

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN DOSIS *PARACETAMOL* DAN *IBUPROFEN*
UNTUK MENGHAMBAT PEMBENTUKAN BIOFILM
BAKTERI *Pseudomonas aeruginosa***



TIAR SONDANG ULI SIHOTANG

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
MIKROBIOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN DOSIS *PARACETAMOL* DAN *IBUPROFEN*
UNTUK MENGHAMBAT PEMBENTUKAN BIOFILM
BAKTERI *Pseudomonas aeruginosa***



TIAR SONDANG ULI SIHOTANG

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
MIKROBIOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN DOSIS *PARACETAMOL* DAN *IBUPROFEN*
UNTUK MENGHAMBAT PEMBENTUKAN BIOFILM
BAKTERI *Pseudomonas aeruginosa***

Oleh:

TIAR SONDANG ULI SIHOTANG

NIM 011828226303

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
MIKROBIOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

Lembar persetujuan

KARYA AKHIR INI TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 10 Juni 2022

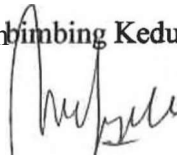
Oleh:

Pembimbing Ketua



Dr. Agung Dwi Wahyu Widodo, dr., Sp.MK, M.Ked.Klin., Sp.MK
NIP. 19750407 200604 1 001

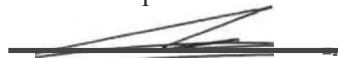
Pembimbing Kedua



Dr. M. Vitanata Arffito, dr., Sp.PD, K-PTI, FINASIM
NIP. 19710915 200604 1 001

Mengetahui,

Koordinator Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik



Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr., MS., Sp.MK (K)

NIP. 19570307 198403 2 001

HALAMAN PENGESAHAN PANITIA PENGUJI KARYA AKHIR

Penelitian Karya Akhir ini diajukan oleh :

Nama : Tiar Sondang Uli Sihotang, dr

NIM : 011828226303

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik

Judul : Perbandingan dosis *paracetamol* dan *ibuprofen* untuk
menghambat pembentukan biofilm bakteri *Pseudomonas*
aeruginosa

Karya akhir ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I MIKROBIOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Pada tanggal 27 Juni 2022

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

Anggota : 1. Dr. M. Vitanata Arfijanto, dr., Sp.PD., K-PTI., FINASIM

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

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

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

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Tiar Sondang Uli Sihotang, dr
NIM : 011828226303
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Mikrobiologi Klinik
Judul : Perbandingan dosis *paracetamol* dan *ibuprofen*
untuk menghambat pembentukan biofilm bakteri
Pseudomonas aeruginosa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Karya Akhir saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) dan bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiarism) dari karya orang lain. Karya Akhir ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik. Dalam Karya Akhir 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 Mei 2022

Tiar Sondang Uli Sihotang, dr
NIM. 011828226303

KATA PENGANTAR

Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* mempunyai banyak faktor virulensi, salah satunya adalah biofilm, yang menyebabkan *Pseudomonas aeruginosa* sulit untuk dieradikasi. Lambatnya penemuan dan pengembangan obat antibiotik baru, menyebabkan peneliti harus kreatif untuk mengembangkan obat yang salah satunya mempunyai target pada faktor virulensi bakteri. *Paracetamol* dan *ibuprofen* mempunyai aktivitas menghambat *Quorum sensing* dan faktor virulensi *Pseudomonas aeruginosa*. Hambatan *Paracetamol* dan *ibuprofen* terhadap pembentukan biofilm *Pseudomonas aeruginosa* dapat diuji dengan metode mikrotiter *plate* menggunakan pewarnaan kristal violet.

