

TESIS

**UJI IN VITRO EFEKTIVITAS
VANKOMISIN, LINEZOLID DAN SEFTAROLIN
PADA ISOLAT *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA)
DAN *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)**



ENY PURWONINGSIH

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

TESIS

**UJI IN VITRO EFEKTIVITAS
VANKOMISIN, LINEZOLID DAN SEFTAROLIN
PADA ISOLAT *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA)
DAN *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)**

Oleh:

ENY PURWONINGSIH

NIM 012015653146

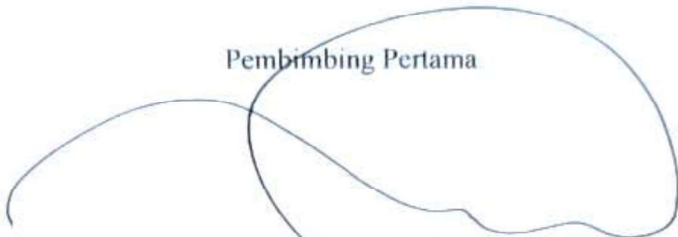
**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PERSETUJUAN

TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 30 MARET 2022

Oleh:

Pembimbing Pertama



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

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Eny Purwoningsih, dr
NIM : 012015653146
Program studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Judul : Uji In Vitro Efektivitas Vankomisin, Linezolid dan Seftarolin
pada Isolat *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*
(MSSA) dan *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*
(MRSA)

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada Program Studi Ilmu
Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Pada tanggal 14 April 2022

Panitia Penguji

Ketua : Dr. Agung Dwi Wahyu W., dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK
Anggota : Pepy Dwi Endraswari, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK
Dr.M.Vitanata Arfijanto, dr., Sp.PD., K-PTI., FINASIM
Lindawati Alimsardjono, dr., M.Kes., Sp.MK(K)
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 14 April 2022

Panitia Penguji

Ketua : Dr. Agung Dwi Wahyu W., dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK
Anggota : Pepy Dwi Endraswari, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK
Dr. M. Vitanata Arfijanto, dr., Sp.PD., K-PTI., FINASIM
Lindawati Alimsardjono, dr., M.Kes., Sp.MK(K)
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 : Eny Purwoningsih, dr

NIM : 012015653146

Program studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Judul : Uji In Vitro Efektivitas Vankomisin, Linezolid dan Seftarolin pada Isolat *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA) dan *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

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 dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 29 Maret 2022

Yang membuat pernyataan,



Eny Purwoningsih, dr

NIM. 0120156531464

KATA PENGANTAR

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) adalah bentuk resistensi pada *S.aureus* yang membawa gen *mecA*. Gen tersebut mengkode pembentukan *Penicillin Binding Protein 2a* (PBP2a) yang memiliki afinitas rendah terhadap antibiotik golongan beta laktam. Infeksi yang ditimbulkan MRSA meningkatkan morbiditas, mortalitas, lama perawatan di rumah sakit dan biaya perawatan termasuk di dalamnya adalah biaya antibiotik. Pasien dengan infeksi MRSA juga menimbulkan komplikasi yang lebih berat daripada pasien dengan infeksi *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA). Pasien dengan infeksi MRSA menghabiskan biaya dua kali lipat dari pasien dengan infeksi MSSA. Di Indonesia terdapat beberapa pilihan terapi untuk MRSA yang beredar, diantaranya Vankomisin, Linezolid dan yang terbaru adalah Seftarolin. Ketiga antibiotik tersebut memiliki karakteristik dan mekanisme kerja yang berbeda terhadap MRSA.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Universitas Airlangga Surabaya. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi tentang efektivitas antimikroba pilihan terhadap MRSA. Peneliti telah berupaya membuat tesis yang baik, namun masih banyak kekurangan sehingga saran dan kritikan yang konstruktif sangat kami harapkan untuk perbaikan

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkat, rahmat dan anugerah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul Uji In Vitro Efektivitas Vankomisin, Linezolid dan Seftarolin pada Isolat *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA) dan *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) sebagai salah satu persyaratan untuk menerima tanda keahlian Magister Kedokteran Klinik dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik pada jenjang magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan, bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak. Kami sampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. Agung Dwi Wahyu W., dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK dan Pepy Dwi Endraswari, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK selaku pembimbing tesis yang telah banyak memberikan bimbingan, masukan dan bantuan selama proses pembuatan karya akhir ini.

