

TESIS

**PERBANDINGAN *CIPROFLOXACIN*,
COTRIMOXAZOLE, *DOXYCYCLINE* TERHADAP
KLEBSIELLA PNEUMONIAE NON ESBL DAN ESBL
DENGAN ANALISIS *TIME KILL CURVE***



Oleh:
ANDY SETIAWAN

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

TESIS

**PERBANDINGAN *CIPROFLOXACIN*,
COTRIMOXAZOLE, *DOXYCYCLINE* TERHADAP
KLEBSIELLA PNEUMONIAE NON ESBL DAN ESBL
DENGAN ANALISIS *TIME KILL CURVE***



Oleh:
Andy Setiawan
NIM 012015653144

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

TESIS

**PERBANDINGAN *CIPROFLOXACIN*,
COTRIMOXAZOLE, *DOXYCYCLINE* TERHADAP
KLEBSIELLA PNEUMONIAE NON ESBL DAN ESBL
DENGAN ANALISIS *TIME KILL CURVE***

Oleh:
Andy Setiawan
NIM 012015653144

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

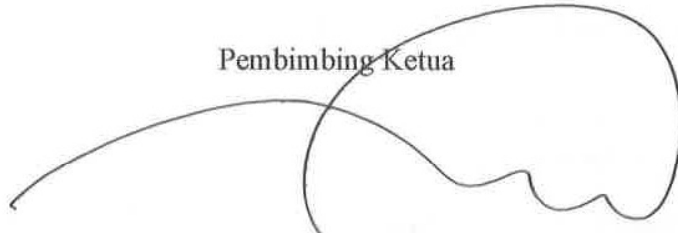
Lembar persetujuan

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

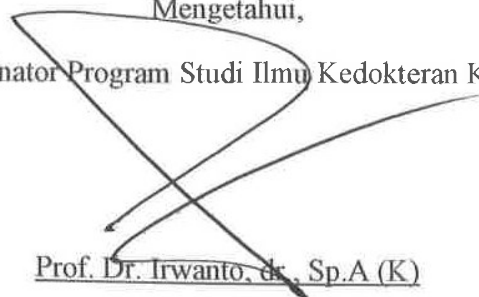
Pembimbing Kedua



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 PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini diajukan oleh :

Nama : Andy Setiawan, dr

NIM : 012015653144

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Judul : Perbandingan *ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline* terhadap *Klebsiella pneumoniae* non ESBL dan ESBL dengan analisis *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 13 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 penguji pada Program Studi Ilmu
Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
pada tanggal 30 Maret 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 : Andy Setiawan
NIM : 012015653144
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Mikrobiologi Klinik
Judul : Perbandingan *ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, dan
doxycycline terhadap *Klebsiella pneumoniae* non
ESBL dan ESBL dengan analisis *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



Andy Setiawan

KATA PENGANTAR

Resistensi terhadap antibiotik telah menjadi masalah besar diseluruh dunia. Pada era peningkatan resistensi antibiotik dan kurangnya penemuan antibiotik yang baru maka diperlukan optimisasi dari penggunaan antibiotik yang sudah ada. *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri Gram negatif yang dapat menyebabkan bakteremia, sepsis, infeksi saluran kemih, pneumonia, infeksi nosokomial dan termasuk ESBL *producer*. *Ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline* merupakan obat esensial WHO karena efikasinya yang baik, efek samping yang minimal, dan relatif murah. Bentuk sediaanya juga injeksi dan oral dengan bioavalabilitas yang baik sehingga mempermudah penggunaannya dan relatif mudah didapatkan. Antibiotik-antibiotik tersebut masih cukup efektif untuk mengobati berbagai infeksi Gram negatif termasuk *Klebsiella pneumoniae*, *Time kill curve* dapat digunakan untuk mempelajari aktifitas antimikroba dan bisa menjadi pilihan alternatif yang menyediakan informasi yang lebih detail dan dinamis daripada *Minimum Inhibitory Concentration*.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Universitas Airlangan Surabaya. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi yang dapat membantu untuk menangani pasien dengan infeksi yang disebabkan bakteri *Klebsiella pneumoniae* non ESBL dan *Klebsiella pneumoniae* ESBL. Peneliti sudah seoptimal mungkin berupaya membuat tesis dengan baik, namun masih banyak kekurangan sehingga saran dan kritik yang bersifat membangun akan kami terima untuk perbaikan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur kepada Tuhan saya dapat menyelesaikan tesis berjudul “Perbandingan *Ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline* terhadap *Klebsiella pneumoniae* non ESBL dan ESBL dengan analisis *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 motivasi 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 yang sebesar-besarnya 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 beserta 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 untuk 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 untuk belajar dan membimbing saya dalam 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 mengajar 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 orang tua, bapak Urip Subagijo dan ibu Lindawati, tante Sri Wilujeng, mertua Sri Junani Lilik, Istri Maya Indrasari dan dua putri Claire Caralea Altagracia, Claryce Freyja Cherilynne yang telah memberikan dukungan, doa yang tiada putus-putusnya, selalu memberi semangat, inspirasi, dan memberi dorongan bagi kelancaran pendidikan saya.

