

TESIS

**PERBANDINGAN *CIPROFLOXACIN*,
LEVOFLOXACIN, DAN *OFLOXACIN* TERHADAP
MULTIPLE DRUG RESISTANCE (MDR) DAN NON
MDR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* DENGAN
MELIHAT *TIME-KILL CURVE***



TIAR SONDANG ULI SIHOTANG

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

TESIS

**PERBANDINGAN *CIPROFLOXACIN*,
LEVOFLOXACIN, DAN *OFLOXACIN* TERHADAP
MULTIPLE DRUG RESISTANCE (MDR) DAN NON
MDR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* DENGAN
MELIHAT *TIME-KILL CURVE***



TIAR SONDANG ULI SIHOTANG

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

TESIS

**PERBANDINGAN *CIPROFLOXACIN*,
LEVOFLOXACIN, DAN *OFLOXACIN* TERHADAP
MULTIPLE DRUG RESISTANCE (MDR) DAN NON
MDR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* DENGAN
MELIHAT *TIME-KILL CURVE***

Tiar Sondang Uli Sihotang
NIM 012015653145

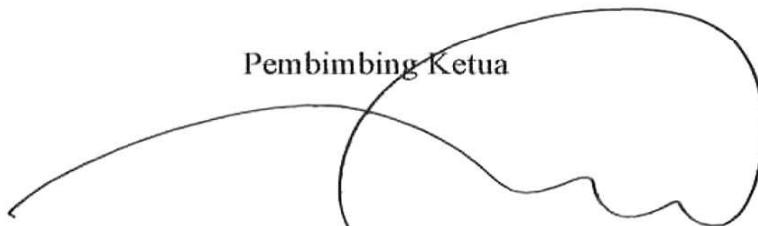
**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

Lembar persetujuan

HASIL PENELITIAN 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

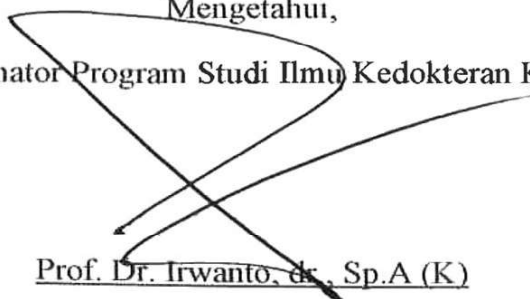
Pembimbing Kedua



Pepy Dwi Endraswari, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK
NIP. 19840204 200812 2 003

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K)
NIP. 19650227 199003 1 010

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :

Nama : Tiar Sondang Uli Sihotang, dr

NIM : 012015653145

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Judul : Perbandingan *ciprofloxacin*, *levofloxacin* dan *ofloxacin*
terhadap *Multiple Drug Resistance* (MDR) dan Non MDR
Pseudomonas aeruginosa dengan melihat *time-kill curve*

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Pada tanggal 11 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 PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia pada Program Studi Ilmu Kedokteran
Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga pada tanggal
11 April 2022

Panitia penguji:

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.

Ditetapkan dengan Surat Keputusan

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Tentang Panitia Penguji tesis

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Tiar Sondang Uli Sihotang, dr
NIM : 012015653145
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Mikrobiologi Klinik
Judul : Perbandingan *ciprofloxacin*, *levofloxacin* dan
ofloxacin terhadap *Multiple Drug Resistance* (MDR)
dan Non MDR *Pseudomonas aeruginosa* dengan
melihat *time-kill curve*

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) dan 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 pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan disebutkan nama pengarang dan 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, 30 Maret 2022

