

TESIS

**PERBEDAAN DAYA BUNUH CEFOTAXIME
TERHADAP *Escherichia coli* DALAM FASE
PLANKTONIK DIBANDINGKAN *Escherichia coli*
DALAM FASE *SESSILE***



DIANI DWI INDRASARI

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PERBEDAAN DAYA BUNUH CEFOTAXIME
TERHADAP *Escherichia coli* DALAM FASE
PLANKTONIK DIBANDINGKAN *Escherichia coli*
DALAM FASE *SESSILE***

DIANI DWI INDRASARI

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PERBEDAAN DAYA BUNUH CEFOTAXIME
TERHADAP *Escherichia coli* DALAM FASE
PLANKTONIK DIBANDINGKAN *Escherichia coli*
DALAM FASE *SESSILE***

Untuk Memperoleh Gelar Magister Kedokteran Klinik pada Program
Studi Magister Ilmu Kedokteran Klinik Universitas Airlangga

Oleh:

DIANI DWI INDRASARI

NIM 012015653138

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK

JENJANG MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Diani Dwi Indrasari, dr

NIM : 011818226301

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik

Jenjang : Magister

Menyatakan bahwa semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar dan saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan tesis saya yang berjudul:

“PERBEDAAN DAYA BUNUH CEFOTAXIME TERHADAP *Escherichia coli* DALAM FASE PLANKTONIK DIBANDINGKAN *Escherichia coli* DALAM FASE *SESSILE*”

Apabila suatu saat nanti saya terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan. Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yang menyatakan,



Diani Dwi Indrasari, dr
NIM 011818226301

LEMBAR PERSETUJUAN

PENELITIAN TESIS INI TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 12 JANUARI 2022

OLEH:

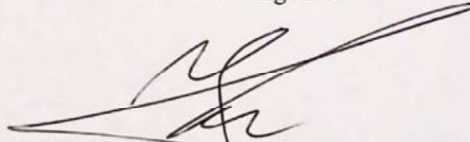
Pembimbing Utama



Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS. SpMK(K)

NIP. 19510707 197903 1 003

Pembimbing Kedua :



Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M.Kes., Sp.MK (K)

NIP. 19640904 199203 1 004

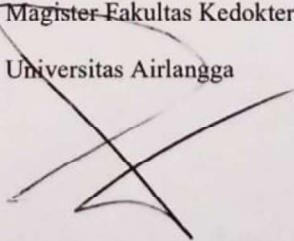
Mengetahui

Koordinator Program Studi Magister

Ilmu Kedokteran Klinik

Jenjang Magister Fakultas Kedokteran

Universitas Airlangga



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K)

NIP. 19650227 199003 1 010

HALAMAN PENGESAHAN

Penelitian TESIS ini diajukan oleh:

Nama : dr. Diani Dwi Indrasari

NIM : 012015653138

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Mikrobiologi Klinik

Judul : Perbedaan Daya Bunuh Cefotaxime Terhadap *Escherichia coli*
dalam Fase Planktonik Dibandingkan *Escherichia coli* dalam Fase
Sessile

Penelitian Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Pada Tanggal 12 Januari 2022

Panitia Penguji Usulan Tesis:

1. Pembimbing Utama : Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K)
2. Pembimbing Kedua ; Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M.Kes., Sp.MK (K)
3. Penguji : Atika, S.Si., M.Si
4. Penguji : Prof. Dr. Eddy Bagus W., dr, MS,SpMK (K)
5. Penguji : Lindawati Alimsardjono, dr, MKes, SpMK (K)

