

TESIS

**PERBANDINGAN AKTIVITAS IN VITRO
FLUKONAZOL ITRAKONAZOL DAN VORIKONAZOL
TERHADAP *Candida albicans* DENGAN *TIME-KILL ASSAY***



AGUNG DEWI SEKAR LANGIT PARTHA

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

TESIS

**PERBANDINGAN AKTIVITAS IN VITRO
FLUKONAZOL ITRAKONAZOL DAN VORIKONAZOL
TERHADAP *Candida albicans* DENGAN *TIME-KILL ASSAY***



Agung Dewi Sekar Langit Partha
NIM. 012015653147

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

TESIS
PERBANDINGAN AKTIVITAS IN VITRO
FLUKONAZOL ITRAKONAZOL DAN VORIKONAZOL
TERHADAP *Candida albicans* DENGAN *TIME-KILL ASSAY*

Agung Dewi Sekar Langit Partha
NIM. 012015653147

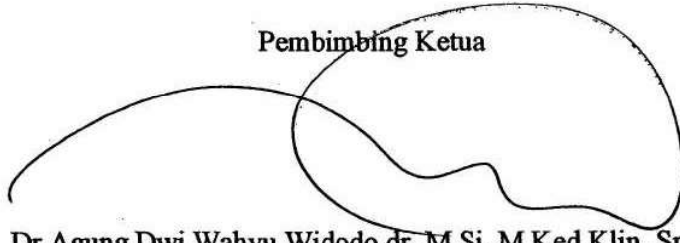
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTRAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022

LEMBAR PERSETUJUAN

TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 30 MARET 2022

Oleh:

Pembimbing Ketua



Dr. Agung Dwi Wahyu Widodo, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK

NIP. 19750407 200604 1 001

Pembimbing Kedua



Pepy Dwi Endraswari, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK

NIP. 19840204 200812 2 203

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik



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

NIP. 19650227 199003 1 010

HALAMAN PENGESAHAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini diajukan oleh :

Nama : Agung Dewi Sekar Langit Partha

NIM : 012015653147

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Judul : Perbandingan Aktivitas In Vitro Flukonazol, Itrakonazol, dan Vorikonazol terhadap *Candida albicans* dengan *Time-Kill Assay*

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Pada tanggal 18 April 2022

Ketua : Dr. Agung Dwi Wahyu Widodo, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK

Anggota : 1. Pepy Dwi Endraswari, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK

2. Lindawati Alimsardjono, dr., M.Kes., Sp.MK(K)

3. Dr. M. Vitanata Arfijanto, dr., Sp.PD., K-PTI., FINASIM

4. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes.

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Agung Dewi Sekar Langit Partha

NIM : 012015653147

Program Studi : Magister Ilmu Kedokteran Klinik

Judul Tesis : Perbandingan Aktivitas In Vitro Flukonazol, Itrakonazol, dan Vorikonazol terhadap *Candida albicans* dengan *Time-Kill Assay*

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (Plagiarism) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan di dalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 18 April 2022