Teman-teman seangkatan dr. Tiar Sondang Uli Sihotang, dr. Erizka rivani, dr. Eny purwoningsih, dr. Agung Dewi Sekar Langit Partha menjadi teman saat susah dan senang, memberi semangat dan dorongan untuk menyelesaikan pendidikan bersama-sama. Serta kakak senior maupun adik-adik PPDS yang telah membantu penyusunan tesis maupun 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 sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andy Setiawan, dr
NIM : 012015653144
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 ciprofloxacin, cotrimoxazole, dan doxycycline terhadap *Klebsiella pneumoniae* non ESBL dan ESBL dengan analisis *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

Andy Setiawan, dr

RINGKASAN

**PERBANDINGAN *CIPROFLOXACIN*, *COTRIMOXAZOLE*,
DOXYCYCLINE TERHADAP *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* NON ESBL
DAN ESBL DENGAN ANALISIS *TIME KILL CURVE***

Andy Setiawan

Resistensi terhadap antibiotik telah menjadi masalah besar diseluruh dunia. Pada era peningkatan resistensi antibiotik dan kurangnya penemuan antibiotik yang baru maka diperlukan optimisasi dari penggunaan antibiotik lama yang sudah ada. *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri Gram negatif yang dapat menyebabkan bakteremia, sepsis, infeksi saluran kemih, pneumonia, infeksi nosokomial dan termasuk ESBL *producer*. *Ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline* merupakan antibiotik lama dan termasuk dalam obat esensial WHO karena efikasinya yang baik, efek samping yang minimal, dan relatif murah. Bentuk sediaanya juga injeksi dan oral dengan bioavalabilitas yang baik sehingga mempermudah penggunaannya dan relatif mudah didapatkan. Antibiotik-antibiotik tersebut masih cukup efektif untuk mengobati berbagai infeksi Gram negatif termasuk *Klebsiella pneumoniae*, *Time kill curve* dapat digunakan untuk mempelajari aktifitas antimikroba dan bisa menjadi pilihan alternatif yang menyediakan informasi yang lebih detail dan dinamis daripada *Minimum Inhibitory Concentration*.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dan membandingkan efek hambatan *ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline* secara invitro terhadap *Klebsiella pneumoniae* non ESBL dan *Klebsiella pneumoniae* ESBL melalui analisis *time kill curve*. Penelitian eksperimen dengan *post test control group design* ini dilakukan di Unit Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia pada Februari – Maret 2022

Ciprofloxacin, *cotrimoxazole* dan *doxycycline* pada studi ini mempunyai efek penghambatan *Klebsiella pneumoniae* non ESBL dan *Klebsiella pneumoniae* ESBL secara invitro. *Ciprofloxacin* mempunyai efek penghambatan yang paling baik. Pada uji statistik perbedaan paling bermakna pada antibiotik *ciprofloxacin* dan *cotrimoxazole* di jam keempat dan kedua empat ($P=0,000$), pada konsentrasi 1 MIC dan 4 MIC di jam kedua ($P=0,000$), dan pada *Klebsiella pneumoniae* ESBL dan *Klebsiella pneumoniae* ATCC di jam kedelapan ($P=0,024$).