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah robbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah Subhanahuwata'ala atas segala limpahan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan Tesis berjudul **“Perbedaan Daya Bunuh Cefotaxime Terhadap *Escherichia coli* dalam Fase Planktonik Dibandingkan *Escherichia coli* dalam Fase Sessile”**. Tesis ini disusun untuk memperoleh gelar Magister Ilmu Kedokteran Klinik dari Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Penulis sampaikan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Kuntaman, dr.,MS., Sp.MK (K) selaku pembimbing pertama, yang senantiasa memberi masukan, bimbingan, nasihat, dan motivasi dalam proses penyelesaian Tesis ini serta selama menempuh pendidikan sebagai PPDS Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK(K), selaku penguji, yang senantiasa memberi masukan, bimbingan, nasihat, dan motivasi dalam proses penyelesaian Tesis ini serta selama menempuh pendidikan sebagai PPDS Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
3. Dr. Eko Budi Koendhori , dr., M.Kes., Sp.MK(K), selaku pembimbing kedua, penguji dan sekaligus Ketua Departemen Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas semua saran dan bimbingan dalam penyusunan tesis ini.
4. Lindawati Alimsardjono, dr., M.Kes., Sp.MK(K), selaku Dosen Wali sekaligus penguji yang selalu memberikan pendampingan, nasihat, arahan, dan motivasi

kepada penulis selama menempuh pendidikan sebagai PPDS Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

5. Atika, S.Si, M.Si., sebagai pembimbing statistik dan juga penguji yang telah banyak memberikan masukan terkait analisis statistik dalam penyusunan Tesis ini kepada penulis.

Terimakasih yang sebesar-besarnya juga penulis sampaikan kepada yang terhormat:

1. Rektor Universitas Airlangga Surabaya, Prof. Dr. Mohammad Nasih, MT., SE., Ak., CMA., atas kesempatan dan kelancaran administrasi yang diberikan kepada penulis untuk menempuh dan menyelesaikan pendidikan PPDS Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof., Dr., Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), yang memberikan kesempatan dan fasilitas belajar kepada penulis dalam menempuh dan menyelesaikan pendidikan sebagai PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
3. Koordinator Program Studi Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof., Dr., Ni Made Mertaniasih, dr., MS., Sp.MK(K), yang telah memberikan kesempatan untuk belajar, serta senantiasa memberi arahan dan masukan dalam proses pembelajaran penulis sebagai PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
4. Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Dr. Joni Wahyuhadi dr., Sp.BS(K dan segenap jajaran yang menyediakan sarana, prasarana, dan izin untuk ikut serta dalam pembelajaran di unit Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

5. Segenap dosen dan staf pengajar PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas semua kesempatan belajar, bimbingan, dan arahan yang diberikan kepada penulis selama menempuh pendidikan.
6. Seluruh analis dan tenaga administrasi di Unit Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah banyak membantu penulis dalam setiap proses pendidikan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Terimakasih yang tak terhingga juga penulis sampaikan kepada:

1. Ibu Wiwik Sulastri, BA dan Bapak Drs. Supiyat, M.Si, kedua orang tua terkasih, untuk setiap doa, semangat, dukungan baik moril maupun materiil, dan kasih sayang yang beliau berikan kepada penulis.
2. Ibu Jumini dan Bapak Suprpto yang memberikan restu dan doa bagi penulis untuk dapat menempuh dan menyelesaikan pendidikan dengan baik.
3. Kurnia Imanawanto, dr., M.Ked.Klin., Sp.KFR, suami tercinta yang selalu mendoakan, memberikan semangat dan dukungan baik secara fisik maupun mental, moril dan materiil selama menempuh pendidikan.
4. Halimah Sherly Dianova dan Kirana Wulandari, ananda tersayang yang telah dengan sabar dan kuat, menunggu dan menguatkan selama menempuh pendidikan.
5. Sahabat dan sejawat selama menempuh pendidikan, Pristiawan Navy E. dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, Daniel Edbert dr., M.Ked.Klin., Sp.MK., dr. Dicky Bagus W, dr. Andritta Febriana, dr. Rizky Hurriah, dr. Metta Octora dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, dr. Lyndia Effendi, dr. Resti Enggar P, untuk setiap kata

semangat, dukungan, penghiburan, dan doa yang selalu dipanjatkan untuk kebaikan dan kelancaran semua tahapan yang kita selesaikan bersama.

