

TESIS

**PERBANDINGAN PENURUNAN JUMLAH BAKTERI ISOLAT
ACINETOBACTER BAUMANNII SETELAH PAPARAN
ANTIBIOTIK KOMBINASI MEROPENEM DAN AMPISILIN
SULBAKTAM ATAU MEROPENEM DAN AMIKASIN SECARA
IN VITRO**



Oleh:

ERIZKA RIVANI

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

**PERBANDINGAN PENURUNAN JUMLAH BAKTERI ISOLAT
ACINETOBACTER BAUMANNII SETELAH PAPARAN
ANTIBIOTIK KOMBINASI MEROPENEM DAN AMPISILIN
SULBAKTAM ATAU MEROPENEM DAN AMIKASIN
SECARA IN VITRO**

TESIS



Oleh:

Erizka Rivani

NIM: 012015653143

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

TESIS

**PERBANDINGAN PENURUNAN JUMLAH BAKTERI ISOLAT
ACINETOBACTER BAUMANNII SETELAH PAPARAN
ANTIBIOTIK KOMBINASI MEROPENEM DAN AMPISILIN
SULBAKTAM ATAU MEROPENEM DAN AMIKASIN
SECARA IN VITRO**

Oleh:

ERIZKA RIVANI
NIM 012015653143

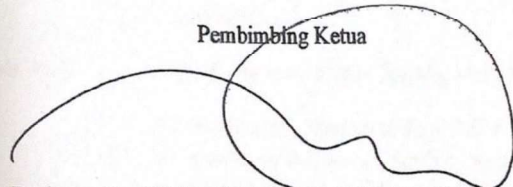
**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PERSETUJUAN

TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 30 MARET 2022

Oleh:

Pembimbing Ketua



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

NIP. 19750407 200604 1 001

Pembimbing Kedua

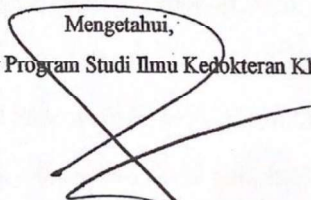


Pepy Dwi Endraswari, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK

NIP. 19840204 200812 2 203

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 : dr. Erizka Rivani

NIM : 012015653143

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Judul : “ Perbandingan Penurunan Jumlah Bakteri Isolat
Acinetobacter baumannii Setelah Paparan Antibiotik
Kombinasi Meropenem dan Ampisilin Sulbaktam atau
Meropenem dan Amikasin Secara In Vitro”

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji

Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Universitas Airlangga

Pada tanggal 12 April 2022

Panitia penguji:

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

Anggota : Dr. M. Vitanata Arfijanto, dr., SpPD., 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

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 12 April 2022

Panitia penguji:

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

Anggota : Dr. M. Vitanata Arfijanto, dr., SpPD., 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 Tesis

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Erizka Rivani

NIM : 012015653143

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Minat Studi Mikrobiologi Klinik

Judul : “ Perbandingan Penurunan Jumlah Bakteri Isolat
Acinetobacter baumannii Setelah Paparan Antibiotik
Kombinasi Meropenem dan Ampisilin Sulbaktam atau
Meropenem dan Amikasin Secara In Vitro”

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 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, 31 Maret 2022



Erizka Rivani, dr.

KATA PENGANTAR

Acinetobacter baumannii merupakan salah satu penyebab *health care associated infection* yang memerlukan perhatian khusus karena tingginya angka resistensi antibiotik pada organisme tersebut. Karbapenem yang merupakan pilihan antibiotik utama pada infeksi *multidrug-resistant A.baumannii* seringkali tidak dapat digunakan pada kasus infeksi *extensively drug-resistant A.baumannii* dan *carbapenem-resistant A.baumannii*, sehingga opsi terapi kombinasi mulai banyak dieksplorasi dalam decade terakhir. Regimen terapi kombinasi yang digunakan harus mempertimbangkan faktor host, patogen, dan jenis infeksi agar efektif dalam terapi.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Universitas Airlangga Surabaya. Hasil penelitian diharapkan dapat memberi informasi terkait regimen, dosis, dan faktor yang dapat dipertimbangkan dalam terapi kombinasi untuk mengatasi infeksi *Acinetobacter baumannii*. Peneliti berupaya untuk membuat tesis dengan baik, namun tentu masih banyak kekurangan dalam isi dan penulisan sehingga saran dan kritik yang bersifat konstruktif akan sangat diharapkan demi perbaikan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT yang telah menganugerahkan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan tesis berjudul “ Perbandingan Penurunan Jumlah Bakteri Isolat *Acinetobacter baumannii* Setelah Paparan Antibiotik Kombinasi Meropenem dan Ampisilin Sulbaktam atau Meropenem dan Amikasin Secara In Vitro”