Agung Dewi Sekar Langit Partha

NIM. 011918226301

KATA PENGANTAR

Jamur patogen dapat menyebabkan infeksi invasif, penyakit kronis maupun infeksi superfisial berulang. Infeksi invasif yang disebabkan oleh spesies *Candida* sering dikaitkan dengan tingginya angka mortalitas. *Candida* spp. umumnya merupakan flora normal pada kulit, mukosa, dan saluran cerna dan juga merupakan penyebab tersering infeksi jamur. Antijamur azol, terutama flukonazol, merupakan yang paling sering digunakan, tingginya penggunaan azol untuk terapi jangka panjang dan untuk profilaksis pada pasien berisiko tinggi, menimbulkan resistensi terhadap azol dan strain yang kurang sensitif. Selain itu penggunaan antijamur untuk kegiatan agrikultur memunculkan reservoir patogen resisten obat di lingkungan. Dengan adanya peningkatan resistensi maka diperlukan suatu evaluasi aktivitas antijamur azol terhadap *Candida albicans* khususnya untuk isolat yang berasal dari Rumah Sakit Dr Soetomo. Evaluasi aktivitas antijamur salah satunya dapat dilakukan dengan *Time-kill assay* yang akan memberi informasi mengenai kecepatan, aktivitas antijamur, serta karakteristik farmakodinamis.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Universitas Airlangga Surabaya. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pemilihan terapi antijamur yang tepat. Peneliti telah berupaya membuat tesis ini dengan baik, namun masih banyak terdapat kekurangan, maka peneliti menerima saran dan kritikan yang bersifat konstruktif untuk dapat memperbaiki kekurangan tersebut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Perbandingan Aktivitas In Vitro Flukonazol, Itrakonazol, dan Vorikonazol terhadap *Candida albicans* dengan Time-Kill Assay”**. Tesis ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan pendidikan Magister Kedokteran Klinik dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Dr. Dr. Agung Dwi Wahyu Widodo, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, memberikan perhatian, bimbingan dan arahan serta motivasi dalam setiap konsultasi dan selama penulis menempuh pendidikan Magister Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Pepy Dwi Endraswari, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, memberikan perhatian, bimbingan dan arahan serta motivasi dalam setiap konsultasi dan selama penulis menempuh pendidikan Magister Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
3. Lindawati Alimsardjono, dr., M.Kes., Sp.MK(K) selaku penguji yang dengan penuh kesabaran memberi bimbingan, masihat, arahan dan motivasi selama penulis menempuh pendidikan Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
4. Dr. M. Vitanata Arfijanto, dr., Sp.PD., K-PTI., FINASIM sebagai penguji tesis, yang telah memberikan bimbingan, arahan dan masukan dalam penyelesaian tesis ini.
5. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes.sebagai pembimbing tesis, yang telah memberikan saran arahan dan masukan dalam penyelesaian tesis ini.
6. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE, M.T., Ak., CMA selaku rektor Universitas Airlangga Surabaya, Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG (K) sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, dan Dr. Joni

Wahyuhadi, dr., Sp. BS (K) sebagai Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberi kesempatan dan fasilitas yang diperlukan dalam menyelesaikan tesis ini.

7. Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp. A (K) selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas kesempatan bagi penulis untuk mengikuti Pendidikan di Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Klinik Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga.
8. Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr., MS., Sp.MK (K), selaku Ketua Program Studi Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo, dan Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., M.S., Sp.MK (K), selaku Ketua Program Studi Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di jenjang magister bidang Mikrobiologi Klinik.
9. Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M. Kes., Sp. MK(K), sebagai Kepala Departemen/SMF Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Mikrobiologi Klinik serta atas bimbingan dan arahnya selama penulis mengikuti masa pendidikan.
10. Para dosen dan staf pengajar PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu, atas bimbingan dan ilmu pengetahuan yang diberikan kepada penulis selama menempuh pendidikan.
11. Suami penulis, I Dewa Gde Agung Mahendra. dan anak tercinta I Dewa Gede Agung Abirama, atas segala kasih sayang, perhatian, kesabaran, doa dan dukungannya.
12. Kedua orang tua tercinta, Bapak Partha Muliawan, Ibu Pastini Partha, beserta seluruh keluarga besar atas segala kasih sayang, perhatian, doa dan dukungannya.

13. Kepada dr. Andy Setiawan, dr. Tiar Sondang Uli Sihotang, dr. Eny Purwoningsih, dan dr. Erizka Rivani yang menjadi teman sejati saat susah dan senang, memberi semangat dan dorongan untuk menyelesaikan pendidikan bersama-sama. Serta kakak senior maupun rekan-rekan PPDS yang telah mendukung saat penyusunan tesis maupun selama menempuh pendidikan.
 14. Seluruh analis, kesekretariatan, dan karyawan karyawan Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo yang telah banyak membantu dan membimbing penulis dalam mengerjakan penelitian dan selama menempuh pendidikan.
 15. Kepada seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang tanpa bantuan mereka, penelitian ini tidak akan berjalan baik.
- Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Penulis berharap penelitian ini dapat bermanfaat untuk penelitian berikutnya. Penulis memohon maaf atas segala sikap dan tutur kata yang tidak berkenan selama menempuh pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik.