6. Teman-teman sejawat PPDS Mikrobiologi Klinik baik kakak tingkat maupun adik tingkat atas semua dukungan dan pembelajaran yang kita lakukan bersama selama menempuh pendidikan.

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu atas bantuannya pada proses penelitian hingga selesai. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan. Akhir kata, penulis sampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya apabila terdapat kesalahan dalam penulisan Tesis ini.

Surabaya, 12 Januari 2022

Penulis

RINGKASAN

Perbedaan Daya Bunuh Cefotaxime Terhadap *Escherichia coli* dalam Fase Planktonik Dibandingkan *Escherichia coli* dalam Fase *Sessile*

Terbentuknya biofilm menyebabkan terjadinya infeksi kronis yang sulit diobati, sebab terjadi resistensi mikroorganisme dalam biofilm, serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien serta meningkatkan beban finansial rumah sakit.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa secara *in vitro* daya bunuh cefotaxime terhadap *Escherichia coli* planktonik dibandingkan dengan daya bunuh cefotaxime *Escherichia coli* dalam biofilm. Bakteri *Escherichia coli* yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari isolat klinis yang tersimpan di Laboratorium Mikrobiologi RSUD Dr Sutomo Surabaya.

Pengumpulan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan penentuan nilai MIC dan MBC dengan metode *broth macrodilution*, dan dilakukan penentuan nilai MBIC dan MBEC dengan metode *plate count*. Hasil yang didapatkan dianalisa secara statistik menggunakan SPSS 23.0.

Hasil penelitian menunjukkan 3 isolat dengan nilai MIC 0,0625 sampai kurang dari 0,125 µg/ml, 7 isolat dengan MIC 0,125 sampai kurang dari 0,25 µg/ml, 6 isolat dengan MIC 0,25 sampai dengan kurang dari 0,5 µg/ml, 3 isolat dengan MIC 0,5 sampai dengan kurang dari 1 µg/ml, dan 1 isolat dengan MIC 1 sampai dengan kurang dari 2 µg/ml. Nilai MBC yang didapatkan adalah 0,125 sampai dengan kurang dari 0,25 µg/ml sebanyak 3 isolat, MBC 0,25 sampai dengan kurang

dari 0,5 µg/ml sebanyak 7 isolat, MBC 0,5 sampai dengan kurang dari 1µg/ml sebanyak 3 isolat, MBC 1 sampai dengan kurang dari 2 µg/ml sebanyak 5 isolat, dan MBC 2 sampai dengan kurang dari 4 µg/ml sebanyak 1 isolat. Hasil MBIC yang didapatkan adalah 4 sampai dengan kurang dari 8 µg/ml sebanyak 2 isolat, 8 sampai dengan kurang dari 16 µg/ml sebanyak 5 isolat, 16 sampai dengan kurang dari 32 µg/ml sebanyak 1 isolat, 32 sampai dengan kurang dari 64 µg/ml sebanyak 2 isolat, 64 sampai dengan 128 µg/ml sebanyak 3 isolat, dan lebih dari 128 µg/ml sebanyak 6 isolat. MBEC dengan nilai 16 sampai dengan kurang dari 32 µg/ml sebanyak 1 isolat, MBEC 32 sampai dengan kurang dari 64 µg/ml sebanyak 1 isolat, MBEC antara 64 sampai dengan 128 µg/ml sebanyak 3 isolat dan MBEC lebih dari 128 µg/ml sebanyak 14 isolat.

Daya bunuh cefotaxime terhadap *E.coli* dalam biofilm lebih rendah dibandingkan *E. coli* planktonik. Untuk menginhibisi *E. coli* dalam biofilm dibutuhkan konsentrasi cefotaxime minimal 5 kali peningkatan *two fold dilution* dari MIC, dengan rata-rata peningkatan *two fold dilution* dari MIC sebanyak 7-8 kali. Sedangkan untuk mengeradikasi *E. coli* dalam biofilm dibutuhkan konsentrasi cefotaxime minimal 5 kali peningkatan *two fold dilution* dari MBC, dengan rata-rata peningkatan *two fold dilution* 8-9 kali dari nilai MBC.