Tiar Sondang Uli Sihotang, dr
NIM. 012015653145

KATA PENGANTAR

Resistensi antibiotik berkaitan erat dengan kegagalan terapi. Resistensi antibiotik banyak disebabkan terlambatnya menentukan agen antibiotik, rendahnya dosis pemberian, panjangnya periode antara dosis (tidak adekuatnya farmakokinetik) dan pemberian *single drug* pada infeksi yang disebabkan beberapa patogen. Terapi pada *Pseudomonas aeruginosa* dengan *ciprofloxacin*, *levofloxacin*, dan *ofloxacin* sebagai monoterapi akan menimbulkan resistensi obat, walaupun terapi kombinasi juga tidak memberikan *outcome* yang lebih baik. Efek antibiotik *ciprofloxacin*, *levofloxacin* dan *ofloxacin* dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan MDR *Pseudomonas aeruginosa* secara invitro dapat dikaji melalui uji *time-kill curve* yang secara dinamis dilihat berdasarkan variasi waktu uji.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Mikrobiologi Klinik di Universitas Airlangga Surabaya. Hasil penelitian yang dicapai diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek antibiotik *ciprofloxacin*, *levofloxacin* dan *ofloxacin* dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan MDR *Pseudomonas aeruginosa* secara invitro dan untuk memberikan informasi pilihan terapi antibiotik pada infeksi yang disebabkan bakteri *Pseudomona aeruginosa* dan MDR *Pseudomona aeruginosa* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Peneliti sudah seoptimal mungkin berupaya membuat tesis dengan baik, namun masih banyak kekurangan sehingga saran dan kritikan yang bersifat konstruktif akan kami terima guna perbaikan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur kepada Tuhan menganugerahkan saya dapat menyelesaikan tesis berjudul “Perbandingan *ciprofloxacin*, *levofloxacin* dan *ofloxacin* terhadap *Multiple Drug Resistance* (MDR) dan Non MDR *Pseudomonas aeruginosa* dengan melihat *time-kill curve*”

Saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan kepada Dr. Agung Dwi Wahyu Widodo, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK selaku pembimbing utama dan 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 saya menempuh pendidikan Magister Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Lindawati Alimsardjono, dr., M.Kes., Sp.MK(K) selaku penguji yang dengan penuh kesabaran memberi bimbingan, masihat, arahan, dan perbaikan selama saya menempuh pendidikan Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Dr. M. Vitanata Arfijanto, dr., Sp.PD., K-PTI., FINASIM dan Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes yang telah memberikan saran dan ilmu pengetahuan demi perbaikan.

Saya menyampaikan terima kasih kepada Rektor Universitas Airlangga Surabaya, Prof. Dr. Mohammad Nasih, MT., SE., AK., CMA., atas kesempatan dan kelancaran administrasi yang diberikan kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan Magister Kedokteran Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof Dr. H. Budi Santoso, dr., SpOG(K), yang memberikan kesempatan dan fasilitas kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan Magister Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K) dan segenap jajarannya atas segala sarana, prasarana dan izin selama menempuh pendidikan Magister Kedokteran Klinik. Para dosen dan staf pengajar Magister Kedokteran Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu, atas bimbingan dan ilmu pengetahuan yang diberikan kepada saya selama menempuh pendidikan.

Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M.Kes., Sp.MK, selaku ketua Departemen/SMF Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Mikrobiologi Klinik serta atas bimbingan dan arahannya selama saya mengikuti masa pendidikan.

Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister, yang telah memberikan kesempatan belajar dan membimbing saya menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di jenjang magister bidang Mikrobiologi Klinik.

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 yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing saya dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di jenjang magister bidang Mikrobiologi Klinik.

Para dosen dan staf pengajar PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu persatu, atas bimbingan dan ilmu pengetahuan yang diberikan kepada saya selama menempuh pendidikan ini.

Ucapan terima kasih tak terhingga saya sampaikan kepada ayahanda tercinta M. Sihotang SH, Suami tercinta dr. Jimmi W.S Hutagalung, anak tersayang Richard Noah Hutagalung dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan, doa yang tiada putus-putusnya, memberi semangat, inspirasi, dan dorongan bagi kelancaran pendidikan saya.

Teman-teman seangkatan dr. Andy setiawan, dr. Erizka rivani, dr. Eny purwoningsih, dan dr. AD Sekar Langit Partha yang menjadi teman sejati saat susah dan senang, memberi semangat dan dorongan menyelesaikan pendidikan bersama-sama. Teman – teman PPDS yang telah membantu penyusunan tesis dan selama menempuh pendidikan.

Analisis Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo yang telah banyak membantu dan membimbing saya dalam mengerjakan penelitian. Kepada seluruh pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang tanpa bantuan mereka, penelitian ini tidak akan berjalan baik.

Akhir kata, saya menyampaikan permohonan maaf kepada semua pihak atas segala sesuatu yang kurang berkenan selama saya menempuh pendidikan

Magister Kedokteran Klinik. Semoga Tuhan yang maha esa melimpahkan berkat,
karunia dan kesehatan untuk kita semua.