Penulis 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 penulis 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, nasihat, arahan, dan motivasi selama penulis 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 tesis ini.

Penulis 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 penulis 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 penulis 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 penulis 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 penulis untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Mikrobiologi Klinik serta atas bimbingan dan arahannya selama 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 penulis 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 periode hingga 2021 sekaligus dosen wali penulis, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di jenjang magister bidang Mikrobiologi Klinik.

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

Ucapan terima kasih tak terhingga penulis sampaikan kepada Bapak Drs. Emlan dan Ibu Ir. Sri Rustianti, M.Si, yang telah membesarkan dan selalu memberikan dukungan penuh dalam setiap kegiatan penulis, serta menjadi *support system* utama selama pendidikan ini.

Suami tercinta dr. Abdul Gofar dan anak tersayang Muhammad Ghazi Ariq Anargha serta Muhammad Ghali Ariq Arsakha yang selalu menyertai dan menjadi semangat dan kekuatan, terima kasih atas dukungan, bantuan, keikhlasan, dan doa yang tiada putus-putusnya selama pendidikan ini. Terima kasih kepada adik dr. Rizki Adena Putri yang menjadi bagian dari *support system* inti dalam keluarga.

Terima kasih juga untuk keluarga besar penulis yang telah memberikan dorongan, semangat, dan doa bagi kelancaran pendidikan penulis.

Teman-teman seangkatan dr. Andy Setiawan, dr. Tiar Sondang Uli Sihotang, dr. Eny Purwoningsih, dr. AD Sekar Langit Partha yang menjadi teman sejati 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.

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

Akhir kata, penulis menyampaikan permohonan maaf kepada semua pihak atas segala sesuatu yang kurang berkenan selama penulis menempuh pendidikan Magister Kedokteran Klinik ini. Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat, karunia, dan hidayah-Nya bagi 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 dibawah ini:

Nama : dr. Erizka Rivani
NIM : 012015653143
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis 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 Penurunan Jumlah Bakteri Isolat *Acinetobacter baumannii* Setelah Paparan Antibiotik Kombinasi Meropenem dan Ampisilin Sulbaktam atau Meropenem dan Amikasin Secara In Vitro

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 29 Maret 2022



Yang menyatakan

Erizka Rivani, dr.

RINGKASAN

PERBANDINGAN PENURUNAN JUMLAH BAKTERI ISOLAT ACINETOBACTER BAUMANNII SETELAH PAPARAN ANTIBIOTIK KOMBINASI MEROPENEM DAN AMPISILIN SULBAKTAM ATAU MEROPENEM DAN AMIKASIN SECARA IN VITRO

Erizka Rivani

Acinetobacter baumannii merupakan agen utama penyebab *health-care associated infection* (HAIs) yang menunjukkan resistensi multiple terhadap berbagai jenis antibiotik sehingga meningkatkan resiko morbiditas, mortalitas, dan perpanjangan lama rawat di rumah sakit. Keterbatasan pilihan antibiotik diiringi dengan lambatnya penemuan antibiotik baru membuat para ahli mencari solusi atas terapi infeksi *A. baumannii*, berbagai penelitian mengkonfirmasi efikasi dari terapi antibiotik kombinasi. Meropenem, salah satu antibiotik golongan karbapenem, memiliki toksisitas rendah dan banyak diteliti sebagai regimen utama dalam terapi kombinasi untuk *A.baumannii*. Ampisilin sulbaktam diketahui memiliki aktivitas intrinsik terhadap *A.baumannii*. Amikasin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang diketahui sejak lama memiliki kerja sinergis dengan antibiotik golongan beta lactam, termasuk meropenem.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan penurunan jumlah isolat berbagai strain *A.baumannii* setelah paparan antibiotik kombinasi secara in vitro. Penelitian ini adalah sebuah penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *post test control group design* yang dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada Februari 2022. Efektivitas antibiotik kombinasi dinilai dari hasil uji *time-kill*.