SUMMARY

Differences in the Killing Power of Cefotaxime Against Planktonic *Escherichia coli* Compared to *Escherichia coli* in Sessile Phase

The formation of biofilms causes chronic infections that are difficult to treat, due to resistance of microorganisms in the biofilm, and increases patient morbidity and mortality and increases the financial burden on hospitals.

This study aimed to analyze in vitro the killing power of cefotaxime against planktonic *Escherichia coli* compared to the killing power of cefotaxime *Escherichia coli* in biofilms. *Escherichia coli* bacteria used in this study came from clinical isolates stored in the Microbiology Laboratory of Dr Sutomo Hospital Surabaya.

The sample was collected using the consecutive sampling method. Samples that met the inclusion criteria were determined by the MIC and MBC values using the broth macrodilution method, and the MBIC and MBEC values were determined using the plate count method. The results obtained were analyzed statistically using SPSS 23.0.

The results showed 3 isolates with MIC values of 0.0625 to less than 0.125 µg/ml, 6 isolates with MIC 0.125 to less than 0.25 µg/ml, 7 isolates with MIC 0.25 to less than 0.5 µg/ml, 3 isolates with MIC 0.5 to less than 1 µg/ml, and 1 isolate with MIC 1 to less than 2 µg/ml. The MBC values obtained were 0.125 to less than 0.25 µg/ml for 3 isolates, MBC 0.25 to less than 0.5 µg/ml were 7 isolates, MBC 0.5 to less than 1 µg/ml were 3 isolates, 5 isolates MBC 1 to less than 2 µg/ml, and

1 isolate MBC 2 to less than 4 µg/ml. The MBIC results obtained were 4 to less than 8 µg/ml 2 isolates, 8 to less than 16 µg/ml 5 isolates, 16 to less than 32 µg/ml 1 isolate, 32 to less than 64 µg/ml 2 isolates, 64 to 128 µg/ml 3 isolates, and more than 128 µg/ml 6 isolates. MBEC with a value of 16 to less than 32 µg/ml was 1 isolate, MBEC 32 to less than 64 µg/ml was 1 isolate, MBEC between 64 to 128 µg/ml was 3 isolates and MBEC was more than 128 µg/ml as many as 14 isolates.

The killing power of cefotaxime against *E.coli* in biofilm was lower than that of planktonic *E. coli*. Inhibition of *E. coli* in biofilms requires a concentration of cefotaxime at least increase 5 times two-fold dilution in MIC, with an average increase two-fold dilution in MIC of 7-8 times. Meanwhile, to eradicate *E. coli* in biofilms, cefotaxime concentration of at least 5 times is required to increase the two-fold dilution of MBC, with an average increase of two-fold dilution of 8-9 times the value of MBC.

Perbedaan Daya Bunuh Cefotaxime Terhadap *Escherichia coli* dalam Fase Planktonik Dibandingkan *Escherichia coli* dalam Fase Sessile

Diani Dwi Indrasari, Kuntaman, Eko Budi Koendhori

ABSTRAK

Latar Belakang: Terbentuknya biofilm menyebabkan terjadinya infeksi kronis yang sulit diobati sebab terjadi resistensi mikroorganisme dalam biofilm, serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien dan beban finansial rumah sakit.

Obyektif: Menganalisa secara in vitro daya bunuh cefotaxime terhadap *Escherichia coli* planktonik dibandingkan dengan *Escherichia coli* dalam biofilm yang berasal dari isolat klinis tersimpan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD Dr Sutomo Surabaya.