Surabaya, 18 April 2022

Penulis

Agung Dewi Sekar Langit Partha

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Agung Dewi Sekar Langit Partha

NIM : 012015653147

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Mikrobiologi Klinik

Departemen : Mikrobiologi Klinik

Fakultas : Kedokteran

Jenis karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul **Perbandingan Aktivitas In Vitro Flukonazol, Itrakonazol, dan Vorikonazol terhadap *Candida albicans* dengan Time-Kill Assay.**

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Surabaya

Pada 18 April 2022



Yang menyatakan

Agung Dewi Sekar Langit Partha, dr

RINGKASAN

**PERBANDINGAN AKTIVITAS IN VITRO FLUKONAZOL,
ITRAKONAZOL, DAN VORIKONAZOL TERHADAP *Candida albicans*
DENGAN *TIME-KILL ASSAY***

Agung Dewi Sekar Langit Partha

Seiring meningkatnya risiko infeksi jamur invasif yang dapat mengancam nyawa, kini terdapat keresahan mengenai efektivitas obat antijamur yang beredar disertai dengan rendahnya penemuan obat antijamur baru. Saat ini antijamur yang banyak digunakan terbatas pada tiga kelas yaitu azol, *echinocandin*, dan *polyene*. Antijamur azol, terutama flukonazol, merupakan yang paling sering digunakan karena memiliki efektivitas tinggi, toksisitasnya rendah, kapasitas imunomodulator, dan dapat digunakan secara oral. Tingginya penggunaan azol untuk terapi jangka panjang dan untuk profilaksis rentan menimbulkan resistensi. Selain itu penggunaan antijamur untuk kegiatan agrikultur memunculkan reservoir patogen resisten di lingkungan. Maka diperlukan suatu evaluasi aktivitas antijamur azol terhadap *Candida albicans* khususnya untuk isolat yang berasal dari Rumah Sakit Dr Soetomo.

Penelitian ini mengevaluasi aktivitas antijamur flukonazol, itraconazol, dan vorikonazol secara in vitro dengan *time-kill assay*. *Time-kill assay* memberikan penilaian yang dinamis mengenai interaksi antara antimikroba dengan mikroba yang diujikan. Aktivitas antijamur dapat dikategorikan menjadi fungisidal berdasarkan reduksi CFU per mililiter sebesar 99.9%, atau 3-log_{10} , bila tidak mencapai angka tersebut maka termasuk kategori fungistatis.

Pada penelitian ini setiap antijamur yang diujikan dibuat larutan dengan konsentrasi masing-masing 1x, 4x, dan 16x MIC. Larutan antijamur kemudian dicampur dengan larutan jamur *C. albicans*. Larutan uji tersebut kemudian diinkubasi, pada jam ke-0, 2, 4, 8, 12, 24, dan 48 larutan uji diinokulasi pada media SDA. Jumlah koloni yang tumbuh dihitung setelah media SDA diinkubasi selama 24 jam. Jumlah koloni yang tumbuh setiap jam pengamatan dimasukkan dalam grafik *time-kill curve* yang menampilkan jumlah koloni yang tumbuh dalam bentuk $\log_{10}$ pada sumbu y dan waktu pengamatan pada sumbu x.

Hasil *time-kill assay* menunjukkan bahwa flukonazol, itraconazol, dan vorikonazol bersifat fungistatik terhadap isolat *C. albicans*. Penghambatan maksimal bila dibandingkan dengan kontrol, terjadi pada ≥ 12 jam setelah paparan antijamur. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok antijamur dan kelompok kontrol, namun tidak ada perbedaan yang signifikan pada aktivitas ketiga antijamur tersebut. Hasil penelitian ini memberi pertimbangan bahwa antijamur azol masih dapat diandalkan untuk infeksi *C. albicans*, terutama flukonazol yang lebih mudah didapat.