Manfaat penelitian ini dapat membuktikan efektifitas antibiotik *Ciprofloxacin*, *cotrimoxazole* dan *doxycycline* untuk terapi infeksi bakteri *Klebsiella pneumoniae* non ESBL dan *Klebsiella pneumoniae* ESBL secara invitro dan memberikan informasi yang diharapkan dapat membantu untuk menangani pasien dengan infeksi yang disebabkan bakteri *Klebsiella pneumoniae* non ESBL dan *Klebsiella pneumoniae* ESBL.

SUMMARY

**COMPARISON OF CIPROFLOXACIN, COTRIMOXAZOLE,
DOXYCYCLINE TO KLEBSIELLA PNEUMONIAE NON ESBL AND ESBL
WITH TIME KILL CURVE ANALYSIS**

Andy Setiawan

Resistance to antibiotics has become a major problem around the world. In an era of increased antibiotic resistance and a lack of new antibiotic discovery, optimization is needed from the use of existing old antibiotics. *Klebsiella pneumoniae* is a Gram-negative bacterium that can cause bacteremia, sepsis, urinary tract infections, pneumonia, nosocomial infections and includes ESBL producers. *Ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline* are old antibiotics and are included in WHO essential medicines because of their good efficacy, minimal side effects, and relatively inexpensive. The original form is also injection and oral with good bioavailability so as to facilitate its use and also relatively easy to obtain. These antibiotics are still effective enough to treat a variety of Gram-negative infections including *Klebsiella pneumoniae*. *Time kill curves* can be used to study antimicrobial activity and can be an alternative option that provides more detailed and dynamic information than Minimum Inhibitory Concentration.

The study aimed to analyze and compare the inhibitory effects of *ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline* invitro against *Klebsiella pneumoniae* non ESBL and *Klebsiella pneumoniae* ESBL through *time kill curve* analysis. This experimental research with post test control group design was conducted at the Clinical Microbiology Unit of Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, Indonesia in February - March 2022.

Ciprofloxacin, *cotrimoxazole* and *doxycycline* in this study had the inhibitory effect of *Klebsiella pneumoniae* non ESBL and *Klebsiella pneumoniae* ESBL invitro. *Ciprofloxacin* has the best inhibitory effect. In statistical tests the most significant differences in the antibiotics *ciprofloxacin* and *cotrimoxazole* at four and twenty four hours ($P=0.000$), in concentrations 1 MIC and 4 MIC at two hours ($P=0.000$), and in *Klebsiella pneumoniae* ESBL and *Klebsiella pneumoniae* ATCC at eight hours ($P=0.024$).

The benefits of this study can prove the effectiveness of the antibiotics *Ciprofloxacin*, *cotrimoxazole* and *doxycycline* for the therapy of bacterial infections *Klebsiella pneumoniae* non ESBL and *Klebsiella pneumoniae* ESBL in an invitro manner and provide information that is expected to help to treat patients with infections caused by bacteria *Klebsiella pneumoniae* non ESBL and *Klebsiella pneumoniae* ESBL.

**PERBANDINGAN *CIPROFLOXACIN*, *COTRIMOXAZOLE*,
DOXYCYCLINE TERHADAP *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* NON ESBL
DAN ESBL DENGAN ANALISIS *TIME KILL CURVE***

Andy Setiawan¹, Agung Dwi W W¹, Pepy Dwi E²

¹Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran

Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya – Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: Resistensi antibiotik menjadi masalah besar didunia, maka diperlukan optimalisasi dari penggunaan antibiotik. *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri Gram negatif yang menyebabkan bakteremia, sepsis, UTI, pneumonia, infeksi nosokomial dan merupakan bakteri penghasil ESBL. *Ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline* merupakan antibiotik spektrum luas dan termasuk obat esensial WHO. Studi ini menguji antibiotik yang paling efektif menghambat *Klebsiella pneumoniae* non ESBL dan *Klebsiella pneumoniae* ESBL secara invitro dengan analisis *time kill curve*.