Metode: Desain penelitian yang digunakan adalah pre dan post studi. Pengumpulan sampel dengan metode *consecutive sampling*. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan penentuan nilai MIC dan MBC dengan metode *broth macrodilution*, dan dilakukan juga penentuan nilai MBIC dan MBEC dengan metode *plate count*. Hasil yang didapatkan dianalisa secara statistik menggunakan SPSS 23.0.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan terdapat 3 isolat dengan nilai MIC 0,0625 sampai kurang dari 0,125 µg/ml, 7 isolat dengan MIC 0,125 sampai kurang dari 0,25 µg/ml, 6 isolat dengan MIC 0,25 sampai kurang dari 0,5 µg/ml, 3 isolat dengan MIC 0,5 sampai kurang dari 1 µg/ml, dan 1 isolat dengan MIC 1 sampai kurang

dari 2 µg/ml. Nilai MBC yang didapatkan adalah 0,125 sampai kurang dari 0,25 µg/ml sebanyak 3 isolat, MBC 0,25 sampai kurang dari 0,5 µg/ml sebanyak 7 isolat, MBC 0,5 sampai kurang dari 1 µg/ml sebanyak 3 isolat, MBC 1 sampai kurang dari 2 µg/ml sebanyak 5 isolat, dan MBC 2 sampai kurang dari 4 µg/ml sebanyak 1 isolat. Hasil MBIC yang didapatkan adalah 4 sampai kurang dari 8 µg/ml sebanyak 2 isolat, 8 sampai kurang dari 16 µg/ml sebanyak 5 isolat, 16 sampai kurang dari 32 µg/ml sebanyak 1 isolat, 32 sampai kurang dari 64 µg/ml sebanyak 2 isolat, 64 sampai dengan 128 µg/ml sebanyak 3 isolat, dan lebih dari 128 µg/ml sebanyak 6 isolat. MBEC dengan nilai 16 sampai kurang dari 32 µg/ml sebanyak 1 isolat, MBEC 32 sampai kurang dari 64 µg/ml sebanyak 1 isolat, MBEC antara 64 sampai dengan 128 µg/ml sebanyak 3 isolat dan MBEC lebih dari 128 µg/ml sebanyak 14 isolat.

Kesimpulan: Daya bunuh cefotaxime terhadap isolat *E.coli* dalam fase sessile lebih rendah dibandingkan pada isolat *E. coli* fase planktonik. Untuk menginhibisi *E. coli* dalam biofilm dibutuhkan konsentrasi cefotaxime minimal 5 kali peningkatan *two fold dilution* dari MIC, dengan rata-rata peningkatan *two fold dilution* dari MIC sebanyak 7-8 kali. Sedangkan untuk mengeradikasi *E. coli* dalam biofilm dibutuhkan konsentrasi cefotaxime minimal 5 kali peningkatan *two fold dilution* dari MBC, dengan rata-rata peningkatan *two fold dilution* 8-9 kali dari nilai MBC.

Kata Kunci: biofilm, *E. coli*, sessile, planktonik, cefotaxime, MIC, MBC, MBIC, MBEC, *plate count*, *test tube*

**Differences in the Killing Power of Cefotaxime Against Planktonic
Escherichia coli Compared to *Escherichia coli* in Sessile Phase**

Diani Dwi Indrasari, Kuntaman, Eko Budi Koendhori

ABSTRACT

Background: The formation of biofilms causes chronic infections that are difficult to treat, due to resistance of microorganisms in the biofilm, and increases patient morbidity and mortality and increases the financial burden on hospitals.

Goal: To analyze in vitro the killing power of cefotaxime against planktonic *Escherichia coli* compared to the killing power of cefotaxime *Escherichia coli* in biofilms. The *Escherichia coli* bacteria used in this study came from clinical isolates stored in the Microbiology Laboratory of Dr Sutomo Hospital Surabaya.

Method: The research design used is pre and post study. Collecting samples with consecutive sampling method. Samples that met the inclusion criteria were determined by the MIC and MBC values using the broth macrodilution method, and the MBIC and MBEC values were determined using the plate count method. The results obtained were analyzed statistically using SPSS 23.0.