Dalam penelitian ini diujikan dua jenis antibiotik kombinasi yakni meropenem dan ampisilin sulbaktam serta meropenem dan amikasin dalam empat konsentrasi ($\frac{1}{2}$ MIC + $\frac{1}{2}$ MIC, 1 MIC + 1 MIC, 2 MIC + 2 MIC, 2 MIC + $\frac{1}{2}$ MIC) terhadap empat strain *A.baumannii* yakni ATCC 19606, *A.baumannii* yang resisten terhadap karbapenem dan amikasin serta intermediate terhadap ampisilin sulbaktam, *A.baumannii* yang resisten terhadap karbapenem dan ampisilin sulbaktam serta intermediate terhadap amikasin, dan *A.baumannii* yang resisten terhadap karbapenem, ampisilin sulbaktam, dan amikasin. Dari uji komparasi dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan jumlah koloni yang signifikan pada kelompok isolat yang berbeda setelah paparan antibiotik kombinasi dengan nilai

$p=0.001$, $p=0.01$, dan $p=0.000$. Tidak didapatkan perbedaan jumlah koloni yang signifikan antar kelompok jenis dan dosis antibiotik kombinasi.

Manfaat penelitian ini adalah dapat diamati dinamika perubahan jumlah koloni secara *in vitro* yang dapat memberi informasi terkait jenis dan dosis antibiotik kombinasi yang dapat digunakan untuk mengatasi infeksi *MDR* dan *XDR A.baumannii*.

SUMMARY

COMPARISON OF ACINETOBACTER BAUMANNII COLONY COUNT REDUCTION AFTER MEROPENEM-BASED ANTIBIOTIC COMBINATION EXPOSURE: AN IN VITRO STUDY

Erizka Rivani

Acinetobacter baumannii is the major causal agent of health-care associated infections (HAIs) which shows multiple resistance to various types of antibiotics, thereby increasing the risk of morbidity, mortality, and prolonged hospital stay. The limited choice of antibiotics compel experts to look for another option, various studies confirmed the efficacy of combination therapy. Meropenem, the representative of carbapenem, has low toxicity and has been widely studied as the main regimen in combination therapy for *A. baumannii*. Ampicillin sulbactam is known to have intrinsic activity against *A. baumannii*. Amikacin is an aminoglycoside antibiotic that has long been known to have a synergistic action with beta-lactam antibiotics, including meropenem.

The aim of this study is to analyze the differences of *A.baumannii* strains colony count reduction after exposure to combined antibiotics in vitro. This research is an experimental laboratory trial with a post test control group design which was carried out at the Clinical Microbiology Laboratory of Dr. Soetomo General Academic Hospital in February 2022. Efficacy was assessed from the results of the time-kill test.

In this study, meropenem and ampicillin-sulbactam as well as meropenem and amikacin were tested in four concentrations ($\frac{1}{2}$ MIC + $\frac{1}{2}$ MIC, 1 MIC + 1 MIC, 2 MIC + 2 MIC, 2 MIC + $\frac{1}{2}$ MIC) against four strains of *A.baumannii*. Statistical analysis showed significant differences of colony count in different groups of isolates after exposure to combination antibiotics with $p=0.001$, $p=0.01$, and $p=0.000$. There was no significant difference of colony count between groups of types and doses of combination antibiotics.

The benefit of this research is that the dynamics of the change in the number of colonies can be observed in vitro which can provide information regarding the type and dose of combination antibiotics that can be used to treat MDR and XDR *A.baumannii* infections.