SUMMARY

**COMPARISON OF IN VITRO ACTIVITY OF FLUCONAZOLE
ITRACONAZOLE AND VORICONAZOLE AGAINST *Candida albicans*
USING *TIME-KILL ASSAY***

Agung Dewi Sekar Langit Partha

With the increasing risk of invasive and life threatening fungal infections, there is now a great concern regarding the effectiveness of antifungal drug and lower discovery rate of antifungal drugs. Currently, antifungal are limited to three distinct chemical classes: azoles, echinocandins and polyenes. Azoles, especially fluconazole, represent the clinically most relevant subgroup, since most azoles show comparably high effectiveness, low toxicity, immunomodulatory capacity and the possibility of oral application. Their long-term therapeutic application and prophylactic use in high-risk patients, has propelled the acquisition of antifungal resistance against azoles and the rise of less susceptible strains. Agricultural application of antifungal also creating reservoir of resistant pathogen in environment. For that reason, an evaluation of antifungal activity is needed, particularly in Dr. Soetomo Hospital.

This study evaluate in vitro activity of fluconazole, itraconazole, and voriconazole using time-kill assay. Time-kill assay assess interaction between microbe and antimicrobe dynamically. Fungicidal activity determined by $\geq 99.9\%$ or 3--log_{10} -unit decrease in CFU/ml compared to starting inoculum, reduction less than that consider as fungistatic activity.

In this study, *Candida albicans* clinical and ATCC isolates and were used. Time-kill assay were performed with antifungal concentration 1x, 4x, and 16x MIC. Samples were withdrawn at 0, 2, 4, 8, 12, 24, and 48 hours then plated on sabouroud dextrose agar plates. After incubated for 24 hours, colony counts were determined. For each isolate and drug, plots of mean colony counts ($\log_{10}$ cfu/mL) versus time were constructed

The time-kill assay displayed that fluconazole, itraconazole, and voriconazole having fungistatic activity against *C. albicans*. Maximal inhibition of *C. albicans*, compared to starting inocula, was noticed at ≥ 12 hours after antifungal exposure. There are significant difference between antifungal and control group, but there are no significant difference in between the antifungal group. This result give consideration for azole therapy in *C. albicans* infection.

**PERBANDINGAN AKTIVITAS IN VITRO FLUKONAZOL
ITRAKONAZOL DAN VORIKONAZOL TERHADAP *Candida albicans*
DENGAN *TIME-KILL ASSAY***

Agung Dewi Sekar Langit Partha, Agung Dwi Wahyu Widodo, Pepy Dwi Endraswari

ABSTRAK

Latar Belakang: Meningkatnya risiko infeksi jamur invasif disertai dengan rendahnya penemuan obat antijamur baru dan kemunculan jamur resisten. Golongan azol, merupakan antijamur yang paling sering digunakan. Tingginya penggunaan azol untuk terapi jangka panjang dan untuk profilaksis rentan menimbulkan resistensi. Penggunaan antijamur untuk agrikultur memunculkan reservoir patogen resisten di lingkungan. Maka diperlukan suatu evaluasi aktivitas antijamur azol terhadap *Candida albicans* khususnya untuk isolat yang berasal dari Rumah Sakit Dr Soetomo.

Objektif: Untuk mengetahui pengaruh paparan antijamur flukonazol, itrakonazol, dan vorikonazol pada laju pertumbuhan *Candida albicans*.

Metode: Penelitian ini menggunakan isolat klinis tersimpan dan isolat ATCC *C. albicans*. Larutan antijamur dibuat dengan konsentrasi 1x, 4x, dan 16x MIC. Larutan antijamur kemudian dicampur dengan larutan jamur yang mengandung koloni kurang lebih sebesar $1-5 \times 10^5$. Larutan uji tersebut kemudian diinkubasi, pada jam ke-0, 2, 4, 8, 12, 24, dan 48 larutan uji diinokulasi pada media saboroud dextrose. Jumlah koloni yang tumbuh dihitung setelah diinkubasi selama 24 jam. Jumlah koloni yang tumbuh setiap jam pengamatan dimasukkan dalam grafik *time-kill curve*.

Hasil: Antijamur flukonazol, itrakonazol, dan vorikonazol menunjukkan aktivitas fungistatis terhadap isolat klinis dan ATCC *C. albicans*. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok antijamur, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan di antara kelompok antijamur.