Results: The results showed 3 isolates with MIC values of 0.0625 to less than 0.125 µg/ml, 6 isolates with MIC 0.125 to less than 0.25 µg/ml, 7 isolates with MIC 0.25 to less than 0.5 µg/ml, 3 isolates with MIC 0.5 to less than 1 µg/ml, and 1 isolate with MIC 1 to less than 2 µg/ml. The MBC values obtained were 0.125 to less than 0.25 µg/ml for 3 isolates, MBC 0.25 to less than 0.5 µg/ml were 7 isolates, MBC

0.5 to less than 1 µg/ml were 3 isolates, 5 isolates MBC 1 to less than 2 µg/ml, and 1 isolate MBC 2 to less than 4 µg/ml. The MBIC results obtained were 4 to less than 8 µg/ml 2 isolates, 8 to less than 16 µg/ml 5 isolates, 16 to less than 32 µg/ml 1 isolate, 32 to less than 64 µg/ml 2 isolates, 64 to 128 µg/ml 3 isolates, and more than 128 µg/ml 6 isolates. MBEC with a value of 16 to less than 32 µg/ml was 1 isolate, MBEC 32 to less than 64 µg/ml was 1 isolate, MBEC between 64 to 128 µg/ml was 3 isolates and MBEC was more than 128 µg/ml as many as 14 isolates.

Conclusion: The killing power of cefotaxime against isolates of *E.coli* in the sessile phase was lower than that of isolates of *E. coli* in the planktonic phase. Inhibition of *E. coli* in biofilms requires a concentration of cefotaxime at least increase 5 times with a two-fold dilution compared to MIC, with an average increase 7-8 times two-fold dilution compare to MIC. Meanwhile, to eradicate *E. coli* in biofilms, required cefotaxime concentration of at least increase 5 times two-fold dilution of MBC, with an average increase 8-9 times two-fold dilution of the value of MBC.

Keywords: Biofilm, *E. coli*, sessile, planktonic, cefotaxime, MIC, MBC, MBIC, MBEC, plate count, test tube.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL DEPAN.....	i
HALAMAN SAMPUL DALAM.....	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
LEMBAR PERSETUJUAN.....	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
RINGKASAN	xi
ABSTRAK	xv
DAFTAR ISI.....	xix
DAFTAR GAMBAR.....	xxii
DAFTAR TABEL.....	xxiii
DAFTAR GRAFIK.....	xxiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxv
DAFTAR SINGKATAN	xxvi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan umum.....	5
1.3.2 Tujuan khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat untuk pelayanan.....	5
1.4.2 Manfaat untuk ilmu pengetahuan.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 <i>Escherichia coli</i> dan Biofilm.....	6
2.2 Berbagai Metode Untuk Mendeteksi Biofilm.....	12
2.2.1 Uji kuantitatif pada biofilm.....	12
2.2.1.1 Metode kuantifikasi direk.....	13
2.2.1.1.1 CFU Assay.....	13
2.2.1.1.2 Flow-based Cell Counting.....	15
2.2.1.1.3 Microscopy.....	17
2.2.1.2 Metode kuantifikasi indirek.....	21
2.2.1.2.1 Berat kering/dry mass.....	21
2.2.1.2.2 Total organic carbon.....	22
2.2.1.2.3 Crystal Violet Assay.....	23
2.2.1.2.4 Tetrazolium salt.....	25
2.2.2 Uji Kualitatif pada biofilm.....	26
2.2.2.1 Metode <i>Congo Red Agar</i>	27
2.2.2.2 Metode <i>Test Tube</i>	27
2.2.2.3 Metode <i>microtiter plate</i>	28
2.2.3 Deteksi gen yang berkaitan dengan biofilm menggunakan PCR.....	30
2.3 Uji Sensitivitas Antimikroba Terhadap Biofilm.....	30