Metode: Eksperimen ini menggunakan isolat *Klebsiella pneumoniae* ATCC, isolat klinis tersimpan *Klebsiella pneumoniae* non ESBL, *Klebsiella pneumoniae* ESBL, dan kelompok kontrol. Isolat - isolat selain kontrol dipaparkan dengan *ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline* sediaan oral dengan konsentrasi 1 MIC, 2 MIC, 4 MIC pada 0, 2, 4, 6, 8, 24 jam kemudian pada tiap jam tersebut dikultur diinkubasi dan dihitung jumlah koloninya. Hasilnya kemudian dianalisis dengan *time kill curve* dan diuji statistik

Hasil: *Ciprofloxacin*, *cotrimoxazole* dan *doxycycline* pada studi ini mempunyai efek penghambatan *Klebsiella pneumoniae* non ESBL dan *Klebsiella pneumoniae* ESBL secara invitro. *Ciprofloxacin* mempunyai efek penghambatan yang paling baik. Diuji statistik perbedaan paling bermakna antibiotik pada *ciprofloxacin* dan *cotrimoxazole* di jam keempat dan kedua empat (P=0,000), pada konsentrasi 1 MIC dan 4 MIC di jam kedua (P=0,000), dan pada *Klebsiella pneumoniae* ESBL dan *Klebsiella pneumoniae* ATCC di jam kedelapan (P=0,024).

Kesimpulan: *Ciprofloxacin* pada hasil studi ini yang paling baik menghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae* non ESBL dan *Klebsiella pneumoniae* ESBL dibandingkan *cotrimoxazole* dan *doxycycline* secara invitro. Efek penghambatan bertambah dengan peningkatan konsentrasi obat.

Kata Kunci: *Ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline*, *K. pneumoniae*, *time kill curve*

**COMPARISON OF CIPROFLOXACIN, COTRIMOXAZOLE,
DOXYCYCLINE TO KLEBSIELLA PNEUMONIAE NON ESBL AND ESBL
WITH TIME KILL CURVE ANALYSIS**

Andy Setiawan¹, Agung Dwi W W¹, Pepy Dwi E²

¹Department of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine

Airlangga University/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya – Indonesia

ABSTRACT

Background: Antibiotic resistance is major problem in the world, so optimization of antibiotic use is needed. *Klebsiella pneumoniae* is a Gram-negative bacterium causes bacteremia, sepsis, UTIs, pneumonia, nosocomial infections and ESBL-producing bacterium. *Ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline* are broad-spectrum antibiotics, included in WHO essential drugs. The study tested antibiotics that most effectively inhibited *Klebsiella pneumoniae* non ESBL, *Klebsiella pneumoniae* ESBL invitro with *time kill curve* analysis.

Method: This experiment used *Klebsiella pneumoniae* ATCC isolates, stored clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* non ESBL, *Klebsiella pneumoniae* ESBL, also with control group. Isolates other than control are challenged with *ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline* oral preparations with concentrations of 1, 2, 4 MIC at 0, 2, 4, 6, 8, 24 hours then at each hour is cultured, incubated, calculated the number of colonies. The results are analyzed with time kill curve and tested statistics.

Results: *Ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline* in this study had inhibition effects on *Klebsiella pneumoniae* non ESBL and *Klebsiella pneumoniae* ESBL. *Ciprofloxacin* has the best inhibitory effect. Statistically the most meaningful differences of antibiotics in *ciprofloxacin* and *cotrimoxazole* at four and twenty four hours (P=0.000), in concentrations of 1 MIC and 4 MIC at two hours (P=0.000), and in *Klebsiella pneumoniae* ESBL and *Klebsiella pneumoniae* ATCC at eight hours (P=0.024).

Conclusion: *Ciprofloxacin* is the best to inhibit the growth of *Klebsiella pneumoniae* non ESBL and *Klebsiella pneumoniae* ESBL compared to *cotrimoxazole*, *doxycycline* in this study. The inhibitory effect increases with an increase in the concentration.