Surabaya, 30 Maret 2022

Penulis

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

Sebagai civitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Tiar Sondang Uli Sihotang, dr
NIM : 012015653145
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Departemen : Kedokteran Klinik
Fakultas : Kedokteran
Jenis karya : Tesis

Dengan pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*non-exclusive Royalty-Free Right*) atas tesis saya yang berjudul:

Perbandingan ciprofloxacin, levofloxacin dan ofloxacin terhadap Multiple Drug Resistance (MDR) dan Non MDR *Pseudomonas aeruginosa* dengan melihat time-kill curve.

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 30 Maret 2022



Yang menyatakan

Tiar Sondang Uli Sihotang, dr

RINGKASAN

**PERBANDINGAN CIPROFLOXACIN, LEVOFLOXACIN, DAN
OFLOXACIN TERHADAP MULTIPLE DRUG RESISTANCE (MDR) DAN
NON MDR PSEUDOMONAS AERUGINOSA DENGAN MELIHAT TIME-
KILL CURVE**

Tiar Sondang Uli Sihotang

Resistensi antibiotik diseluruh dunia semakin menyabar luas dan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas (Al-Orphaly *et al.*, 2021). *Pseudomonas aeruginosa* adalah penyebab infeksi yang mempunyai tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi hingga lebih dari 50% terutama pada pasien *immunocompromised*. *Pseudomonas aeruginosa* juga meningkatkan laju mortalitas hingga 18-61% pada pasien *hospital acquired infection* dengan bakteremia (Tannous *et al.*, 2020). Di Amerika, 8% *Healthcare-associated infection* (HAI) disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* dan 13% dari mereka merupakan *Multiple drug resistance* (MDR) (Centers for Disease Control and Prevention, 2013). Angka resistensi *ciprofloxacin*, *Levofloxacin* dan *ofloxacin* pada *Pseudomonas aeruginosa* semakin meningkat (Nathalie *et al.*, 2019; Khademi *et al.*, 2021; Mubarak, 2021). Resistensi antibiotik banyak disebabkan oleh terlambatnya menentukan agen antibiotik, rendahnya dosis pemberian, panjangnya periode antara dosis (tidak adekuatnya farmakokinetik) dan pemberian *single drug* pada infeksi yang disebabkan lebih dari satu patogen (Bauernfeind *et al.*, 1995). Terapi pada *Pseudomonas aeruginosa* dengan *ciprofloxacin*, *levofloxacin*, dan *ofloxacin* sebagai monoterapi akan menimbulkan resistensi obat, walaupun terapi kombinasi juga tidak memberikan *outcome* yang lebih baik (Gellatly & Hancock, 2013; Khademi *et al.*, 2021). Untuk melihat aktivitas farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik dalam percobaan *in vitro*, dapat berdasarkan *time-kill curve*. Informasi yang akan didapatkan lebih rinci dan dinamis karena metode ini memperlihatkan aktivitas antibiotik yang bergantung pada besarnya konsentrasi dan waktu (Nunart *et al.*, 2017).

Pada penelitian ini peneliti melakukan uji dengan membandingkan paparan antibiotik *ciprofloxacin*, *levofloxacin* dan *ofloxacin* tersebut secara *in vitro* pada isolat bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan MDR *Pseudomonas aeruginosa* di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya dalam bentuk *time kill curve*.

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 dan isolat klinis bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan MDR *Pseudomonas aeruginosa* yang digunakan dalam penelitian ini merupakan isolat tersimpan Unit Mikrobiologi Klinik Rumah Sakit Umum Dokter Dr. Soetomo Surabaya.

Pada penelitian ini, inokulum awal isolat 6×10^5 CFU/ml dipaparkan antibiotik *ciprofloxacin*, *levofloxacin*, dan *ofloxacin* dengan konsentrasi 1 *Minimal*

Inhibitory Concentration (MIC), 2MIC dan 4MIC kemudian tanam di media nutrisi agar pada titik waktu 0, 2, 4, 6, 8, 24 untuk melihat jumlah koloni yang masih dapat hidup dalam CFU/ml dikaji dengan *time-kill curve*.