Kesimpulan: Antijamur flukonazol, itrakonazol, dan vorikonazol menghambat pertumbuhan *C. albicans* secara setara. Penghambatan maksimal secara in vitro terjadi setelah 12 jam pemaparan antijamur.

Kata kunci: *Time-kill assay*, *Candida albicans*, antijamur azol

**COMPARISON OF IN VITRO ACTIVITY OF FLUCONAZOLE
ITRACONAZOLE AND VORICONAZOLE AGAINST *Candida albicans*
USING *TIME-KILL ASSAY***

Agung Dewi Sekar Langit Partha, Agung Dwi Wahyu Widodo, Pepy Dwi Endraswari

ABSTRACT

Background: The increasing risk of invasive and life threatening fungal infections, accompanied by the emerging of resistant fungi and lower discovery rate of antifungal drugs. Azoles are the most frequent use antifungal, their long-term therapeutic application and prophylactic use in high-risk patients, has propelled the acquisition of antifungal resistance against azoles and the rise of less susceptible strains. Agricultural application of antifungal also creating reservoir of resistant pathogen in environment. For that reason, an evaluation of antifungal activity is needed, particularly in Dr. Soetomo Hospital.

Objective: To evaluate the activity of fluconazole, itraconazole, and voriconazole against *Candida albicans*.

Methods: Clinical isolate and ATCC isolate of *C. albicans* were used for this study. Time-kill studies were performed with each antifungal concentration 1x, 4x, and 16x MIC. The antifungal suspension were mixed with fungal suspension with inoculum size $1-5 \times 10^5$. Samples were withdrawn at 0, 2, 4, 8, 12, 24, and 48 hours then plated on sabouroud dextrose agar plates. After incubated for 24 hours, colony counts were determined. For each isolate and drug, plots of mean colony counts ($\log_{10}$ cfu/mL) versus time were constructed

Results: Fluconazole, itraconazole, and voriconazole showed fungistatic activity against clinical isolate and ATCC isolate of *C. albicans* in all concentration tested. There were significant difference between antifungal and control group, but there are no significant difference in between the antifungal group.

Conclusions: *C. albicans* growth were inhibited by fluconazole, itraconazole, and voriconazole in a similar manner. Maximum inhibition in vitro were occur after 12 hours of antifungal exposure.

Keywords: Time-kill assay, *Candida albicans*, azole antifungal

DAFTAR ISI

Sampul Depan.....	i
Sampul Dalam.....	ii
Lembar Persetujuan.....	iii
Halaman Pengesahan.....	iv
Halaman Pernyataan Orisinalitas.....	v
Kata Pengantar.....	vi
Ucapan Terima Kasih.....	vii
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi.....	x
Ringkasan.....	xi
<i>Summary</i>	xii
Abstrak.....	xiii
<i>Abstract</i>	xiv
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xix
DAFTAR SINGKATAN.....	xx
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang.....	2
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan umum.....	4
1.3.2 Tujuan khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat praktis.....	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 6
2.1 Epidemiologi.....	6
2.2 Kandidiasis.....	7
2.3 Antijamur Azol.....	11
2.3.1 Flukonazol.....	13
2.3.2 Itrakonazol.....	14
2.3.3 Vorikonazol.....	16
2.4 Resistensi Antijamur Azol.....	17
2.5 <i>Time-kill assay</i> pada Kandida.....	19
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	 21
3.1 Kerangka Konseptual.....	21
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	22
3.3 Hipotesis Penelitian.....	22
 BAB 4 MATERI DAN METODE PENELITIAN	 23
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	23

