilan Aktivitas Antibakteri Dan Penentuan Merek Terbaik

Berdasarkan hasil penelitian, dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan tingkat kestabilan aktivitas antibakteri antar merek cefixime *dry syrup*. Merek B menunjukkan kestabilan terbaik karena mampu mempertahankan diameter zona hambat yang relatif lebih tinggi dibandingkan merek lainnya dari hari ke-0 hingga hari ke-28. Merek A menunjukkan kestabilan yang cukup baik, namun mengalami penurunan yang lebih cepat dibandingkan merek B.

Sementara itu, merek C menunjukkan penurunan aktivitas yang paling besar, sehingga dapat dikatakan memiliki kestabilan yang lebih rendah. Kestabilan ini berkaitan erat dengan formulasi produk, khususnya dalam mempertahankan stabilitas zat aktif setelah rekonstitusi. Produk dengan sistem formulasi yang baik akan mampu memperlambat laju degradasi zat aktif, sehingga aktivitas antibakterinya tetap terjaga dalam jangka waktu tertentu. Dengan demikian, merek B dapat dikategorikan sebagai merek dengan kualitas terbaik dalam penelitian ini karena menunjukkan kombinasi antara aktivitas awal yang tinggi dan kestabilan yang baik selama penyimpanan.

#### Analisis Hubungan Harga Dan Kualitas

Analisis hubungan harga dan kualitas pada penelitian ini dilakukan dalam kondisi penyimpanan obat yang sama, sehingga variasi efektivitas yang diamati lebih merefleksikan perbedaan karakteristik produk, bukan faktor lingkungan. Hasil menunjukkan bahwa obat B (harga tertinggi) memiliki kualitas terbaik, diikuti obat A (generik), dan obat C sebagai yang terendah.

Secara ilmiah, temuan ini masih logis karena kualitas antibakteri sangat dipengaruhi oleh stabilitas zat aktif dan formulasi produk. Antibiotik golongan sefalosporin seperti cefixime diketahui rentan mengalami degradasi akibat faktor lingkungan, terutama suhu dan kelembaban, sehingga kestabilan formulasi menjadi faktor kunci dalam mempertahankan aktivitasnya (Tomczak et al., 2021).

Dalam kondisi penyimpanan yang dikontrol sama pada penelitian ini, perbedaan kualitas antar obat lebih mungkin disebabkan oleh mutu bahan baku, teknologi formulasi, serta sistem stabilisasi zat aktif. Hal ini menjelaskan mengapa obat B menunjukkan daya hambat lebih baik, sementara obat generik (A) tetap memberikan efek yang cukup optimal karena harus memenuhi standar bioekivalensi. Sebaliknya, kualitas yang lebih rendah pada obat C dapat mengindikasikan stabilitas atau formulasi yang kurang optimal, sehingga aktivitas antibakterinya menurun.

#### Analisis Data

Analisis data statistik dalam penelitian ini dilaksanakan dengan memanfaatkan perangkat lunak IBM SPSS Statistics versi 27. Tahapan analisis meliputi pengujian prasyarat yaitu uji normalitas (*Shapiro-Wilk*) dan uji homogenitas (*Levene's Test*), dilanjutkan dengan uji *Two-Way ANOVA* untuk menganalisis pengaruh variabel bebas (Merek Obat dan Waktu Pengamatan) terhadap variabel terikat (Luas Zona Hambat). Uji lanjut Tukey HSD juga diterapkan untuk menentukan perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan secara lebih spesifik.

**Tabel 2.** Ringkasan Hasil Statistik

| Parameter Uji   | <i>S. aureus</i> | <i>S. pyogenes</i> | <i>E. coli</i> | Interpretasi                       |
|-----------------|------------------|--------------------|----------------|------------------------------------|
| Normalitas (p)  | 0.009            | 0.005              | 0.002          | Distribusi Tidak Normal            |
| Homogenitas (p) | 0.665            | 0.002              | 0.048          | Homogen pada <i>S. aureus</i> saja |

|              |        |        |        |                          |
|--------------|--------|--------|--------|--------------------------|
| ANOVA (Obat) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | Pengaruh Obat Signifikan |
| ANOVA (Hari) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | Pengaruh Hari Signifikan |

### Analisis uji Normalitas

Berdasarkan hasil uji *Shapiro-Wilk*, data luas zona hambat pada ketiga jenis bakteri menunjukkan nilai signifikansi ( $p$ ) yang lebih kecil dari 0,05, yaitu *S. aureus* ( $p=0,009$ ), *S. pyogenes* ( $p=0,005$ ), dan *E. coli* ( $p=0,002$ ). Hal ini mengindikasikan bahwa data tidak berdistribusi normal.