	2.3.1 Closed system.....	33
	2.3.1.1 <i>Microtitre plate method</i> dan <i>calorimetric</i>	34
	2.3.1.2 Calgary Biofilm Device.....	35
	2.3.1.3 Metode <i>Plate counting</i>	35
	2.3.2 Flow Antibiofilm Assay.....	36
	2.3.2.1 Kadouri drip fed biofilm system.....	36
	2.3.2.2 Modified Robbin Device.....	37
	2.3.2.3 Capillary Electrochromatography.....	38
	2.3.2.4 Microcalorimetric assay.....	38
	2.3.2.5 FC279 flow cell system.....	39
	2.3.2.5 Biofilm biosensor.....	39
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....	41
	3.1 Kerangka Konseptual.....	41
	3.2 Penjelasan Kerangka Konsep.....	42
	3.3 Hipotesis.....	42
BAB 4	METODE.....	43
	4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	44
	4.2 Populasi, Besar Sampel dan Teknik pengambilan Sampel.....	44
	4.2.1 Kriteria Sampel.....	45
	4.3 Variabel Penelitian.....	45
	4.4 Definsi Operasional Variabel Penelitian	46
	4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	46
	4.6 Bahan dan Alat Penelitian.....	47
	4.7 Prosedur Pengumpulan Data.....	47
	4.8 Prosedur Kerja.....	48
	4.8.1 Pembuatan biofilm.....	48
	4.8.2 Penimbangan antimikroba.....	50
	4.8.3 Menentukan MIC dan MBC dengan metode <i>broth</i> <i>macrodilusi</i>	52
	4.8,4 Menentukan MBIC dan MBEC dengan metode <i>test</i> <i>tube</i> dan <i>plate counting</i>	55
	4.9 Alur Kerja.....	60
	4.10 Analisa Data.....	61
BAB 5	HASIL PENELITIAN.....	62
	5.1 Data Penelitian.....	62
	5.1.1 Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin dan usia.....	62
	5.1.2 Hasil pengukuran MIC, MBC, MBIC dan MBEC.....	63
	5.1.3 Perbandingan MIC dengan MBIC, MBC dengan MBEC dalam <i>two fold dilution</i>	67
	5.2 Analisis Data.....	68
BAB 6	PEMBAHASAN.....	73
BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN.....	83
	7.1 Kesimpulan.....	83
	7.2 Saran.....	84
DAFTAR PUSTAKA.....		88

LAMPIRAN 1 Surat Keterangan Laik Etik.....	91
LAMPIRAN 2 Analisis Statistik.....	92
LAMPIRAN 3 Dokumentasi.....	97
LAMPIRAN 4 Hitung Koloni.....	100

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Tahapan Pembentukan Biofilm pada Suatu Permukaan..	8
Gambar 2.2	Alat Coloni Counter.....	15
Gambar 2.3	Mesin Coulter Counting dan Prinsip Kerjanya.....	16
Gambar 2.4	Flow Cytometry.....	17
Gambar 2.5	Petroff-Hausser Chamber Slide.....	19
Gambar 2.6	Confocal Laser Microscopy.....	20
Gambar 2.7	Crystal Violet Assay.....	24
Gambar 2.8	Crystal Violet Assay pada CDC Reactor.....	24
Gambar 2.9	Medium Congo Red Agar.....	27
Gambar 2.10	Test Tube.....	28
Gambar 2.11	MtP Assay.....	29
Gambar 2.12	Kadouri Biofilm System.....	37
Gambar 2.13	Modified Robbin Device.....	37
Gambar 2.14	FC270 Flow Cell System.....	39
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual.....	41
Gambar 4.1	Prosedur Kerja Pembentukan Biofilm.....	50
Gambar 4.2	Prosedur Kerja Pembuatan Suspensi <i>E.coli</i> untuk Uji Kepekaan Metode Macrodilusi.....	53
Gambar 4.3	Prosedur Penentuan Nilai MBIC dan MBEC.....	59
Gambar 4.4	Skema Alur Penelitian.....	60