**PERBANDINGAN PENURUNAN JUMLAH BAKTERI ISOLAT
ACINETOBACTER BAUMANNII SETELAH PAPARAN ANTIBIOTIK
KOMBINASI MEROPENEM DAN AMPISILIN SULBAKTAM ATAU
MEROPENEM DAN AMIKASIN SECARA IN VITRO**

Erizka Rivani¹, Agung Dwi Wahyu Widodo¹, Pepy Dwi Endraswari¹

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

ABSTRAK

Latar Belakang: Karbapenem merupakan terapi pilihan pada infeksi *multidrug-resistant* (MDR) *A.baumannii*, namun tidak dapat digunakan untuk infeksi akibat isolat yang resisten terhadap karbapenem. Opsi terapi kombinasi mulai banyak dipertimbangkan, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan penurunan jumlah koloni setelah paparan antibiotik berbasis meropenem dalam konsentrasi yang tercapai secara klinis melalui uji *time-kill*.

Metode: Penelitian eksperimental laboratorium ini menggunakan satu isolat ATCC dan tiga isolat klinis dengan perbedaan susceptibilitas terhadap antibiotik. Isolat dipaparkan dengan meropenem dan ampisilin sulbaktam serta meropenem dan amikasin dalam konsentrasi $\frac{1}{2}$ MIC + $\frac{1}{2}$ MIC, 1 MIC + 1 MIC, 2 MIC + 2 MIC, dan 2 MIC + $\frac{1}{2}$ MIC. Dilakukan pengukuran turbiditas dan penanaman ke media padat untuk pengukuran jumlah koloni pada jam 0, 1, 2, 4, 6, 8, dan 24 jam setelah paparan. Dilakukan enam kali replikasi, hasil diplot dalam kurva *time-kill*.

Hasil: Efek bakterisidal tercapai pada pemberian meropenem dan ampisilin sulbaktam konsentrasi 2 MIC + 2 MIC terhadap isolat yang intermediate terhadap ampisilin sulbaktam. Kombinasi meropenem dan ampisilin sulbaktam menunjukkan efek bakteriostatik pada isolat yang resisten terhadap kedua antibiotik. Efek bakterisidal tidak tercapai pada pemberian meropenem dan amikasin terhadap isolat yang intermediate maupun resisten terhadap amikasin dan meropenem.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan penurunan jumlah koloni yang bermakna antar kelompok isolat *A.baumannii* setelah paparan antibiotik kombinasi.

Kata Kunci: *Acinetobacter baumannii*, antibiotik kombinasi, uji *time-kill*, meropenem, ampisilin sulbaktam, amikasin

**COMPARISON OF ACINETOBACTER BAUMANNII COLONY COUNT
REDUCTION AFTER MEROPENEM-BASED ANTIBIOTIC
COMBINATION EXPOSURE: AN IN VITRO STUDY**

Erizka Rivani¹, Agung Dwi Wahyu Widodo¹, Pepy Dwi Endraswari¹

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

ABSTRACT

Background: Carbapenems are the treatment of choice for multidrug-resistant (MDR) *A. baumannii* infection, but inadequate for carbapenem-resistant *A.baumannii* (CRAB) infections. Combination therapy came into spotlight in the last decade, this study aims to compare the colony count reduction after exposure to meropenem-based antibiotics in clinically achieved concentration with time-kill test.

Methods: This laboratory experimental study was conducted on ATCC 19606 isolate and three clinical isolates with different susceptibility type to antibiotics. Meropenem and ampicillin-sulbactam as well as meropenem and amikacin in concentrations of $\frac{1}{2}$ MIC + $\frac{1}{2}$ MIC, 1 MIC + 1 MIC, 2 MIC + 2 MIC, and 2 MIC + $\frac{1}{2}$ MIC were tested against isolates. Turbidity measurements were made at predetermined time point of 0, 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours after exposure, bacterial concentration was enumerated using agar plate method. Six replications were performed, results are plotted in a time-kill curve.

Results: A bactericidal effect was achieved in isolates that were intermediate to ampicillin sulbactam at the administration of meropenem and ampicillin-sulbactam with a concentration of 2 MIC + 2 MIC. The combination of meropenem and ampicillin-sulbactam showed a bacteriostatic effect in isolates that were resistant to both antibiotics. The bactericidal effect was not achieved when meropenem and amikacin were administered to isolates that were intermediate or resistant to meropenem and amikacin.