Pada kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. dr. Budi Santoso, Sp.OG(K) selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas kesempatan belajar yang diberikan.
2. Dr. dr. Joni Wahyuhadi, Sp.BS(K) selaku direktur RSUD dr. Soetomo Surabaya atas kesempatan belajar yang diberikan.
3. Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M.Kes., Sp.MK(K) selaku Ketua Departemen Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas kesempatan belajar yang diberikan.

4. Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr., M.S., Sp.MK(K) selaku Ketua Program Studi Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas kesempatan menempuh pendidikan dan bimbingan serta bantuan selama pendidikan.
5. Prof. Dr. Irwanto, dr., M.S., Sp.A(K) selaku Ketua Program Studi Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas kesempatan menempuh pendidikan dan bimbingan serta bantuan selama pendidikan.
6. Seluruh staf pengajar Program Studi Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga: Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito dr., M.S., Sp.MK(K), Prof. Dr. Kuntaman, dr., M.S., Sp.MK(K), Prof. Maria Inge Lusida, dr., M.Kes., PhD., Sp.MK(K), Lindawati Alimsardjono, dr., M.Kes., Sp.MK(K), Arthur Pohan Kawilarang dr., M.S, Sp.MK(K), Abu Rohiman dr., M.S. Sp.MK(K), Kartuti Debora, dr., M.S, Sp.MK(K), Deby Kusumaningrum, dr., M.Si., SpMK(K), Dr. Juniastuti, dr., MKes., Dr. Manik Retno Wahyunitisari, dr., MKes., Dr. Rebekah J. Setiabudi, dr., M.Si., Neneng Dewi Kurniati, dr., Sp.MK., Naritha Vermasari, dr., Sp.MK., Alicia Margaretta Widya, dr., MKed.Klin., SpMK., Siti Rochmanah Oktaviani Sulikah, dr., MKed.Klin., SpMK., atas segala bimbingan, bantuan dan semangat yang diberikan selama pendidikan.
7. Seluruh analis, tenaga administrasi dan karyawan di unit Mikrobiologi Klinik RS dr Soetomo Surabaya atas segala bantuan, dan motivasi selama pendidikan.

8. Seluruh pasien yang telah kami rawat atas ketulusan dan kerjasamanya, sekaligus menjadi guru bagi kami selama pendidikan.
9. Rekan-rekan Angkatan 17 : dr. Erizka Rivani, dr. Tiar Sondang Uli Sihotang, dr. Andy Setiawan dan dr Agung Dewi Sekar Langit Parta atas kerjasama, dukungan, motivasi dan semangat selama pendidikan.
10. Seluruh rekan-rekan PPDS-1 Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas segala kerjasama, bantuan dan semangat selama pendidikan.
11. Keluarga kecil saya , suami tercinta dr. Tinton Pristianto, Sp.JP.,FIHA, anak-anak kami Anindya Hayu dan Hammam Dirgabakti yang senantiasa mendoakan dan memberikan semangat selama pendidikan.
12. Orang tua kami dan seluruh keluarga yang telah banyak memberikan motivasi, doa dan bantuan selama pendidikan.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu diharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi perbaikan di masa mendatang. Kami berharap karya akhir ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Tidak lupa penulis menyampaikan permintaan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kekurangan dan kesalahan yang dilakukan selama menjalani pendidikan.

Surabaya, 29 Maret 2022

dr. Eny Purwoningsih

**HALAMAN PENYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TESIS UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : dr. Eny Purwoningsih
NIM : 012015653146
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Departemen : Kedokteran Klinik
Fakultas : Kedokteran
Jenis : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga Surabaya Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif (*Non-Exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Uji In Vitro Efektivitas Vankomisin, Linezolid dan Seftarolin pada Isolat *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA) dan *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Airlangga Surabaya berhak menyimpan, mengalih media atau formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis atau pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 30 Maret 2022

Yang membuat pernyataan,



dr. Eny Purwoningsih

NIM. 012015653146

RINGKASAN

UJI IN VITRO EFEKTIVITAS VANKOMISIN, LINEZOLID DAN SEFTAROLIN PADA ISOLAT *METHICILLIN-SUSCEPTIBLE STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MSSA) DAN *METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)