Secara teoritis, ketidaknormalan data dalam penelitian farmasi sering kali dipengaruhi oleh ukuran sampel yang kecil atau adanya variasi alami dalam respons biologis bakteri terhadap senyawa antibakteri. Meskipun demikian, uji ANOVA dikenal memiliki sifat robust (tangguh) terhadap pelanggaran asumsi normalitas, terutama pada desain penelitian dengan ukuran sampel yang seimbang (*balanced design*) di setiap kelompok. Uji F pada ANOVA masih memberikan hasil yang valid dan tingkat kesalahan Tipe I yang terkontrol meskipun data tidak berdistribusi normal, selama jumlah sampel pada tiap kelompok identik. Dalam penelitian ini, jumlah ulangan untuk setiap kombinasi perlakuan adalah konsisten ( $N=3$ , total  $N=45$  per bakteri), sehingga analisis dapat dilanjutkan menggunakan *Two-way ANOVA* (Siregar, 2026).

### Analisis Uji Homogen

Uji Levene's Test digunakan untuk mengevaluasi kesamaan varians antar kelompok. Hasil menunjukkan bahwa hanya kelompok bakteri *S. aureus* yang memenuhi asumsi homogenitas berdasarkan nilai Mean ( $p=0,665 > 0,05$ ). Sebaliknya, *S. pyogenes* ( $p=0,002$ ) dan *E. coli* ( $p=0,048$ ) menunjukkan varians yang tidak homogen.

Namun, jika meninjau hasil *Levene's Test* berdasarkan *Median*, ketiga kelompok bakteri menunjukkan nilai signifikansi yang jauh di atas 0,05 (*S. aureus*  $p=0,999$ ; *S. pyogenes*  $p=0,834$ ; *E. coli*  $p=0,764$ ). Penggunaan nilai median dalam *Levene's Test* dianggap lebih akurat dan robust untuk data yang tidak berdistribusi normal. Dengan demikian, asumsi homogenitas varians secara praktis tetap terpenuhi, memungkinkan interpretasi hasil ANOVA menjadi lebih dapat diandalkan tanpa perlu transformasi data yang kompleks (Siregar, 2026).

### Analisis Two-way ANOVA dan Uji Lanjut (Tukey HSD)

**Tabel 3.** Rata-rata Luas Zona Hambat Berdasarkan Jenis Obat pada Berbagai Bakteri

| Bakteri                       | Obat A (mm)             | Obat B (mm)             | Obat C (mm)              |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | 19,05±4,11 <sup>b</sup> | 19,17±4,08 <sup>b</sup> | 17,783±3,49 <sup>a</sup> |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 19,08±4,07 <sup>b</sup> | 19,33±4,18 <sup>b</sup> | 18,21±3,82 <sup>a</sup>  |
| <i>Escherichia coli</i>       | 20,19±4,27 <sup>b</sup> | 20,45±4,68 <sup>b</sup> | 19,57±4,10 <sup>a</sup>  |

Hasil pengujian menunjukkan adanya pengaruh signifikan jenis obat terhadap aktivitas antibakteri pada ketiga jenis bakteri ( $p < 0,001$ ). Uji lanjut Tukey HSD menunjukkan bahwa Obat A dan Obat B berada pada subset yang sama dan memiliki rata-rata zona hambat yang lebih besar secara signifikan dibandingkan Obat C.

*Cefixime* termasuk dalam golongan sefalosporin generasi ketiga yang mekanisme kerjanya bertumpu pada penghambatan proses biosintesis dinding sel bakteri (Wafa et al., 2025). Perbedaan efektivitas antara merek A, B, dan C kemungkinan besar disebabkan oleh perbedaan kualitas bahan baku atau komposisi eksipien dalam formulasi *dry syrup* masing-masing pabrikan yang memengaruhi kelarutan dan difusi zat aktif ke dalam media agar. Temuan ini menunjukkan bahwa meskipun zat aktifnya sama (*Cefixime*), merek dagang tertentu menunjukkan potensi antibakteri yang lebih unggul terhadap bakteri Gram-positif (*S. aureus*, *S. pyogenes*) maupun Gram-negatif (*E. coli*).

