

**KARYA AKHIR**

**EFEK KOMBINASI *N-ACETYL CYSTEINE* DENGAN VANKOMISIN  
ATAU LINEZOLID UNTUK ERADIKASI BIOFILM  
*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)**



**ENY PURWONINGSIH**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
MIKROBIOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2022**

**KARYA AKHIR**

**EFEK KOMBINASI *N-ACETYL CYSTEINE* DENGAN VANKOMISIN  
ATAU LINEZOLID UNTUK ERADIKASI BIOFILM  
*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)**

**Oleh:**

**ENY PURWONINGSIH**

**NIM 011828226304**

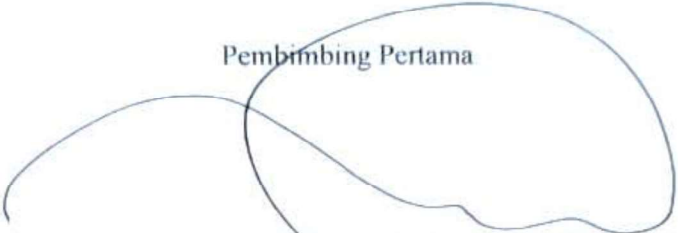
**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
MIKROBIOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2022**

**LEMBAR PERSETUJUAN**

KARYA AKHIR INI TELAH DISETUJUI  
PADA TANGGAL 10 JUNI 2022

Oleh:

Pembimbing Pertama



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

Pembimbing Kedua



Dr. M. Vitanata Arfijanto, dr., Sp.PD., K-PTI., FINASIM  
NIP. 197100915 200604 1 001

Mengetahui,

Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik



Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr., MS., Sp.MK (K)  
NIP. 19570307 198403 2 001

## HALAMAN PENGESAHAN

Karya Akhir ini diajukan oleh:

Nama : Eny Purwoningsih, dr  
NIM : 011828226304  
Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis 1 Mikrobiologi Klinik  
Judul : Efek Kombinasi *N-acetyl cysteine* dengan Vankomisin atau  
Linezolid untuk Eradikasi Biofilm *Methicillin-resistant*  
*Staphylococcus aureus* (MRSA)

Karya Akhir ini telah diuji dan dinilai oleh Panitia Penguji pada  
Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Mikrobiologi Klinik  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Pada tanggal: 29 Juni 2022

### Panitia Penguji

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

**HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI KARYA AKHIR**

Karya ahkir ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada  
Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Mikrobiologi Klinik  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
pada tanggal Juni 2022

**Panitia Penguji**

Ketua : \_Dr.Agung Dwi Wahyu W.,dr.,M.Si.,M.Ked.Klin.,Sp.MK  
Anggota : Dr.M.Vitanata Arfijanto, dr.,Sp.PD.,K-PTI.,FINASIM  
Pepy Dwi Endraswari,dr.,M.Si.,M.Ked.Klin.,Sp.MK  
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 Karya Akhir

### HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Eny Purwoningsih, dr  
NIM : 011828226304  
Program studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Mikrobiologi Klinik  
Judul : Efek Kombinasi *N-acetyl cysteine* dengan Vankomisin atau Linezolid untuk Eradikasi Biofilm *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. 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 dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, Juni 2022

Yang membuat pernyataan,



Eny Purwoningsih, dr

NIM. 011828226304

## KATA PENGANTAR

*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) diketahui memiliki kemampuan dapat membentuk biofilm pada permukaan yang biotik maupun abiotik. Laju difusi biosida atau antibiotik apa pun bervariasi di seluruh permukaan biofilm tergantung pada suhu sel, ukuran molekul, dan konsentrasi gradien molekul. Vankomisin adalah golongan glikopeptida merupakan obat parenteral pilihan utama pada infeksi MRSA. Linezolid merupakan antibiotik pilihan lainnya untuk infeksi MRSA yang merupakan golongan oxazolidinone.. *N-acetyl cysteine* (NAC) merupakan salah satu agen pengganggu biofilm secara langsung yang dapat menurunkan matriks biofilm sehingga sel biofilm dapat keluar dengan sedikit perubahan pada keadaan fisiologis mereka. Gangguan biofilm menyebabkan degradasi matriks yang secara paksa melepaskan sel-sel biofilm yang tertanam. Tanpa perlindungan matriks biofilm, sel-sel bakteri yang dilepaskan mudah terpapar antimikroba sehingga dapat dicapai pemberantasan infeksi biofilm.