Hasil uji mendapatkan *ciprofloxacin* dan *ofloxacin* mencapai aktivitas bakterisidal dengan penurunan jumlah koloni hingga $\geq 3 \log 10$ CFU/ml dikonsentrasi 4MIC, sementara *levofloxacin* mencapai aktivitas bakterisidal disemua konsentrasi pada *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 dan *Pseudomonas aeruginosa*. Semua antibiotik hanya mencapai aktivitas bakteriostatik dengan penurunan jumlah koloni $< 3 \log 10$ CFU/ml pada MDR *Pseudomonas aeruginosa*.

Hasil uji statistik jumlah koloni setiap jam uji menunjukkan hasil yang bermakna dengan perbandingan berbagai variabel (antibiotik, bakteri dan dosis). Dijam kedua, keempat, keenam dan kedelapan terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0.000$) jumlah koloni *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* dan MDR *Pseudomonas aeruginosa*. Dijam keenam dan kedua empat, terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0.011$) jumlah koloni di 1MIC dan 4MIC, untuk dijam keenam, dan 1MIC dengan 2MIC ($p=0.030$), 1MIC dengan 4MIC ($p=0.004$) untuk dijam kedua empat. Dijam kedua empat terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0.012$) jumlah koloni pada paparan antibiotik *levofloxacin* dengan *ofloxacin*.

Hasil penelitian ini berguna untuk memberikan informasi ilmiah mengenai efek antibiotik *ciprofloxacin*, *levofloxacin* dan *ofloxacin* dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Multiple drug resistance Pseudomonas aeruginosa* secara invitro dan untuk memberikan informasi pilihan terapi antibiotik pada infeksi yang disebabkan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan MDR *Pseudomonas aeruginosa* di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya.

SUMMARY

**COMPARISON OF CIPROFLOXACIN, LEVOFLOXACIN, AND
OFLOXACIN AGAINST MULTIPLE DRUG RESISTANCE (MDR) AND
NON MDR PSEUDOMONAS AERUGINOSA
BY VIEWING TIME-KILL CURVE**

Tiar Sondang Uli Sihotang

Antibiotic resistance worldwide is increasingly widespread and increase morbidity and mortality rate (Al-Orphaly et al., 2021). *Pseudomonas aeruginosa* is a cause of infection that has a high degree of high morbidity and mortality up to more than 50%, especially in patients immunocompromised. *Pseudomonas aeruginosa* also increases the mortality rate by up to 18-61% of hospital-acquired infection with bacteremia (Tannous et al., 2020). In America, 8% of Healthcare-associated Infection (HAI) are caused by *Pseudomonas aeruginosa* and 13% of them are Multiple Drug Resistance (MDR) (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2013). Resistance rate ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin in *Pseudomonas aeruginosa* increasing (Nathalie et al., 2019; Khademi et al., 2021; Mubarak, 2021). Most antibiotic resistance is caused by the delay in determining the agent antibiotic, low dose administration, long period between doses (not adequacy of pharmacokinetics) and single drug administration in severe infection caused by more than one pathogen (Bauernfeind et al., 1995). Therapy on *Pseudomonas aeruginosa* with ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin as monotherapy will lead to drug resistance, although combination therapy also does not provide better outcome (Khademi et al., 2021). To see the pharmacokinetic activity and pharmacodynamics of antibiotics in invitro experiments, can be based on time-kill curve. The information that will be obtained is more detailed and dynamic because of this method exhibits antibiotic activity that depends on the concentration and time (Nunart et al., 2017).

In this study, researchers conducted a test by comparing exposure to the antibiotic ciprofloxacin, levofloxacin, and ofloxacin invitro on *Pseudomonas aeruginosa* and MDR isolate *Pseudomonas aeruginosa* at the hospital Dr. Soetomo Surabaya in the form of a time-kill curve.

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 and bacterial clinical isolate *Pseudomonas aeruginosa* and MDR *Pseudomonas aeruginosa* used in this study are isolated isolates stored in Microbiology clinic Unit Hospital Dr. Soetomo Surabaya.

In this study, the initial inoculum of isolates 6×10^5 CFU/ml was exposed antibiotic ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin with a concentration of 1MIC, 2MIC and 4MIC were then grown on nutrient agar media at time points 0,2,4,6,8,24 to see the number of viable colonies in CFU/ml examined with time-kill curve.