4.1.1 Jenis penelitian.....	23
4.1.2 Rancangan penelitian.....	23
4.2 Populasi, Besar Sampel, Kriteria dan Teknik Pengambilan Sampel.....	24
4.2.1 Populasi penelitian.....	24
4.2.2 Sampel penelitian.....	24
4.2.3 Besar sampel penelitian.....	24
4.2.4 Kriteria sampel penelitian.....	25
4.2.5 Teknik sampling.....	25
4.3 Variabel Penelitian.....	25
4.3.1 Variabel penelitian.....	25
4.3.2 Definisi operasional.....	25
4.4 Bahan Penelitian.....	26
4.5 Instrumen Penelitian.....	26
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	27
4.7 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data.....	27
4.8 Alur Penelitian.....	27
4.9 Analisis Data.....	28
BAB 5 ANALISIS DAN HASIL PENELITIAN.....	29
5.1 Data Penelitian.....	29
5.2 Hasil dan Analisis.....	30
5.2.1 Flukonazol.....	30
5.2.2 Itrakonazol.....	32
5.2.3 Vorikonazol.....	34
5.2.4 Perbandingan Antijamur Flukonazol, Itrakonazol, dan Vorikonazol.....	35
BAB 6 PEMBAHASAN.....	39
6.1 <i>Time-Kill Curve</i> Flukonazol.....	39
6.2 <i>Time-Kill Curve</i> Itrakonazol.....	39
6.3 <i>Time-Kill Curve</i> Vorikonazol.....	40
6.4 Aktivitas Antijamur.....	40
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
7.1 Kesimpulan.....	43
7.2 Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....	45
LAMPIRAN.....	49

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Farmakologi antijamur triazol.....	17
Tabel 4.1	Definisi operasional.....	25
Tabel 5.1	Hasil TKA flukonazol terhadap isolat klinis <i>C. albicans</i>	30
Tabel 5.2	Hasil TKA flukonazol terhadap <i>C. albicans</i> ATCC 14053.....	31
Tabel 5.3	Hasil TKA itrakonazol terhadap isolat klinis <i>C. albicans</i>	32
Tabel 5.4	Hasil TKA itrakonazol terhadap <i>C. albicans</i> ATCC 14053.....	33
Tabel 5.5	Hasil TKA vorikonazol terhadap isolat klinis <i>C. albicans</i>	34
Tabel 5.6	Hasil TKA vorikonazol terhadap <i>C. albicans</i> ATCC 14053.....	35
Tabel 5.7	Signifikansi antar kelompok antijamur.....	36
Tabel 5.8	Data selisih jumlah koloni isolat kontrol dan isolat penelitian.....	37
Tabel 5.9	Data persentase selisih hitung koloni dengan inokulum awal.....	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme resistensi <i>Candida</i> spp. terhadap antijamur azole.....	18
Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian.....	21
Gambar 4.1 Rancangan penelitian.....	23
Gambar 4.2 Alur penelitian.....	27
Gambar 5.1 <i>Time-Kill Curve</i> flukonazol terhadap isolat klinis <i>C. albicans</i>	30
Gambar 5.2 <i>Time-Kill Curve</i> flukonazol terhadap <i>C. albicans</i> ATCC 14053.....	31
Gambar 5.3 <i>Time-Kill Curve</i> itrakonazol terhadap isolat klinis <i>C. albicans</i>	32
Gambar 5.4 <i>Time-Kill Curve</i> itrakonazol terhadap <i>C. albicans</i> ATCC 14053.....	33
Gambar 5.5 <i>Time-Kill Curve</i> vorikonazol terhadap isolat klinis <i>C. albicans</i>	34
Gambar 5.6 <i>Time-Kill Curve</i> vorikonazol terhadap <i>C. albicans</i> ATCC 14053.....	35

DAFTAR SINGKATAN

AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ALS	: <i>Agglutinin-Like Sequences</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
ATCC	: <i>American Type Culture Collection</i>
AUKC	: <i>Area Under Kill Curve</i>
CFU/ml	: <i>Colony forming unit/mililiter</i>
DMSO	: <i>Dimethyl sulfoxide</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IDSA	: <i>The Infectious Diseases Society of America</i>
IFI	: <i>Infeksi Fungal Invasif</i>
LCS	: <i>Liquor Cerebrospinalis</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
MIC	: <i>Minimal Inhibitory Concentration</i>
RPMI 1640	: <i>Roswell Park Memorial Institute 1640</i>
RSUD	: <i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
SDA	: <i>Saboroud Dextrose Agar</i>
TKA	: <i>Time-Kill Assay</i>