Karya Akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Mikrobiologi Klinik di Universitas Airlangga Surabaya. Hasil penelitian yang dicapai diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai dosis *paracetamol* dan *ibuprofen* dalam menghambat pembentukan biofilm bakteri *Pseudomonas aeruginosa* secara invitro dan memberikan informasi bahwa obat *paracetamol* dan *ibuprofen* dapat digunakan pada infeksi bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pembentuk biofilm. Peneliti sudah seoptimal mungkin berupaya membuat Karya Akhir 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 Karya Akhir berjudul “Perbandingan dosis *paracetamol* dan *ibuprofen* untuk menghambat pembentukan biofilm bakteri *Pseudomonas aeruginosa*”

Saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan kepada Dr. Agung Dwi Wahyu Widodo, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK selaku pembimbing utama dan Dr. M. Vitanata Arfijanto, dr., Sp.PD., K-PTI., FINASIM selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, memberikan perhatian, bimbingan, arahan serta motivasi pada setiap konsultasi dan selama saya menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Lindawati Alimsardjono, dr., M.Kes., Sp.MK(K) dan Pepy Dwi Endraswari, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK selaku penguji yang dengan penuh kesabaran memberi bimbingan, nasihat, arahan, dan perbaikan selama saya menempuh pendidikan Mikrobiologi Klinik. 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 Program Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik di 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 Program Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi 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 Program Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik di RSUD Dr. Soetomo.

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, bimbingan dan arahan kepada saya selama menempuh pendidikan dibidang 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 Program Pendidikan Dokter Spesialis I 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 karya akhir 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 Program Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik. Semoga Tuhan yang maha esa melimpahkan berkat, karunia dan kesehatan untuk kita semua.

Surabaya, 30 Mei 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 : 011828226303
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik
Departemen : Mikrobiologi Klinik
Fakultas : Kedokteran
Jenis karya : Karya Akhir

Dengan 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 dosis *paracetamol* dan *ibuprofen* untuk menghambat pembentukan biofilm bakteri *Pseudomonas aeruginosa*

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.



di Surabaya

Pada 30 Mei 2022

menyatakan

Tiar Sondang Uli Sihotang, dr

RINGKASAN

**PERBANDINGAN DOSIS *PARACETAMOL* DAN *IBUPROFEN* UNTUK
MENGHAMBAT PEMBENTUKAN BIOFILM
BAKTERI *Pseudomonas aeruginosa***

Tiar Sondang Uli Sihotang

Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* mempunyai banyak faktor virulensi, salah satunya adalah biofilm, yang menyebabkan *Pseudomonas aeruginosa* sulit untuk dieradikasi. Data di tahun 2017 menyatakan bahwa *bloodstream infection* yang berkaitan dengan terbentuknya biofilm menyebabkan hingga 15-30% kematian (Pinto, Simões, & Borges, 2021).

Beberapa antimikrobal menjadi tidak efektif untuk terapi bakteri *Multiple drug resistance* dan yang membentuk biofilm, sehingga strategi mencari alternatif terapi mulai dikembangkan (Dai *et al.*, 2019). Sekarang ini dikembangkan obat sebagai antivirulensi dengan target kerja pada faktor virulensi bakteri dan beberapa strategi fokus pada regulasi produk virulensi melalui hambatan komunikasi sel ke sel yang disebut *quorum sensing*. Dengan menghambat *quorum sensing* secara tidak langsung menghambat pembentukan biofilm (Seleem *et al.*, 2021).

Antipiretik dan analgesik merupakan obat yang paling sering digunakan pada penyakit infeksi. Beberapa analgesik secara langsung dan tidak langsung mempunyai efek menghambat pembentukan biofilm atau antibiofilm. Studi yang ada sebelumnya menginvestigasi bahwa *paracetamol* berpotensi mempunyai aktivitas penghambat virulensi dan patogenisitas *Pseudomonas aeruginosa* strain PAO1 (Zimmermann & Curtis, 2017).

Studi-studi sebelumnya membuktikan bahwa *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) dapat dipakai sebagai antimikrobal dan antibiofilm pada beberapa bakteri sejak obat-obat ini semakin sering digunakan, sehingga diharapkan juga mampu untuk mengeradikasi infeksi yang berhubungan dengan biofilm (Hall *et al.*, 2016; Paes Leme & da Silva, 2021).

Pada penelitian ini peneliti melakukan uji dengan membandingkan paparan dosis *paracetamol* dan *ibuprofen* untuk menghambat pembentukan biofilm isolat klinis tersimpan *Pseudomonas aeruginosa* di laboratorium Mikrobiologi Klinik Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo.