The test results found that ciprofloxacin and ofloxacin reached activity bactericidal with a decrease in the number of colonies up to $\geq 3 \log_{10}$ CFU/ml concentration of 4MIC, while levofloxacin achieved bactericidal activity at all concentrations in *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 and *Pseudomonas*

aeruginosa . All antibiotics only reach activity bacteriostatic with colony reduction $< 3 \log 10$ CFU/ml in MDR *Pseudomonas aeruginosa*.

The results of the statistical test on the number of colonies every hour of the test showed good results significant with the comparison of various variables (antibiotic, bacteria, and doses). In the second, fourth, sixth and eighth hours there is a significant difference ($p=0.000$) colony count of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa*, and MDR *Pseudomonas aeruginosa*. At the sixth and second four, there was a significant difference ($p=0.011$) in the number colonies at 1MIC with 4MIC for the sixth hour, and 1MIC with 2MIC ($p=0.030$), 1MIC with 4MIC ($p=0.004$) for the second four. At the second four there is a significant difference significant ($p=0.012$) the number of colonies on exposure to levofloxacin antibiotic with ofloxacin.

The result of this study are useful for providing scientific information regarding the effects of the antibiotic ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin in inhibit the growth of *P. aeruginosa* and MDR *P. aeruginosa* bacteria by invitro and to provide information on the choice of antibiotic therapy in caused by *Pseudomonas aeruginosa* and MDR *Pseudomonas aeruginosa* bacteria in Hospital Dr. Soetomo Surabaya.

PERBANDINGAN CIPROFLOXACIN, LEVOFLOXACIN, DAN OFLOXACIN TERHADAP MULTIPLE DRUG RESISTANCE (MDR) DAN NON MDR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* DENGAN MELIHAT TIME-KILL CURVE

Tiar Sondang U S¹, Agung Dwi W W¹, Pepy Dwi E²

¹Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya-Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Resistensi antibiotik berkaitan erat dengan kegagalan terapi. Kebanyakan resistensi antibiotik diakibatkan terlambatnya menentukan agen antibiotik, rendahnya dosis pemberian, panjangnya periode antara dosis (tidak adekuatnya farmakokinetik) dan pemberian *single drug* pada infeksi yang disebabkan oleh lebih dari satu patogen. Terapi pada *Pseudomonas aeruginosa* dengan *ciprofloxacin*, *levofloxacin*, dan *ofloxacin* sebagai monoterapi dapat menimbulkan resistensi obat, walaupun terapi kombinasi juga tidak memberikan *outcome* yang lebih baik. Studi ini untuk melihat time-kill curve terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Multi drug resistance* (MDR) *Pseudomonas aeruginosa*.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan isolat *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 dan isolat klinis *Pseudomonas aeruginosa* dan MDR *Pseudomonas aeruginosa*. Paparan *ciprofloxacin*, *levofloxacin*, *ofloxacin* terhadap isolat dengan 1MIC, 2MIC, 4MIC lalu dikultur pada jam uji 0,2,4,6,8,24 selanjutnya menghitung jumlah koloni yang tumbuh kemudian dianalisis dengan *time-kill curve* dan uji statistik.

Hasil: *Ciprofloxacin* dan *ofloxacin* mencapai aktivitas bakterisidal terutama pada konsentrasi 4MIC. *Levofloxacin* komplet mencapai aktivitas bakterisidal disemua konsentrasi. Analisa statistik terdapat perbedaan jumlah koloni yang bermakna $p=0,000$ dijam kedua, keempat, keenam, kedelapan antara ketiga isolat, $p=0,000$ dijam keenam dan kedua empat antara 1MIC dengan 4MIC, $p=0,012$ dijam kedua empat antara antibiotik *levofloxacin* dengan *ofloxacin*.

Kesimpulan: *Levofloxacin* memperlihatkan mempunyai aktivitas bakterisidal yang lebih baik dibandingkan *ciprofloxacin*, dan *ciprofloxacin* mempunyai aktivitas bakterisidal hampir sama dengan *ofloxacin* pada uji in vitro dilihat dari *time-kill curve*.