Keywords: *Ciprofloxacin*, *cotrimoxazole*, *doxycycline*, *Klebsiella pneumoniae*, *time kill curve*

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM	ii
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
PANITIA PENGUJI TESIS	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	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT.....	xvi
DAFTAR ISI	xvii
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
DAFTAR SINGKATAN	xxii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
 BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN	 6
2.1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	6
2.2.1 Faktor virulensi	7
2.2.2 Resistensi antibiotik.....	9
2.2 <i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	9
2.3 Antibiotik.....	11
2.3.1 <i>Ciprofloxacin</i>	13
2.3.2 <i>Cotrimoxazole</i>	15
2.3.3 <i>Doxycycline</i>	17
2.4 <i>Time Kill Curve</i>	19
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN	 21

3.1	Kerangka Konseptual Penelitian	21
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual	22
3.3	Hipotesis Penelitian	23
BAB 4	METODE PENELITIAN	24
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	24
4.1.1	Jenis penelitian	24
4.1.2	Rancangan penelitian	24
4.2	Populasi, Sampel, Besar Sampel, Cara Pengambilan Sampel, dan Kriteria Penerimaan Sampel Penelitian.....	26
4.2.1	Populasi penelitian	26
4.2.2	Sampel penelitian	26
4.2.3	Besar sampel	26
4.2.4	Cara pengambilan sampel.....	27
4.2.5	Kriteria penerimaan sampel penelitian	27
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	28
4.3.1	Variabel penelitian.....	28
4.3.2	Definisi operasional	29
4.4	Bahan dan Instrumen Penelitian	30
4.5	Lokasi dan Waktu Penelitian	30
4.5.1	Lokasi penelitian	30
4.5.2	Waktu penelitian	30
4.6	Prosedur Penelitian	31
4.7	Alur Penelitian	32
4.8	Analisis Data	32
BAB 5	HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN	33
5.1	Data Penelitian	33
5.1	Hasil dan Analisis Penelitian	33
BAB 6	PEMBAHASAN	51
BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN	56
DAFTAR PUSTAKA		58
LAMPIRAN		63

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Tempat kerja antibiotik	12
Tabel 4.1 Definisi operasional penelitian.....	29
Tabel 4.2 Rencana jadwal penelitian	31
Tabel 5.1 Data rerata jumlah koloni <i>K. pneumoniae</i> non ESBL pada 0, 2, 4, 6, 8, 24 jam terhadap pemberian antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>doxycycline</i> , dan <i>cotrimoxazole</i> pada 1 MIC, 2 MIC, 4 MIC	36
Tabel 5.2 Data rerata jumlah koloni <i>K. pneumoniae</i> ESBL pada 0, 2, 4, 6, 8, 24 jam terhadap pemberian antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>doxycycline</i> , dan <i>cotrimoxazole</i> pada 1 MIC, 2 MIC, 4 MIC	36
Tabel 5.3 Data rerata jumlah koloni <i>K. pneumoniae</i> ATCC pada 0, 2, 4, 6, 8, 24 jam terhadap pemberian antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>doxycycline</i> , dan <i>cotrimoxazole</i> pada 1 MIC, 2 MIC, 4 MIC	36
Tabel 5.4 Data penurunan jumlah koloni <i>K. pneumoniae</i> non ESBL dalam log di 0, 2, 4, 6, 8, 24 jam terhadap pemberian antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>doxycycline</i> , dan <i>cotrimoxazole</i> pada 1 MIC, 2 MIC, 4 MIC	46
Tabel 5.5 Data penurunan jumlah koloni <i>K. pneumoniae</i> ESBL dalam log di 0, 2, 4, 6, 8, 24 jam terhadap pemberian antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>doxycycline</i> , dan <i>cotrimoxazole</i> pada 1 MIC, 2 MIC, 4 MIC	47
Tabel 5.6 Data penurunan jumlah koloni <i>K. pneumoniae</i> ATCC dalam log di 0, 2, 4, 6, 8, 24 jam terhadap pemberian antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>doxycycline</i> , dan <i>cotrimoxazole</i> pada 1 MIC, 2 MIC, 4 MIC	47
Tabel 5.7 Signifikansi antar kelompok antibiotik yang terdistribusi normal dengan ANOVA yang dilanjutkan dengan uji Post hoc menggunakan LSD	49
Tabel 5.8 Signifikansi antar kelompok konsentrasi obat yang terdistribusi normal dengan ANOVA yang dilanjutkan dengan uji Post hoc menggunakan LSD.....	49
Tabel 5.9 Signifikansi antar kelompok antibiotik yang terdistribusi tidak normal dilanauatkan dengan uji <i>Kruskal – Wallis</i> , jika signifikan dilanjutkan dengan uji <i>Mann – Whitney</i>	50
Tabel 5.10 Signifikansi antar kelompok jenis kuman yang terdistribusi tidak normal dilanauatkan dengan uji <i>Kruskal – Wallis</i> , jika signifikan dilanjutkan dengan uji <i>Mann – Whitney</i>	50