Pada penelitian ini, inokulum isolat *Pseudomonas aeruginosa* ke dalam media *Tryptic Soy Broth* disesuaikan mencapai 1×10^8 CFU/ml atau 0,5McFarland ditambahkan sukrosa 5%, kemudian ambil 20µl dan tambahkan 180 µl *Tryptic Soy Broth* masukkan dalam mikrotiter *plate*. Kemudian tambahkan 20µl larutan obat *paracetamol* dengan dosis 125mg, 250mg, 500mg, 1000mg dan *ibuprofen* dengan dosis 200mg, 400mg, 600mg, 800mg, masing-masing. Setelah melalui beberapa langkah dalam prosedur kerja pada mikrotiter *plate*, pembentukan biofilm diamati dengan mengukur *optical density* menggunakan ELISA reader.

Hasil penelitian didapatkan *paracetamol* dan *ibuprofen* mampu menghambat pembentukan biofilm. Dosis *paracetamol* 1000mg mampu mencapai rerata penghambatan pembentukan biofilm enam isolat *Pseudomonas aeruginosa*

hingga 68,15%. Dosis *ibuprofen* 800mg mampu menghambat pembentukan biofilm *Pseudomonas aeruginosa* dengan persentase tertinggi 49,13%.

Hasil uji statistik perbandingan dosis yang mampu menghambat *Pseudomonas aeruginosa*, untuk *paracetamol* menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai $p < 0,05$ untuk semua dosis uji, sementara untuk dosis *ibuprofen* memperlihatkan perbedaan yang bermakna $p < 0,05$, kecuali untuk dosis 600mg dan 800mg tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dengan nilai $p = 0,422$ ($p > 0,05$).

Hasil penelitian ini berguna untuk memberikan informasi ilmiah mengenai dosis *paracetamol* dan *ibuprofen* dalam menghambat pembentukan biofilm bakteri *Pseudomonas aeruginosa* secara invitro dan memberikan informasi obat *paracetamol* dan *ibuprofen* dapat digunakan pada infeksi bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pembentuk biofilm.

SUMMARY

**COMPARISON OF DOSES OF PARACETAMOL AND IBUPROFEN TO
INHIBIT THE FORMATION OF BIOFILMS
Pseudomonas aeruginosa BACTERIA**

Tiar Sondang Uli Sihotang

The bacterium *Pseudomonas aeruginosa* has many virulence factors, one of which is biofilm, which makes *Pseudomonas aeruginosa* difficult to administer. Data in 2017 stated that bloodstream infections related to the formation of biofilms cause up to 15-30% of deaths (Pinto, Simões, & Borges, 2021).

Some antimicrobials become ineffective for multiple drug resistance bacterial therapy and that forms biofilms, so strategies for finding therapeutic alternatives are beginning to be developed (Dai et al., 2019). It is now developing the drug as an antivirulence with target work on bacterial virulence factors and several strategies focus on regulation of virulence products through cell-to-cell communication barriers called quorum sensing. By inhibiting quorum sensing indirectly inhibits the formation of biofilms (Seleem et al., 2021).

Antipyretics and analgesics are the most commonly used drugs in infectious diseases. Some analgesics directly and indirectly have the effect of inhibiting the formation of biofilms or antibiofilms. Previous studies have investigated that paracetamol has the potential to have virulence inhibitor activity and pathogenicity *Pseudomonas aeruginosa* strain PAO1 (Zimmermann & Curtis, 2017).

Previous studies have proven that Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) can be used as antimicrobials and antibiofilms in some bacteria since these drugs are increasingly used, so it is also expected to be able to treat biofilm-related infections (Hall et al., 2016; Paes Leme & da Silva, 2021).

In this study, researchers conducted a test by comparing exposure to doses of paracetamol and ibuprofen to inhibit the formation of biofilms of stored clinical isolate *Pseudomonas aeruginosa* in the Clinical Microbiology laboratory of Dr. Soetomo Regional General Hospital.

In this study, the inoculum isolates *Pseudomonas aeruginosa* into the Medium Tryptic Soy Broth adjusted to 1×10^8 CFU/ml or 0.5McFarland added 5% sucrose, then take 20ul and add 180ul tryptic soy broth inserted in the microtiter plate. Then add 20ul of paracetamol drug solution at doses of 125mg, 250mg, 500mg, 1000mg and ibuprofen at doses of 200mg, 400mg, 600mg, 800mg, respectively. After going through several steps in the working procedure on the microtiter plate, the formation of biofilms is observed by measuring optical density using ELISA reader.