Karya akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 di Universitas Airlangga Surabaya. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi tentang efek pemberian kombinasi NAC dengan Vankomisin atau Linezolid pada eradikasi biofilm MRSA. Peneliti telah berupaya membuat karya akhir 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 karya akhir dengan judul Efek Kombinasi *N-acetyl cysteine* dengan Vankomisin atau Linezolid untuk Eradikasi Biofilm *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) sebagai salah satu persyaratan untuk menerima tanda keahlian Spesialis Mikrobiologi Klinik pada Program Studi Dokter Spesialis 1 Mikrobiologi Klini 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 Dr.M.Vitanata Arfijanto, dr.,Sp.PD.,K-PTI.,FINASIM selaku pembimbing karya akhir 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. 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), Pepy Dwi Endraswari, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK, 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.
6. Seluruh analis, tenaga administrasi dan karyawan di unit Mikrobiologi Klinik RS dr Soetomo Surabaya atas segala bantuan, dan motivasi selama pendidikan.
7. Seluruh pasien yang telah kami rawat atas ketulusan dan kerjasamanya, sekaligus menjadi guru bagi kami selama pendidikan.

8. 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.
9. Seluruh rekan-rekan PPDS-1 Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas segala kerjasama, bantuan dan semangat selama pendidikan.
10. 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.
11. 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, Juni 2022

dr. Eny Purwoningsih

**HALAMAN PENYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA AKHIR  
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : dr. Eny Purwoningsih

NIM : 011828226304

Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis 1 Mikrobiologi Klinik

Departemen : Mikrobiologi Klinik

Fakultas : Kedokteran

Jenis : Karya Akhir

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 :

“Efek Kombinasi *N-acetyl cysteine* dengan Vankomisin atau Linezolid untuk Eradikasi Biofilm *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, Juni 2022

Yang membuat pernyataan,



Eny Purwoningsih, dr

NIM. 011828226304

## RINGKASAN

### **EFEK KOMBINASI *N-ACETYL CYSTEINE* DENGAN VANKOMISIN ATAU LINEZOLID UNTUK ERADIKASI BIOFILM *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)**

**Eny Purwoningsih**

*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) diketahui memiliki kemampuan dapat membentuk biofilm pada permukaan yang biotik maupun abiotik. Laju difusi biosida atau antibiotik apa pun bervariasi di seluruh permukaan biofilm tergantung pada suhu sel, ukuran molekul, dan konsentrasi gradien molekul. Vankomisin adalah golongan glikopeptida merupakan obat parenteral pilihan utama pada infeksi MRSA. Linezolid merupakan antibiotik pilihan lainnya untuk infeksi MRSA yang merupakan golongan oxazolidinone. *N-acetyl cysteine* (NAC) merupakan salah satu agen pengganggu biofilm secara langsung yang dapat menurunkan matriks biofilm sehingga sel biofilm dapat keluar dengan sedikit perubahan pada keadaan fisiologis mereka.

Secara tradisional, infeksi telah diobati dengan menargetkan patogen penyebab secara langsung. Namun konsentrasi terapeutik efektif pada beberapa antibiotik terhadap bakteri dalam biofilm mungkin 100 bahkan 1000 kali lipat lebih tinggi dibandingkan bakteri bentuk planktoniknya. Gangguan biofilm menyebabkan degradasi matriks yang secara paksa melepaskan sel-sel biofilm yang tertanam. Tanpa perlindungan matriks biofilm, sel-sel bakteri yang dilepaskan mudah terpapar antimikroba sehingga dapat dicapai pemberantasan infeksi biofilm.

Pada penelitian ini, kami bermaksud melakukan analisis terhadap massa dan metabolisme biofilm pada paparan kombinasi NAC dengan Vankomisin atau Linezolid untuk eradikasi biofilm MRSA. Penelitian ini adalah studi eksperimental yang dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD dr. Soetomo Surabaya pada Juni 2022. Dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah 8 mg/mL NAC, 2 µg/mL Vankomisin dan 4 µg/mL Linezolid. Enam kelompok paparan dilakukan pada biofilm berusia 24 jam dari 6 isolat MRSA meliputi kelompok kontrol, kelompok NAC, kelompok Vankomisin, kelompok Linezolid, kelompok kombinasi NAC dan Vankomisin dan kelompok kombinasi NAC dan Linezolid. Penelitian menggunakan replikasi sebanyak enam kali. Pada hasil penelitian didapatkan bahwa penggunaan kombinasi NAC dengan Vankomisin atau Linezolid lebih baik dari penggunaan tunggal NAC maupun Vankomisin atau Linezolid saja. Namun tidak ada perbedaan bermakna antar kedua kombinasi tersebut.