Eny Purwoningsih

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) adalah bentuk resistensi pada *S.aureus* yang membawa gen *mecA*. Gen tersebut mengkode pembentukan *Penicillin Binding Protein 2a* (PBP2a) yang memiliki afinitas rendah terhadap antibiotik golongan beta laktam. Infeksi yang ditimbulkan MRSA meningkatkan morbiditas, mortalitas, lama perawatan di rumah sakit dan biaya perawatan termasuk di dalamnya adalah biaya antibiotik. Pasien dengan infeksi MRSA juga menimbulkan komplikasi yang lebih berat daripada pasien dengan infeksi *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA). Pasien dengan infeksi MRSA menghabiskan biaya dua kali lipat dari pasien dengan infeksi MSSA. Di Indonesia terdapat beberapa pilihan terapi untuk MRSA yang beredar, diantaranya Vankomisin, Linezolid dan yang terbaru adalah Seftarolin. Ketiga antibiotik tersebut memiliki karakteristik dan mekanisme kerja yang berbeda terhadap MRSA.

Pada penelitian ini, kami bermaksud melakukan analisis terhadap tiga antibiotik pilihan untuk terapi MRSA. Penelitian ini adalah studi eksperimental yang dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD dr. Soetomo Surabaya pada Februari 2022.

Empat jenis bakteri yang diuji yaitu ATCC 25923, ATCC 43300, MSSA dan MRSA yang merupakan isolat tersimpan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD dr. Soetomo Surabaya. Penelitian menggunakan replikasi sebanyak enam kali. Masing-masing antibiotik diujikan dengan tiga macam konsentrasi yaitu 1 MIC, 2 MIC dan 4 MIC. Pengamatan penelitian dilakukan pada jam ke-0,2,4,6,8 dan 24. Pada hasil penelitian didapatkan bahwa ketiga antibiotik memiliki perbedaan bermakna pada semua bakteri yang diuji.

Manfaat penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas in vitro antibiotik yang digunakan untuk mengobati infeksi MRSA.

SUMMARY

IN VITRO EFFECTIVENESS OF VANCOMYCIN, LINEZOLID, AND CEFTAROLINE IN METHICILLIN-SUSCEPTIBLE STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MSSA) AND METHICILLIN- RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) ISOLATES

Eny Purwoningsih

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) is a form of resistance in *S. aureus* that carries the *mecA* gene. The gene encodes for the formation of Penicillin Binding Protein 2a (PBP2a) which has a low affinity for beta-lactam antibiotics. Infections caused by MRSA increase morbidity, mortality, length of stay in the hospital, and the cost of treatment, including the cost of antibiotics. Patients with MRSA infection also had more severe complications than patients with *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA) infection. Patients with MRSA infection cost twice as much as patients with MSSA infection. In Indonesia, there are several therapeutic options for MRSA in circulation, including Vancomycin, Linezolid and the latest is Ceftaroline. The three antibiotics have different characteristics and mechanisms of action against MRSA.

In this study, we intend to perform an analysis of the three antibiotics of choice for the treatment of MRSA. This research is an experimental study conducted at the Clinical Microbiology Laboratory of RSUD dr. Soetomo Surabaya in February 2022.

Four types of bacteria were used, namely ATCC 25923, ATCC 43300, MSSA, and MRSA which were isolates stored in the Clinical Microbiology Laboratory of RSUD dr. Soetomo Surabaya. The study used replication six times. Each antibiotic was tested with three different concentrations, namely 1 MIC, 2 MIC, and 4 MIC. Observations were made at 0,2,4,6,8 and 24 hours. The results showed that the three antibiotics had significant differences in all the bacteria tested.