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 <i>K. pneumoniae</i> pengecatan Gram	7
Gambar 2.2 Isolat <i>K. pneumoniae</i> pada agar Mac Conkey.....	7
Gambar 2.3 Faktor virulensi <i>K. pneumoniae</i>	8
Gambar 2.4 Struktur kimia <i>ciprofloxacin</i>	13
Gambar 2.5 Struktur kimia <i>cotrimoxazole</i>	15
Gambar 2.6 Struktur kimia <i>doxycycline</i>	17
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	21
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian	24
Gambar 4.2 Skema Alur Penelitian	32
Gambar 5.1 Grafik time kill jumlah koloni <i>K. pneumoniae</i> non ESBL pada 0, 2, 4, 6, 8, 24 jam terhadap pemberian antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>doxycycline</i> , dan <i>cotrimoxazole</i> pada 1 MIC, 2 MIC, 4 MIC	37
Gambar 5.2 Grafik time kill jumlah koloni <i>K. pneumoniae</i> ESBL pada 0, 2, 4, 6, 8, 24 jam terhadap pemberian antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>doxycycline</i> , dan <i>cotrimoxazole</i> pada 1 MIC, 2 MIC, 4 MIC	38
Gambar 5.3 Grafik time kill jumlah koloni <i>K. pneumoniae</i> ATCC pada 0, 2, 4, 6, 8, 24 jam terhadap pemberian antibiotik <i>ciprofloxacin</i> , <i>doxycycline</i> , dan <i>cotrimoxazole</i> pada 1 MIC, 2 MIC, 4 MIC	39
Gambar 5.4 Grafik time kill jumlah koloni <i>K. pneumoniae</i> non ESBL, <i>K. pneumoniae</i> ESBL, <i>K. pneumoniae</i> ATCC pada 0, 2, 4, 6, 8, 24 jam terhadap pemberian antibiotik <i>ciprofloxacin</i> pada konsentrasi 1 MIC, 2 MIC, 4 MIC	42
Gambar 5.5 Grafik time kill jumlah koloni <i>K. pneumoniae</i> non ESBL, <i>K. pneumoniae</i> ESBL, <i>K. pneumoniae</i> ATCC pada 0, 2, 4, 6, 8, 24 jam terhadap pemberian antibiotik <i>doxycycline</i> pada konsentrasi 1 MIC, 2 MIC, 4 MIC	43
Gambar 5.6 Grafik time kill jumlah koloni <i>K. pneumoniae</i> non ESBL, <i>K. pneumoniae</i> ESBL, <i>K. pneumoniae</i> ATCC pada 0, 2, 4, 6, 8, 24 jam terhadap pemberian antibiotik <i>cotrimoxazole</i> pada konsentrasi 1 MIC, 2 MIC, 4 MIC	44

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Metode kerja penelitian	63
Lampiran 2 Surat keterangan layak etik	66
Lampiran 3 Surat ijin penelitian	67
Lampiran 4 Dokumentasi penelitian	68
Lampiran 5 Uji statistik	72

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
AST	<i>Antibiotic susceptibility test</i>
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
AUC	<i>Area Under Curved</i>
CFU	<i>Colony Forming Unit</i>
CIP	<i>Ciprofloxacin</i>
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standard Institute</i>
DDD	<i>Double Disk Diffusion</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DOXY	<i>Doxycycline</i>
ESBL	<i>Extended Spectrum Beta Lactamase</i>
Hv-Kp	<i>Hipervirulensi Klebsiella pneumoniae</i>
KP	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
LPS	<i>Lipopolisakarida</i>
LSD	<i>Least significant difference</i>
McF	<i>McFarland</i>
MHB	<i>Mueller Hinton Broth</i>
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
NS	<i>Normal Saline</i>
RSUD	<i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
SXT	<i>Cotrimoxazole</i>
UTI	<i>Urinary tract infection</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>