Manfaat penelitian ini adalah untuk mengetahui efek kombinasi NAC dengan Vankomisin atau Linezolid pada eradikasi biofilm MRSA yang diamati pada hasil massa dan metabolisme biofilm.

## SUMMARY

### EFFECT OF N-ACETYL CYSTEINE COMBINATION WITH VANCOMICIN OR LINEZOLID ON BIOFILM ERADICATION

*Staphylococcus aureus* methicillin-resistant (MRSA)

**Eny Purwoningsih**

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) can build biofilms on biotic and abiotic surfaces. Depending on cell temperature, molecular size, and concentration gradient, any biocide or antibiotic diffuses at a different rate over the biofilm surface. The parenteral treatment of choice for MRSA infection is Vancomycin, which is a glycopeptide. In the oxazolidinone family, Linezolid is another antibiotic for MRSA infection. N-acetyl cysteine (NAC) is a naturally occurring biofilm disruptive chemical that can breakdown the biofilm matrix, allowing biofilm cells to escape with minimal physiological impact.

In the past, illnesses were treated by directly attacking the bacterium that caused the ailment. Antibiotics against sessile bacteria, on the other hand, have a therapeutic concentration 100 to 1000 times higher than those against planktonic bacteria. Biofilm disruption also leads to matrix breakdown, which forces the implanted biofilm cells to separate. The liberated bacterial cells are easily exposed to antimicrobials without the protection of the biofilm matrix, making it possible to eradicate biofilm infection.

In this study, we want to examine biofilms, their mass, and metabolism after exposure to a combination of NAC and Vancomycin or Linezolid to remove MRSA biofilms. An experimental study was done at the RSUD Dr. Soetomo Surabaya Clinical Microbiology Laboratory in June 2022. In this investigation, 8 mg/mL of NAC, 2 g/mL of Vancomycin, and 4 g/mL of Linezolid were employed in this study. The control group, NAC group, Vancomycin group, Linezolid group, NAC and Vancomycin combination group, and NAC and Linezolid combination group were all tested on 24-hour biofilm from 6 MRSA isolates. Six replications were employed in the investigation. The results showed that using NAC combined with Vancomycin or Linezolid was superior to using NAC alone.

This study aimed to see how the combination of NAC with Vancomycin or Linezolid affected MRSA biofilm eradication as measured by mass yield and biofilm metabolism.

**Efek kombinasi *N-acetyl cysteine* dengan Vankomisin atau Linezolid untuk eradikasi biofilm *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)**

Eny Purwoningsih<sup>1</sup>, M.Vitanata Arfijanto<sup>2</sup>, Agung Dwi Wahyu Widodo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Mikrobiologi Klinik, <sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD dr. Soetomo Surabaya, Indonesia

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** MRSA memiliki kemampuan membentuk biofilm yang menimbulkan penyulit dalam pemberian antibiotik. Vankomisin dan Linezolid digunakan di Indonesia sebagai obat parenteral utama dalam pengobatan infeksi MRSA. NAC dapat merusak matrik biofilm sehingga kombinasi dengan antibiotik diharapkan dapat meningkatkan kemampuan mereka untuk mengeradikasi biofilm MRSA

**Metode:** Studi eksperimental dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada Juni 2022. Bakteri pembentuk biofilm yang diuji adalah isolate klinik MRSA. Antibiotik yang digunakan adalah Vankomisin 2 µg/mL, Linezolid dosis 4 µg/mL, sedangkan NAC menggunakan dosis 8 mg/mL. Dilakukan uji *microtiter biofilm assay* untuk mengamati efek paparan obat terhadap biofilm yang terbentuk. Eradikasi biofilm dilihat dari hasil massa dan metabolisme biofilm setelah perlakuan dibandingkan dengan kontrol.

**Hasil:** Dari hasil penelitian didapatkan bahwa Pada hasil penelitian didapatkan bahwa penggunaan kombinasi NAC dengan Vankomisin atau Linezolid lebih baik dari penggunaan tunggal NAC maupun Vankomisin atau Linezolid saja. Namun tidak ada perbedaan bermakna antar kedua kombinasi tersebut.