The benefit of this study was to determine the effectiveness of in vitro antibiotics used to treat MRSA infections

**Uji In Vitro Efektivitas Vankomisin, Linezolid dan Seftarolin pada Isolat
Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus (MSSA) dan
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)**

Eny Purwoningsih¹, Pepy Dwi Endraswari¹, Agung Dwi Wahyu Widodo¹

¹Departemen Mikrobiologi Klinik

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD dr. Soetomo Surabaya, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Pasien dengan infeksi MRSA menghabiskan biaya dua kali lipat dari pasien dengan infeksi MSSA. Di Indonesia terdapat beberapa pilihan terapi untuk MRSA yang beredar, diantaranya Vankomisin, Linezolid dan yang terbaru adalah Seftarolin. Oleh karena itu, kami bertujuan untuk mengetahui efektivitas ketiga antibiotik tersebut

Metode: Studi eksperimental dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada Februari 2022. Bakteri yang diuji adalah ATCC 25923, ATCC 43300, MSSA dan MRSA. Sedangkan antibiotik yang digunakan adalah Vankomisin, Linezolid dan Seftarolin dengan konsentrasi yang bervariasi yaitu 1 MIC, 2 MIC dan 4 MIC. Dilakukan uji *time-kill*, penghitungan pertumbuhan koloni di media padat kemudian pembuatan kurva *time-kill* dan penentuan MBC

Hasil: Dari hasil penelitian didapatkan bahwa pada kelompok antibiotik (Vankomisin, Linezolid dan Seftarolin) terdapat perbedaan bermakna pada jumlah koloni pada jam ke-4, 6, 8, 24. Jika Vankomisin dibandingkan Linezolid tidak terdapat perbedaan bermakna jumlah bakteri kecuali pada jam ke-6. Demikian juga dengan Vankomisin dibandingkan Seftarolin juga tidak terdapat perbedaan bermakna berbeda bermakna jumlah bakteri kecuali pada jam ke-6 dan 24. Namun, jika Seftarolin dibandingkan dengan Linezolid terdapat perbedaan bermakna pada jumlah koloni pada jam 4,6,8 dan 24.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan bermakna efektivitas Vankomisin, Linezolid dan Seftarolin pada isolat MSSA dan MRSA

Kata Kunci: kurva time kill, MBC, MRSA

**In Vitro Effectiveness of Vancomycin, Linezolid, and Ceftaroline In
Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and Methicillin-
Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolates**

Abstract

Background: Patients with MRSA infection cost twice as much as patients with MSSA infection. In Indonesia, there are several therapeutic options for MRSA in circulation, including Vancomycin, Linezolid, and most recently Ceftaroline. Therefore, we aimed to determine the effectiveness of these three antibiotics

Methods: The experimental study was conducted at the Clinical Microbiology Laboratory of RSUD Dr. Soetomo Surabaya in February 2022. The bacteria tested were ATCC 25923, ATCC 43300, MSSA, and MRSA. While the antibiotics used were Vancomycin, Linezolid, and Ceftaroline with varying concentrations of 1 MIC, 2 MIC, and 4 MIC. A time-kill test was carried out, counting colony growth in solid media then making a time-kill curve and determining MBC

Results: From the results of the study, it was found that in the antibiotic group (Vancomycin, Linezolid, and Ceftaroline) there was a significant difference in the number of colonies at 4, 6, 8, 24 hours. If Vancomycin compared to Linezolid there was no significant difference in the number of bacteria except at the 4th hour. 6. Likewise with Vancomycin compared to Ceftaroline there was also no significant difference in the number of bacteria except at the 6th and 24th hours. However, if Ceftaroline was compared with Linezolid there was a significant difference in the number of colonies at 4,6,8, and 24 hours.

Conclusion: There is a significant difference in the effectiveness of Vancomycin, Linezolid, and Ceftaroline on MSSA and MRSA isolates

Keywords: time-kill curve, MBC, MRSA

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. xi	
RINGKASAN	xii
SUMMARY	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT.....	xv
DAFTAR ISI.....	xvii
DAFTAR GAMBAR	xix
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR SINGKATAN	xxi
 BAB 1 PENDAHULUAN.....	 1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan.....	3
1.3.1. Tujuan umum.....	3
1.3.2. Tujuan khusus	4
1.4. Manfaat.....	4
1.4.1. Manfaat teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat klinis	4
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 5
2.1. <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	5
2.1.1. Epidemiologi <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6
2.1.2. Patofisiologi <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	8
2.1.3. Deteksi <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA).....	11
2.2. Terapi <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	13
2.2.1. Vankomisin.....	16
2.2.2. Linezolid	17
2.2.3. Seftarolin	17
2.3. Uji Efektifitas Obat Secara In Vitro	18
2.3.1. <i>Minimum inhibitory concentration</i> (MIC).....	20
2.3.2. <i>Minimum bactericidal concentration</i> (MBC).....	22
2.3.3. Time kill assay	23