Kata kunci: *time-kill curve*, *ciprofloxacin*, *levofloxacin*, *ofloxacin*, *Pseudomonas aeruginosa*

**COMPARISON OF CIPROFLOXACIN, LEVOFLOXACIN, AND
OFLOXACIN AGAINST MULTIPLE DRUG RESISTANCE (MDR) AND
NON MDR PSEUDOMONAS AERUGINOSA BY VIEWING TIME-KILL
CURVE**

Tiar Sondang U S¹, Agung Dwi W W¹, Pepy Dwi E²

¹ Clinical Microbiology Department, Faculty of Medicine
Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo, Surabaya-Indonesia

ABSTRACT

Background: Antibiotic resistance is closely related to therapy failure. Most antibiotic resistance is caused by the delay in determining the agent antibiotic, low dose administration, long period between doses (not adequacy of pharmacokinetics) and single drug administration in severe infections caused by more than one pathogen. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* with ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin as monotherapy will cause drug resistance, although combination therapy also does not provide a good outcome better. This study looks at the time-kill curve of fluoroquinolone against *Pseudomonas aeruginosa* and MDR *Pseudomonas aeruginosa*.

Methods: This study is an experimental study using isolates of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and MDR *Pseudomonas aeruginosa*. Exposure of ciprofloxacin, levofloxacin, and ofloxacin to isolates with 1MIC, 2MIC, 4MIC was then cultured at 0. 2. 4. 6. 8. 24 hours of testing and then counted the number of colonies which grew then analyzed by time-kill curve

Results: Ciprofloxacin and ofloxacin achieved bactericidal activity especially in concentration of 4MIC. Levofloxacin completely achieves bactericidal activity in all concentration. Statistical analysis there is a significant difference in the number of colonies $p=0.000$ in the second, fourth, sixth, eighth hours between the three isolate, $p=0.000$ at the sixth and second fourth hour between 1MIC and 4MIC, $p=0.012$ in the second hour four between the antibiotic levofloxacin and ofloxacin.

Conclusion: levofloxacin has shown to have good bactericidal activity better than ciprofloxacin, and ciprofloxacin has activity bactericidal is almost the same as ofloxacin invitro as seen from time-kill curve

Keywords: time-kill curve, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, *Pseudomonas aeruginosa*

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL LUAR.....	i
SAMPUL DALAM.....	ii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS	v
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	viii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	xii
RINGKASAN	xiii
SUMMARY.....	xv
ABSTRAK	xvii
ABSTRACT.....	xviii
DAFTAR ISI	xix
DAFTAR TABEL	xxi
DAFTAR GAMBAR	xxii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiii
DAFTAR SINGKATAN	xxiv
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan umum.....	5
1.3.2 Tujuan khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat teoritis.....	6
1.4.2 Manfaat praktis	6
 BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN	 7
2.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7
2.1.1 Faktor virulensi.....	8
2.1.2 Mekanisme resistensi antibiotik	10
2.2 Antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>levofloxacin</i> , <i>ofloxacin</i>	14
2.3 Uji <i>Time-Kill</i>	21
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN.....	 25
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian.....	25
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual Penelitian	26
3.3 Hipotesis Penelitian	27

BAB 4 METODE PENELITIAN.....	29
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	29
4.1.1 Jenis penelitian.....	29
4.1.2 Rancangan penelitian.....	29
4.2 Populasi, Sampel, Besar Sampel, Cara Pengambilan Sampel dan Kriteria Penerimaan Sampel Penelitian	31
4.2.1 Populasi	31
4.2.2 Sampel	31
4.2.3 Besar sampel	32
4.2.4 Cara pengambilan sampel.....	32
4.2.5 Kriteria penerimaan sampel penelitian	32
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	33
4.3.1 Variabel penelitian.....	33
4.3.2 Definisi operasional penelitian	33
4.4 Bahan dan Instrumen Penelitian	35
4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian	35
4.5.1 Lokasi penelitian.....	35
4.5.2 Waktu penelitian.....	35
4.6 Prosedur Penelitian	36
4.7 Alur Penelitian	37
4.8 Analisis Data	37
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN.....	38
5.1 Data Penelitian.....	38
5.2 Hasil dan Analisis Hasil Penelitian.....	38
BAB 6 PEMBAHASAN	59
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	66
7.1 Kesimpulan	66
7.2 Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN.....	75