The results of the study obtained paracetamol and ibuprofen can inhibit the formation of biofilms. A paracetamol dose of 1000mg is able to achieve inhibition of the formation of *pseudomonas aeruginosa* biofilm up to 68,15%. A dose of ibuprofen of 800mg was able to inhibit the formation of *pseudomonas aeruginosa* biofilm with the highest percentage of 49,13%.

The results of statistical tests of dose comparisons capable of inhibiting *Pseudomonas aeruginosa*, for paracetamol showed a meaningful difference with a value of $p < 0.05$ for all test doses, while for ibuprofen doses showed a meaningful difference of $p < 0.05$, except for doses of 600mg and 800mg, no meaningful difference was obtained with a value of $p = 0.422$ ($p > 0.05$).

The results of this study are useful to provide scientific information about the dose of paracetamol and ibuprofen in inhibiting the formation of biofilm bacteria *Pseudomonas aeruginosa* invitro and provide information on paracetamol and ibuprofen drugs can be used in bacterial infections *Pseudomonas aeruginosa* form biofilms.

**PERBANDINGAN DOSIS *PARACETAMOL* DAN *IBUPROFEN* UNTUK
MENGHAMBAT PEMBENTUKAN BIOFILM
BAKTERI *Pseudomonas aeruginosa***

Tiar Sondang U S¹, Agung Dwi W W¹, Muhammad Vitanata A ²

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

ABSTRAK

Latar Belakang: Beberapa antimikrobal tidak efektif untuk terapi bakteri *Multiple drug resistance* dan yang membentuk biofilm sehingga strategi mencari alternatif terapi mulai dikembangkan. Sekarang dikembangkan obat antivirulensi dengan target pada faktor virulensi dan beberapa strategi fokus pada regulasi produk virulensi melalui hambatan komunikasi sel ke sel yang disebut *quorum sensing*. Dengan menghambat *quorum sensing* secara tidak langsung menghambat pembentukan biofilm. *Paracetamol* dan *ibuprofen* sebagai obat non antibiotik yang mempunyai potensi sebagai penghambat pembentukan biofilm. Pada penelitian ini dilakukan uji membandingkan paparan dosis *paracetamol* dan *ibuprofen* untuk menghambat pembentukan biofilm isolat klinis tersimpan *Pseudomonas aeruginosa*.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian *true eksperimental* menggunakan isolat klinis tersimpan *Pseudomonas aeruginosa*. Paparan *paracetamol* dosis 125mg, 250mg, 500mg, 1000mg, dan *ibuprofen* dosis 200mg, 400mg, 600mg, 800mg. Selanjutnya diamati penurunan nilai *optical density* sebagai penghambatan terbentuknya biofilm dan lakukan uji statistik.

Hasil: Hasil penelitian didapatkan *paracetamol* dan *ibuprofen* mampu menghambat pembentukan biofilm. Dosis *paracetamol* 1000mg mampu menghambat pembentukan biofilm *Pseudomonas aeruginosa* hingga 68,15%. Dosis *ibuprofen* 800mg mampu menghambat hingga 49,13%. Hasil uji statistik perbandingan dosis yang mampu menghambat, *paracetamol* dan *ibuprofen* menunjukkan perbedaan yang bermakna untuk semua dosis, kecuali *ibuprofen* dosis 600mg dan 800mg tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai $p=0,422$.

Kesimpulan: *Paracetamol* dan *ibuprofen* mampu menghambat pembentukan biofilm bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dengan aktivitas *concentration-dependent* melalui uji pengukuran nilai *optical density* menggunakan ELISA reader. Uji statistik memperlihatkan perbedaan bermakna untuk semua dosis paparan kecuali *ibuprofen* dengan dosis 600mg dan 800mg.