**Kesimpulan:** Kombinasi NAC dan Vankomisin memberikan efek sama baiknya dengan kombinasi NAC dan Linezolid pada eradikasi biofilm MRSA

**Kata Kunci:** biofilm, eradikasi, MRSA

## **Combination Effect Of N-Acetyl Cysteine With Vancomycin Or Linezolid For Biofilm Eradication *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)**

Eny Purwoningsih<sup>1</sup>, M.Vitanata Arfijanto<sup>2</sup>, Agung Dwi Wahyu Widodo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Microbiology, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine  
Fakulty of Medicine, Airlangga University – RSUD dr. Soetomo Surabaya, Indonesia

### **Abstract**

**Background:** Antibiotics are challenging to deliver because MRSA can build biofilms. In Indonesia, the major parenteral antibiotics for treating MRSA infections are Vancomycin and Linezolid. Because NAC can degrade the biofilm matrix, it is believed that combining it with antibiotics will improve their capacity to destroy MRSA biofilms.

**Methods:** An experiment was done at RSUD Dr. Soetomo Surabaya's Clinical Microbiology Laboratory in June 2022. The MRSA clinical isolates were the biofilm-forming bacteria investigated. The antibiotics utilized were Vancomycin (2 g/mL), Linezolid (4 g/mL), and NAC (8 mg/mL). A biofilm assay microtiter test was also carried out to see how drug exposure affected the biofilm that had grown. When comparing the mass yield and biofilm metabolism after treatment to the control, biofilm eradication was observed.

**Results:** According to the study's findings, using a combination of NAC with Vancomycin or Linezolid was superior to using NAC, Vancomycin, or Linezolid alone. There was no apparent difference between the two combinations, however.

**Conclusion:** In terms of eliminating MRSA biofilms, the combination of NAC and Vancomycin had the same effect as the combination of NAC and Linezolid.

**Keywords:** biofilm, eradication, MRSA

## DAFTAR ISI

|                                                                     | Halaman |
|---------------------------------------------------------------------|---------|
| SAMPUL LUAR.....                                                    | i       |
| SAMPUL DALAM.....                                                   | ii      |
| LEMBAR PERSETUJUAN.....                                             | iii     |
| HALAMAN PENGESAHAN.....                                             | iv      |
| HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI KARYA AKHIR.....                  | v       |
| HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....                                | vi      |
| KATA PENGANTAR .....                                                | vii     |
| UCAPAN TERIMA KASIH.....                                            | viii    |
| HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA AKHIR .....          | xi      |
| RINGKASAN .....                                                     | xii     |
| SUMMARY.....                                                        | xiii    |
| ABSTRAK .....                                                       | xiv     |
| ABSTRACT.....                                                       | xv      |
| DAFTAR ISI.....                                                     | xvi     |
| DAFTAR GAMBAR .....                                                 | xviii   |
| DAFTAR TABEL .....                                                  | xx      |
| DAFTAR SINGKATAN .....                                              | xxi     |
| <br>BAB 1 PENDAHULUAN .....                                         | <br>1   |
| 1.1 Latar Belakang.....                                             | 1       |
| 1.2 Rumusan Masalah.....                                            | 3       |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....                                          | 3       |
| 1.3.1 Tujuan Umum.....                                              | 3       |
| 1.3.2 Tujuan Khusus .....                                           | 4       |
| 1.4 Manfaat Penelitian.....                                         | 5       |
| 1.4.1 Manfaat Teoritis .....                                        | 5       |
| 1.4.2 Manfaat Klinis .....                                          | 5       |
| <br>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....                                    | <br>6   |
| 2.1 Biofilm.....                                                    | 6       |
| 2.1.1 Pembentukan Biofilm.....                                      | 6       |
| 2.1.2 Eradikasi Biofilm .....                                       | 9       |
| 2.2 <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ..... | 12      |
| 2.2.1 Patogenesis Biofilm MRSA.....                                 | 14      |
| 2.2.2 Antibiotik pada MRSA .....                                    | 18      |
| 2.3. <i>N-acetylcysteine</i> (NAC).....                             | 21      |
| 2.3.1 Mekanisma Kerja NAC .....                                     | 21      |
| 2.3.2 Efek NAC pada Eradikasi Biofilm .....                         | 22      |
| <br>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....         | <br>25  |
| 3.1 Kerangka Konseptual.....                                        | 25      |
| 3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual .....                            | 26      |
| 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, 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 .....                                                                 | 30     |
| 4.2.4 Besar Sampel .....                                                                                          | 30     |
| 4.2.5 Teknik Pengambilan Sampel .....                                                                             | 31     |
| 4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....                                                             | 31     |
| 4.3.1 Variabel Penelitian.....                                                                                    | 31     |
| 4.3.2 Definisi Operasional .....                                                                                  | 31     |
| 4.4 Bahan dan dan Instrumen Penelitian .....                                                                      | 33     |
| 4.4.1 Bahan Penelitian .....                                                                                      | 33     |
| 4.4.2 Instrumen Penelitian .....                                                                                  | 34     |
| 4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian.....                                                                              | 34     |
| 4.5.1 Lokasi Penelitian .....                                                                                     | 34     |
| 4.5.2 Waktu Penelitian.....                                                                                       | 34     |
| 4.6 Prosedur Penelitian .....                                                                                     | 34     |
| 4.6.1 Identifikasi Isolat MRSA yang Memproduksi Biofilm .....                                                     | 34     |
| 4.6.2 Pembuatan Stok Isolat MRSA .....                                                                            | 35     |
| 4.6.3 Pembuatan Suspensi Bakteri .....                                                                            | 36     |
| 4.6.4 Pembuatan Larutan Kerja Antibiotik.....                                                                     | 36     |
| 4.6.5 <i>Microtiter Plate Bisofilm Eradication Assay</i> .....                                                    | 37     |
| 4.6.6 Pembacaan dengan Spektrofotometer .....                                                                     | 38     |
| 4.7 Alur Penelitian.....                                                                                          | 39     |
| 4.8 Analisis Data.....                                                                                            | 40     |
| 4.8.1 Penyajian Data.....                                                                                         | 40     |
| 4.8.2 Analisis Data.....                                                                                          | 40     |
| <br>BAB 5 HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN.....                                                                      | <br>41 |
| 5.1 Hasil Penelitian.....                                                                                         | 41     |
| 5.2 Analisis Hasil Penelitian.....                                                                                | 44     |
| <br>BAB 6 PEMBAHASAN .....                                                                                        | <br>49 |
| 6.1 Efek Eradikasi Biofilm Menggunakan Kombinasi NAC dan Vankomisin dibandingkan NAC dan Vankomisin Tunggal.....  | 50     |
| 6.2 Efek Eradikasi Biofilm Menggunakan Kombinasi NAC dan Linezolid dibandingkan NAC dan Linezolid Tunggal.....    | 51     |
| 6.3 Efek Eradikasi Biofilm Menggunakan Kombinasi NAC dan Vankomisin dibandingkan Kombinasi NAC dan Linezolid..... | 52     |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN..... | 53 |
| 7.1 Kesimpulan.....             | 53 |
| 7.2 Saran .....                 | 53 |
| DAFTAR PUSTAKA .....            | 55 |
| LAMPIRAN.....                   | 59 |