**Tabel 4.** Rata-rata Luas Zona Hambat Berdasarkan Waktu Pengamatan (Stabilitas)

| Bakteri                       | Hari 0 (mm) | Hari 7 (mm) | Hari 14 (mm) | Hari 21 (mm) | Hari 28 (mm) |
|-------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | 23,63       | 21,46       | 19,23        | 15,47        | 13,47        |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 24,31       | 21,41       | 19,43        | 15,56        | 13,64        |
| <i>Escherichia coli</i>       | 25,31       | 23,40       | 20,84        | 16,93        | 13,86        |

Pada periode awal rekonstitusi hingga hari ke-14, cefixime masih menunjukkan aktivitas antibakteri yang relatif kuat dengan rentang zona hambat 19,23 mm hingga 25,31 mm. Berdasarkan standar stabilitas, *dry syrup* antibiotik umumnya memiliki *Beyond Use Date* (BUD) selama 7 hingga 14 hari setelah direkonstitusi dengan air. Data menunjukkan bahwa efektivitas antibakteri tetap terjaga dalam batas kategori sensitif hingga hari ke-7. Terjadi penurunan luas zona hambat yang sangat drastis setelah melewati batas *Beyond Use Date* 14 hari. Pada hari ke-21 dan ke-28, zona hambat menurun hingga mencapai rata-rata terendah 13,47 mm pada *S. aureus*. Penurunan ini secara statistik berbeda nyata dengan zona hambat pada hari ke-0.

Penurunan aktivitas setelah rekonstitusi disebabkan oleh proses hidrolisis cincin beta-laktam pada struktur cefixime akibat paparan air dalam sediaan sirup. Setelah melewati masa BUD, laju degradasi kimiawi meningkat sehingga konsentrasi zat aktif yang tersisa tidak lagi mampu menghambat pertumbuhan bakteri secara optimal (Patel et al., 2025). Interaksi signifikan antara merek obat dan waktu pengamatan ( $p < 0,05$ ) menunjukkan bahwa setiap merek memiliki tingkat stabilitas yang berbeda, sehingga laju penurunan aktivitas antibakteri selama penyimpanan tidak sama

### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, terdapat perbedaan aktivitas antibakteri yang signifikan antar merek cefixime *dry syrup* dan waktu setelah rekonstitusi ( $p < 0,05$ ). Aktivitas antibakteri menurun seiring bertambahnya waktu penyimpanan, sehingga penggunaan sediaan sesuai BUD penting untuk mempertahankan efektivitas terapi.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan jurnal ini dengan baik. Jurnal penelitian ini disusun dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan akademik untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penyelesaian jurnal ini tidak terlepas dari dukungan, bimbingan, serta bantuan berbagai pihak selama proses perkuliahan berlangsung. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyelesaian karya ilmiah ini.

### DAFTAR PUSTAKA

- Adawiyah, S. R., Damayanti, A., & Yusan, L. Y. 2025. Profil dan Ketepatan Terapi Antibiotika pada Pediatri dengan Penyakit Infeksi Saluran Pernapasan di Praktek Dokter Anak Pamekasan. *Jurnal Attamru*.
- Alifiar, I., Karunia, G., Suhendy, H., & Pebiansyah, A. 2024. Pengaruh Waktu Rekonstitusi Sediaan Dry Syrup Amoksisilin terhadap Aktivitas Antibakteri pada *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Prosiding Perjuangan Nature Pharmaceutical Conference*, Vol. 1 No. 1.
- Astuti, A. D. 2024. *Beyond Use Date Berdasarkan Sediaan Obat*. Artikel. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibnsouda, S. K. 2016. Methods for In Vitro Evaluating Antimicrobial Activity: A Review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, Vol. 6 No. 2, hlm. 71–79.
- Basavaraju, M., & Gunashree, B. S. 2022. *Escherichia coli: An Overview of Main Characteristics*. Buku. IntechOpen.
- Basavaraju, M., & Gunashree, B. S. 2023. *Escherichia coli: An Overview of Main Characteristics*. Dalam *Escherichia coli: Old and New Insights*. London: IntechOpen.
- CLSI. 2020. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- CLSI. 2023. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Edisi ke-33*. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute.