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Gen-gen <i>Escherichia coli</i> yang Berperan dalam Pembentukan Biofilm.....	8
Tabel 2.2	Tetrazolium Salt Yang sering Digunakan Untuk Mempelajari Biofilm.....	26
Tabel 4.1	Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	46
Tabel 4.2	Daftar Bahan Habis Pakai dan Reagen yang Digunakan dalam Penelitian.....	47
Tabel 5.1	Distribusi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia.....	62
Tabel 5.2	Perbandingan Kadar Hambat Minimal dan Kadar Bunuh Minimal cefotaxime terhadap <i>E. coli</i> Fase Planktonik dan <i>E. coli</i> dalam Biofilm.....	63
Tabel 5.3	Distribusi Frekuensi MIC dan MBC.....	64
Tabel 5.4	Distribusi Frekuensi MBIC dan MBEC.....	65
Tabel 5.5	Peningkatan <i>two fold dilution</i> dari MIC ke MBIC, dan dari MBC ke MBEC.....	67
Tabel 5.6	Hasil uji korelasi spearman antara MIC dan MBIC, serta MBC dan MBEC.....	69
Tabel 5.7	Hasil uji korelasi spearman antara MIC dengan peningkatan <i>two fold dilution</i> MIC ke MBIC dan antara MBC dengan peningkatan <i>two fold dilution</i> MBC ke MBEC.	71

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1	Distribusi Frekuensi Nilai MIC dan MBC.....	65
Grafik 5.2	Distribusi Frekuensi Nilai MBIC dan MBEC.....	66
Grafik 5.3	Distribusi Frekuensi Peningkatan <i>two fold dilution</i> dari MIC ke MBIC dan dari MBC ke MBEC.....	68
Grafik 5.4	Korelasi antara Nilai MIC dengan MBIC.....	70
Grafik 5.5	Korelasi antara Nilai MBC dengan MBEC.....	70
Grafik 5.6	Korelasi antara MIC dengan peningkatan <i>two fold dilution</i> MIC ke MBIC.....	72
Grafik 5.7	Korelasi antara MBC dengan peningkatan <i>two fold dilution</i> MBC ke MBEC.....	72

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Surat Keterangan Laik Etik.....	87
Lampiran 2	Analisis Statistik.....	88
Lampiran 3	Dokumentasi.....	95
Lampiran 4	Hitung Koloni.....	100

Daftar Singkatan

BAI	: <i>Biofilm Associated Infection</i>
BBC	: <i>Biofilm Bactericidal Concentration</i>
BHI	: <i>Brain Heart Infusion</i>
CAUTI	: <i>Catheter Associated Urinary Tract Infections</i>
CEC	: <i>Capillary Electrochromatography</i>
CFU	: <i>Colony Forming Unit</i>
CLSI	: <i>Clinical Laboratory Standard Institute</i>
CLSM	: <i>Confocal Laser Scanning Microscopy</i>
CRA	: <i>Congo Red Agar</i>
CV	: <i>Crystal Violet</i>
EC	: <i>Elemental Carbon</i>
EPS	: <i>Extracellular Polymeric Substance</i>
EUCAST	: <i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
IC	: <i>Inorganic Carbon</i>
MBC	: <i>Minimal Bactericidal Concentration</i>
MBEC	: <i>Minimum Biofilm Eradication Concentration</i>
MBIC	: <i>Minimum Biofilm Inhibitory Concentration</i>
MDR	: <i>Modified Robbins Device</i>
MHB	: <i>Mueller Hinton Broth</i>
MIC	: <i>Minimal Inhibitory Concentration</i>
MtP	: <i>Microtitre Plate</i>
NIH	: <i>National Institutes of Health</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
TOC	: <i>Total Organic Carbon</i>
TSB	: <i>Tryptone Soya Broth</i>
TT	: <i>Test Tube</i>
UTI	: <i>Urinary Tract Infections</i>
UPEC	: <i>uropathogenic Escherichia coli</i>

SS : *stock solution*
WS : *working solution*