## DAFTAR TABEL

|           |                                                                          |    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 4.1 | Definisi operasional.....                                                | 32 |
| Tabel 4.2 | Rencana jadwal penelitian.....                                           | 35 |
| Tabel 5.1 | Hasil pengukuran <i>microtiter plate biofilm eradication assay</i> ..... | 42 |

## DAFTAR GAMBAR

|            |                                                 |    |
|------------|-------------------------------------------------|----|
| Gambar 2.1 | Pembentukan biofilm.....                        | 7  |
| Gambar 2.2 | Strategi dispersi pada biofilm .....            | 12 |
| Gambar 3.1 | Kerangka konseptual .....                       | 25 |
| Gambar 4.1 | Rancangan penelitian.....                       | 28 |
| Gambar 4.2 | Skema alur penelitian .....                     | 41 |
| Gambar 5.1 | Prosentase hasil uji eradikasi biofilm ..       | 42 |
| Gambar 5.2 | Uji Mann-Whitney untuk massa biofilm.....       | 45 |
| Gambar 5.2 | Uji Mann-Whitney untuk metabolisme biofilm..... | 46 |

## DAFTAR SINGKATAN

|                    |                                                        |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| CRA                | : <i>Congo Red Agar</i>                                |
| DGC                | : <i>Diguanylate Cyclase</i>                           |
| DNA                | : <i>Deoxyribonucleic Acid</i>                         |
| EPS                | : <i>Extracellular Polymeric Substance</i>             |
| MIC                | : <i>Minimum Inhibitory Concentration</i>              |
| MRSA               | : <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i>   |
| MSSA               | : <i>Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus</i> |
| NAC                | : <i>N-acetyl Cysteine</i>                             |
| NO                 | : <i>Nitric Oxide</i>                                  |
| PBP                | : <i>Penicillin Binding Protein</i>                    |
| PCR                | : <i>Polymerase Chain Reaction</i>                     |
| PDE                | : <i>Phosphodiesterase</i>                             |
| QS                 | : <i>Quorum Sensing</i>                                |
| SCC <sub>mec</sub> | : <i>Staphylococcal Cassette Chromosome mec</i>        |
| TCP                | : <i>Tissue Culture Plate</i>                          |
| TM                 | : <i>Tube Method</i>                                   |