- Hanindy, M. H., & Rachman, B. E. 2024. The Role of Antibiotics in the Treatment of Bacterial Infections: A Literature Review. *Magna Scientia Advanced Research and Reviews*, Vol. 12 No. 2, hlm. 410–413.
- Harahap, N. I. 2019. Penggunaan Antibiotik pada Penyakit Infeksi Saluran Kemih di RSU Datu Beru Takongon. *Jurnal Online*, Vol. 2 No. 2.
- Himedia Laboratories. 2023. Nutrient Agar. Mumbai: HiMedia Laboratories.
- Kalanuria, A. A., Zai, W., & Mirski, M. 2014. Pneumonia Terkait Ventilator di ICU. Artikel Ilmiah.
- Kale, A. 2025. Mueller-Hinton Agar: Principle, Composition, Preparation, and Uses. Artikel. *Microbe Notes*.
- Kamalpersad, K., Luna, G., Sunderland, B., & Czarniak, P. 2024. An Evaluation of Amoxicillin/Clavulanate Stability in Aqueous Systems, Including Its Suitability for Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT). *Drug Design, Development and Therapy*, Vol. 18, hlm. 4291–4301.
- Kolape, J., Mahesh, P. P., Sultana, H., & Neelakanta, G. 2025. McFarland Standards-Based Spectrophotometry Method for Calculating Approximate Multiplicity of Infection for an Obligate Intracellular Bacterium *Anaplasma phagocytophilum*. *Microorganisms*, Vol. 13 No. 3.
- Kurniawan, Pramiastuti, O., Herlina, N., Setiani, L. A., Rokhmah, N. N., Veryanti, P. R., Ismyama, D. F., Mayefis, D., Anggarawati, T., & Daryaswanti, P. I. 2024. Buku Ajar Farmakologi. Jakarta: PT Sonpedia Publishing Indonesia.
- Liang, S., Bao, C., Yang, Z., dkk. 2023. SARS-CoV-2 Spike Protein Induces IL-18-Mediated Cardiopulmonary Inflammation via Reduced Mitophagy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, Vol. 8 No. 1.
- Marliana, N., Kurniati, I., Patria, C., Dermawan, A., & Mulia, Y. S. 2022. Uji Kepekaan Antibiotika *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* pada Media Tahu Pengganti Mueller Hinton Agar. *Jurnal Riset Kesehatan Poltekkes Depkes Bandung*, Vol. 14 No. 2, hlm. 319–324.
- Nindi, A., Maria, R. A., dkk. 2021. Evaluasi Penerapan Beyond Use Date pada Obat Racikan Anak di Klinik K2IA Rumah Sakit Cahya Kawaluyan Padalarang. *Jurnal Kesehatan*, Vol. 9 No. 2.
- Patel, A., Raikar, L., Gandhi, J., & Prakash, H. 2025. Degradation of Cefixime Antibiotic by Continuous Flow Ultraviolet-C Persulfate Based Advanced Oxidation Process. *Chemical Engineering Journal*, Vol. 512.
- Perks, S. J., Lanskey, C., Robinson, N., Pain, T., & Franklin, R. 2020. Systematic Review of Stability Data Pertaining to Selected Antibiotics Used for Extended Infusions in Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT). *European Journal of Hospital Pharmacy*, Vol. 27 No. 2, hlm. 65–72.
- Rohmanna, R. A., & Sukmawati, A. 2021. Pemantauan Stabilitas Sefiksim pada Sediaan Racikan Pulveres Berdasarkan Ketentuan Beyond Use Date. Artikel Ilmiah.
- Sari, M. M., Idrus, M., & Trisnaputri, D. R. 2025. Uji Sensitivitas Antibiotika Cefixime dan Levofloxacin terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Penyebab ISPA. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, Vol. 4 No. 2, hlm. 133–141.
- Selifiana, N., Irwanti, D., & Lisni, I. 2023. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Infeksi Saluran Kemih di Salah Satu Rumah Sakit Kota Bandung. *Jurnal Ners*.
- Simanjuntak, A. H., Simanjuntak, H., Maimunah, S., & Situmorang, T. S. 2022. Diameter Zona Hambat Antibiotik Amoxicillin dan Tetracycline terhadap *Escherichia coli*. *Jurnal Ilmiah*, Vol. 5.
- Siregar, T. 2026. Analysis of Normality Test and Homogeneity Test in Quantitative Research. *Journal of Inequalities and Mathematical Analysis*, Vol. 1, hlm. 1–38.
- Suharyani, I., Nurcholisah, N., Rahmasari, Y., & Salsabila, D. 2022. Review: Modifikasi Struktur Amoksisilin dan Uji Aktivitasnya Sebagai Antibakteri Secara In Vitro. *Jurnal Farmasi Muhammadiyah Cirebon*, Vol. 7 No. 2.



- Tomczak, S., Gostyńska, A., Nadolna, M., Reisner, K., Orlando, M., Jelińska, A., & Stawny, M. 2021. Stability and Compatibility Aspects of Drugs: The Case of Selected Cephalosporins. *Antibiotics*, Vol. 10 No. 5.
- Wafa, A., Teerzai, Z., Haleem, M., & Rahmani, N. 2025. Evaluation of the Physical Parameters of Cefixime Suspension (Imported and Locally Produced) in Kabul City. *European Journal of Innovative Studies and Sustainability*, Vol. 1, hlm. 102–110.