Kata kunci: Biofilm, *paracetamol*, *ibuprofen*, *Pseudomonas aeruginosa*

**COMPARISON OF DOSES OF PARACETAMOL AND IBUPROFEN TO
INHIBIT THE FORMATION OF BIOFILMS
Pseudomonas aeruginosa BACTERIA**

Tiar Sondang U S¹, Agung Dwi W W¹, Muhammad Vitanata A²

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

ABSTRACT

Background: Some antimicrobials are not effective for bacterial therapy. Multiple drug resistance and that form biofilms so strategies of looking for alternative therapies began to be developed. Now developed antivirulence drugs with targets on virulence factors and several strategies focus on the regulation of virulence products through a barrier to cell-to-cell communication called quorum sensing. By inhibiting quorum sensing indirectly inhibits the formation of biofilms. Paracetamol and ibuprofen as non-antibiotic drugs that have the potential to inhibit the formation of biofilms. In this study, a trial was carried out comparing exposure to doses of paracetamol and ibuprofen to inhibit the formation of biofilms of clinical isolates stored *pseudomonas aeruginosa*.

Method: This study is a true experimental study using clinically stored isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Exposure to paracetamol dosages of 125mg, 250mg, 500mg, 1000mg, and ibuprofen dosages of 200mg, 400mg, 600mg, 800mg. Furthermore, a decrease in the value of optical density was observed as an inhibition of the formation of biofilms and conducted statistical tests.

Results: The results of the study obtained paracetamol and ibuprofen were able to inhibit the formation of biofilms. A dose of paracetamol 1000mg is able to inhibit the formation of *pseudomonas aeruginosa* biofilm up to 68.15%. A dose of ibuprofen 800mg is able to inhibit up to 49.13%. The results of statistical tests comparing doses capable of inhibiting, paracetamol and ibuprofen showed significant differences for all doses, except ibuprofen doses of 600mg and 800mg were not obtained significantly different from $p=0.422$ values.

Conclusion: Paracetamol and ibuprofen are able to inhibit the formation of biofilm of *pseudomonas aeruginosa* bacteria with concentration-dependent activity through optical density value measurement tests using ELISA reader. Statistical tests showed significant differences for all doses of exposure except ibuprofen with doses of 600mg and 800mg.

Keywords: Biofilm, paracetamol, ibuprofen, *Pseudomonas aeruginosa*

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM.....	ii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN PANITIA PENGUJI HASIL PENELITIAN KARYA AKHIR	iv
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	v
KATA PENGANTAR	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	x
RINGKASAN	xi
SUMMARY	xiii
ABSTRAK.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
DAFTAR ISI.....	xvii
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR GAMBAR	xxi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxii
DAFTAR SINGKATAN	xxiii
 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.....	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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
2.2 Biofilm <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
2.2.1 Struktur biofilm	8
2.2.1.1 Eksopolisakarida	10
2.2.1.2 <i>Extracellular DNA</i>	11
2.2.1.3 Protein ekstraseluler	12
2.2.2 Proses pembentukan biofilm.....	13
2.2.2.1 Perlekatan awal (<i>attachment</i>).....	13
2.2.2.2 Maturasi biofilm.....	14
2.2.2.3 Perlepasan (<i>detachment</i>)	15

2.2.3	Sistem regulasi pembentukan biofilm	15
2.2.3.1	C-di-GMP.....	16
2.2.3.2	<i>Quorum sensing</i>	16
2.2.3.3	<i>GacA/GacS dan RetS/LadS Two-Component System</i>	19
2.3	<i>Paracetamol dan Ibuprofen</i>	20
2.4	Efek <i>Paracetamol dan Ibuprofen</i> pada <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN	24
3.1	Kerangka Konseptual Penelitian.....	24
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual Penelitian	25
3.3	Hipotesis Penelitian	27
BAB 4	METODE PENELITIAN	28
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian.....	28
4.1.1	Jenis penelitian.....	28
4.1.2	Rancangan penelitian.....	28
4.2	Populasi, Sampel, Besar Sampel, Cara Pengambilan Sampel dan Kriteria Penerimaan Sampel Penelitian	29
4.2.1	Populasi penelitian.....	29
4.2.2	Sampel penelitian.....	29
4.2.3	Besar sampel penelitian.....	30
4.2.4	Cara pengambilan sampel penelitian.....	30
4.2.5	Kriteria penerimaan sampel penelitian.....	30
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	31
4.3.1	Variabel penelitian.....	31
4.3.2	Definisi operasional penelitian	32
4.4	Bahan dan Instrumen Penelitian	33
4.5	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	32
4.5.1	Lokasi penelitian.....	33
4.5.2	Waktu penelitian.....	33
4.6	Uji Pendahuluan.....	34
4.7	Prosedur Pengumpulan Data	34
4.8	Alur Penelitian.....	35
4.9	Analisis Data	36
BAB 5	ANALISIS HASIL PENELITIAN	37
5.1	Data Penelitian.....	37
5.2	Hasil dan Analisis Hasil Penelitian.....	37
BAB 6	PEMBAHASAN	47
BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN	54
5.1	Kesimpulan.....	54
5.2	Saran	54

DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN.....	60

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Definisi operasional	32
Tabel 4.2 Rencana jadwal penelitian	34
Tabel 5.1 Rerata <i>optical density</i> dan persentase penghambatan biofilm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan <i>paracetamol</i>	38
Tabel 5.2 Rerata <i>optical density</i> dan persentase penghambatan biofilm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan <i>ibuprofen</i>	41
Tabel 5.3 Signifikansi antar dosis <i>paracetamol</i> dari hasil uji <i>Post-Hoc</i> menggunakan <i>Least Significant Difference</i>	45
Tabel 5.4 Signifikansi antar dosis <i>paracetamol</i> dari hasil uji <i>Post-Hoc</i> menggunakan <i>Mann Whitney</i>	46

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Morfologi <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
Gambar 2.2 Skema Proses pembentukan biofilm	13
Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian	24
Gambar 4.1 Rancangan penelitian	28
Gambar 4.2 Skema alur penelitian	35
Gambar 5.1 Grafik penurunan <i>optical density</i> biofilm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan <i>paracetamol</i>	39
Gambar 5.2 Grafik rerata penurunan <i>optical density</i> biofilm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan <i>paracetamol</i>	39
Gambar 5.3 Grafik persentase hambatan biofilm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan <i>paracetamol</i>	40
Gambar 5.4 Grafik rerata persentase hambatan biofilm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan obat <i>paracetamol</i>	40
Gambar 5.5 Grafik penurunan <i>optical density</i> biofilm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan <i>ibuprofen</i>	42
Gambar 5.6 Grafik rerata penurunan <i>optical density</i> biofilm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan <i>ibuprofen</i>	42
Gambar 5.7 Grafik persentase hambatan biofilm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan <i>ibuprofen</i>	43
Gambar 5.8 Grafik rerata persentase hambatan biofilm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan paparan <i>ibuprofen</i>	43

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Keterangan laik etik.....	60
Lampiran 2 Hasil analisis statistik	61
Lampiran 3 Dokumentasi hasil penelitian.....	71

DAFTAR SINGKATAN

AHL	<i>Acyl homoserine lactone</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
BHL	<i>N-butyrylhomoserine lactone</i>
C-di-GMP	<i>Bis-(3'-5')-cyclic dimeric guanosine monophosphate</i>
CFU	<i>Colony Forming Unit</i>
CSF	<i>Cerebrospinal fluid</i>
C4-HSL	<i>N-butanoyl-L-homoserine lactone</i>
COX	<i>Cyclooxygenase</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DMSO	<i>Dimethyl sulfoxide</i>
eDNA	<i>Extracellular DNA</i>
EPS	<i>Extracellular polymeric substance</i>
GMP	<i>Guanosine monophosphate</i>
HAI	<i>Healthcare associated infection</i>
IQS	<i>Integrated quorum sensing</i>
Las	<i>Elastase</i>
LPS	<i>Lipopolisakarida</i>
LSD	<i>Least Significant Difference</i>
MDR	<i>Multiple drug Resistance</i>
McF	<i>McFarland</i>
MHB	<i>Mueller Hinton Broth</i>
NS	<i>Normal Saline</i>
NSAID	<i>Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs</i>
OD	<i>Optical density</i>
OdDHL	<i>N-(3-oxododecanoyl)-homoserine lactone</i>
Pae	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAI	<i>Pseudomonas autoinducer</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
RSUD	<i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
T1SS	<i>Type 1 secretory system</i>
T2SS	<i>Type 2 secretory system</i>
T4P	<i>Pili tipe 4</i>
QQ	<i>Quorum quenching</i>
QS	<i>Quorum sensing</i>
<i>3-oxo-C₁₂-HSL</i>	<i>N-3-oxo-dodecanoyl-homoserine lactone</i>