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	25
3.1. Kerangka Konseptual.....	25
3.2. Penjelasan	26
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	28
4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	28
4.1.1. Jenis penelitian	28
4.2. Populasi, Sampel, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel Penelitian	29
4.2.1. Populasi penelitian.....	29
4.2.2. Sampel penelitian	29
4.2.3. Kriteria penerimaan sampel penelitian	29
4.2.4. Besar sampel.....	30
4.2.5. Teknik pengambilan sampel	30
4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	30
4.3.1. Variabel penelitian.....	30
4.3.2. Definisi operasional	31
4.4. Bahan dan Instrumen Penelitian	32
4.4.1. Bahan penelitian	32
4.4.2. Instrumen penelitian	33
4.5. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	33
4.5.1. Lokasi penelitian.....	33
4.5.2. Waktu penelitian.....	33
4.6. Prosedur Penelitian	33
4.6.1. Pembuatan stok isolat	33
4.6.2. Pembuatan larutan stok antibiotik	34
4.6.3. Pembuatan suspensi bakteri.....	35
4.6.4. Pembuatan larutan kerja antibiotik	35
4.6.5. Uji <i>time-kill</i>	36
4.7. Alur Penelitian.....	37
4.8. Analisis Data.....	37
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS DATA.....	39
5.1 Hasil Penelitian.....	39
5.1.1 Uji <i>Time Kill</i>	39
5.1.2 Hitung Koloni pada Media Padat	40
5.1.3 Kurva <i>Time Kill</i>	41
5.2 Analisis Data Penelitian.....	45
BAB 6 PEMBAHASAN	48
6.1 Perbedaan Vankomisin, Linezolid dan Vankomisin terhadap jumlah isolat hitung koloni ATCC 25923, ATCC 43300, MSSA dan MRSA.....	48

6.2 Perbedaan dosis MIC Vankomisin, Linezolid dan Seftarolin terhadap jumlah koloni ATCC 25923, ATCC 43300, MSSA dan MRSA.....	51
6.3 Perbedaan isolat bakteri terhadap jumlah koloni ATCC 25923, ATCC 43300, MSSA dan MRSA pada paparan Vankomisin, Linezolid dan Seftarolin.....	52
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
7.1 Kesimpulan.....	53
7.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN 1	58
LAMPIRAN 2	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Morfologi <i>S.aureus</i> pada pewarnaan Gram dan koloni pada media agar darah	5
Gambar 2.2	Berbagai mekanisme obat terhadap MRSA.....	14
Gambar 2.3	Uji <i>time-kill</i>	24
Gambar 3.1	Kerangka konseptual	25
Gambar 4.1	Rancangan penelitian.....	28
Gambar 4.2	Gambar alur penelitian	39
Gambar 5.1	Tabung uji time kill	40
Gambar 5.2	Kurva <i>time-kill</i> ATCC 25923	42
Gambar 5.3	Kurva <i>time-kill</i> ATCC 43300	43
Gambar 5.4	Kurva <i>time-kill</i> isolat klinik MSSA	44
Gambar 5.5	Kurva <i>time-kill</i> isolat klinik MRSA.....	45

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Definisi operasional.....	31
Tabel 4.2	Rencana jadwal penelitian.....	33
Tabel 5.1	Hitung koloni.....	41

DAFTAR SINGKATAN

ATCC	: <i>American Type Culture Collection</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
CA-MRSA	: <i>Community Aquired-Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i>
CLSI	: <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CFU	: <i>Colony Forming Unit</i>
EUCAST	: <i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
HA-MRSA	: <i>Hospital Aquired-Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i>
MBC	: <i>Minimum Baktericidal Concentration</i>
MDR	: <i>Multi Drug Resistance</i>
MHB	: <i>Mueller Hinton Broth</i>
MIC	: <i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
MRSA	: <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: <i>Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus</i>
PAE	: <i>Post Antibiotic Effect</i>
PBP	: <i>Penicillin Binding Protein</i>
PK-PD	: <i>Pharmacokinetic-Pharmacodynamic</i>
SCCmec	: <i>Staphylococcal Cassette Chromosome mec</i>