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Definisi operasional.....	34
Tabel 4.2 Rencana jadwal penelitian.....	36
Tabel 5.1 Rerata jumlah koloni <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 dengan paparan antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>levofloxacin</i> , dan <i>ofloxacin</i> masing-masing dengan tiga konsentrasi	41
Tabel 5.2 Rerata jumlah koloni <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>levofloxacin</i> dan <i>ofloxacin</i> masing-masing dengan tiga konsentrasi	41
Tabel 5.3 Rerata jumlah koloni MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>levofloxacin</i> , dan <i>ofloxacin</i> masing-masing dengan tiga konsentrasi	42
Tabel 5.4 Penurunan log dari rerata jumlah koloni <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 dengan paparan antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>levofloxacin</i> , dan <i>ofloxacin</i> masing-masing dengan tiga konsentrasi	43
Tabel 5.5 Penurunan log dari rerata jumlah koloni <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>levofloxacin</i> , dan <i>ofloxacin</i> masing-masing dengan tiga konsentrasi	44
Tabel 5.6 Penurunan log dari rerata jumlah koloni MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>levofloxacin</i> , dan <i>ofloxacin</i> masing-masing dengan tiga konsentrasi	45
Tabel 5.7 Penurunan jumlah koloni dalam log untuk <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , dan MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>levofloxacin</i> , dan <i>ofloxacin</i> masing-masing dengan tiga konsentrasi	46
Tabel 5.8 Signifikansi antar kelompok dari hasil uji <i>Post Hoc</i> menggunakan LSD.....	57
Tabel 5.9 Signifikansi antar kelompok dari hasil uji <i>Post Hoc</i> menggunakan <i>Mann-whitney</i>	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Morfologi <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7
Gambar 2.2 Mekanisme resistensi intrinsik.....	12
Gambar 2.3 Target kerja antibiotik.....	14
Gambar 2.4 Struktur antibiotik <i>fluoroquinolone</i>	17
Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian.....	25
Gambar 4.1 Rancangan penelitian.....	29
Gambar 4.2 Skema alur penelitian.....	37
Gambar 5.1 Grafik <i>time kill Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 dipaparkan antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>levofloxacin</i> , dan <i>ofloxacin</i> menggunakan konsentrasi 1MIC, 2MIC, dan 4MIC pada jam ke 0, 2, 4, 6, 8, 24	47
Gambar 5.2 Grafik <i>time kill Pseudomonas aeruginosa</i> dipaparkan antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>levofloxacin</i> , dan <i>ofloxacin</i> menggunakan konsentrasi 1MIC, 2MIC, dan 4MIC pada jam ke 0, 2, 4, 6, 8, 24	48
Gambar 5.3 Grafik <i>time kill MDR Pseudomonas aeruginosa</i> dipaparkan antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>levofloxacin</i> , dan <i>ofloxacin</i> menggunakan konsentrasi 1MIC, 2MIC, dan 4MIC pada jam ke 0, 2, 4, 6, 8, 24	49
Gambar 5.4 Grafik <i>time kill ciprofloxacin</i> dengan konsentrasi 1MIC, 2MIC, dan 4MIC dipaparkan pada <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , dan MDR <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> pada jam ke 0, 2, 4, 6, 8, 24	52
Gambar 5.5 Grafik <i>time kill levofloxacin</i> dengan konsentrasi 1MIC, 2MIC, dan 4MIC dipaparkan pada <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , dan MDR <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> pada jam ke 0, 2, 4, 6, 8, 24	53
Gambar 5.6 Grafik <i>time kill ofloxacin</i> dengan konsentrasi 1MIC, 2MIC, dan 4MIC dipaparkan pada <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , dan MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pada jam ke 0, 2, 4, 6, 8, 24	54

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Keterangan kelaikan etik	75
Lampiran 2 Uji <i>time-kill</i>	76
Lampiran 3 Hasil analisis statistik	78
Lampiran 4 Foto hasil penelitian.....	92

DAFTAR SINGKATAN

CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CFU	<i>Colony Forming Unit</i>
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CSF	<i>Cerebrospinal fluid</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
HAI	<i>Healthcare associated infection</i>
LPS	<i>Lipopolisakarida</i>
LSD	<i>Least Significant Difference</i>
MDR	<i>Multiple drug Resistance</i>
McF	<i>McFarland</i>
MHA	<i>Mueller Hinton Agar</i>
MHB	<i>Mueller Hinton Broth</i>
MIC	<i>Minimum inhibitory concentration</i>
MPC	<i>Mutant prevention concentration</i>
MSW	<i>Mutant selection window</i>
NS	<i>Normal Saline</i>
Pae	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
RND	<i>Resistance-nodulation-division</i>
RSUD	<i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>