Conclusion: There is a significant difference in the colony count reduction between groups of *A. baumannii* isolates after exposure to antibiotic combinations.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, combination antibiotic, time-kill test, meropenem, ampicillin sulbactam, amikacin

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	xii
RINGKASAN	xiii
<i>SUMMARY</i>	xv
ABSTRAK	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
DAFTAR ISI	xviii
DAFTAR TABEL	xxi
DAFTAR GAMBAR	xxii
DAFTAR LAMPIRAN	xxiii
DAFTAR SINGKATAN	xxiv
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan umum	5
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat teoritis	6
1.4.2 Manfaat praktis	6
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 7
2.1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	7
2.2 Terapi Antibiotik pada Infeksi <i>Acinetobacter baumannii</i>	10
2.2.1 Mekanisme resistensi antibiotik	10
2.2.2 Penggolongan berdasarkan resistensi	13
2.3 Terapi Antibiotik pada <i>MDR</i> dan <i>XDR</i> <i>A. baumannii</i>	15
2.3.1 Prinsip terapi	15
2.3.2 Karbapenem	17
2.3.3 Ampisilin-sulbaktam	19
2.3.4 Amikasin	20

2.3.5 Terapi kombinasi.....	20
2.4 Uji Sinergisme Antibiotik	23
2.4.1 Uji sinergisme terhadap isolat <i>Acinetobacter baumannii</i>	25
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	29
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	29
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	30
3.3 Hipotesis Penelitian	33
BAB 4 METODE PENELITIAN	34
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	34
4.1.1 Jenis penelitian	34
4.1.2 Rancangan penelitian	34
4.2 Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	35
4.2.1 Populasi penelitian	35
4.2.2 Sampel penelitian	35
4.2.3 Kriteria penerimaan sampel penelitian	36
4.2.4 Besar sampel	36
4.2.5 Teknik pengambilan sampel	37
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	37
4.3.1 Variabel penelitian	37
4.3.2 Definisi operasional	38
4.4 Bahan Penelitian dan Instrumen Penelitian	39
4.4.1 Bahan penelitian	39
4.4.2 Instrumen penelitian	39
4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian	40
4.5.1 Lokasi penelitian	40
4.5.2 Waktu penelitian	40
4.6 Prosedur Penelitian	40
4.6.1 Pembuatan stok isolat	41
4.6.2 Pembuatan larutan stok antibiotik	41
4.6.3 Pembuatan suspensi bakteri	43
4.6.4 Pembuatan larutan kerja antibiotik	43
4.6.5 Uji <i>time-kill assay</i>	44
4.7 Alur Penelitian	46
4.8 Analis Data	47
4.8.1 Penyajian	47
4.8.2 Analisis data	47
BAB 5 ANALISIS HASIL PENELITIAN	48
5.1 Karakteristik Data Penelitian	48
5.2 Hasil dan Analisis Data Penelitian	49
5.2.1 Hasil pengukuran turbiditas suspensi uji	50
5.2.2 Analisis data turbiditas suspensi uji	57
5.2.3 Hasil pengukuran hitung koloni	58
5.2.4 Analisis data hitung koloni	70

BAB 6 PEMBAHASAN	72
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	82
7.1 Kesimpulan	82
7.2 Saran	83
DAFTAR PUSTAKA	84
LAMPIRAN	95

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Faktor virulensi <i>Acinetobacter baumannii</i>	9
Tabel 2.2 Agen dan kategori antibiotik yang digunakan untuk mengklasifikasikan <i>A.baumannii</i> menjadi MDR, XDR, dan PDR	15
Tabel 2.3 Rekomendasi terapi <i>Acinetobacter baumannii</i>	16
Tabel 2.4 Mekanisme sinergisme antibiotik pada terapi kombinasi	23
Tabel 4.1 Definisi operasional	38
Tabel 4.2 Rencana jadwal penelitian	40
Tabel 5.1 Karakteristik isolat penelitian	48
Tabel 5.2 Perubahan turbiditas larutan uji	50
Tabel 5.3 Signifikansi antar kelompok dari <i>post hoc</i> dengan LSD.....	57
Tabel 5.4 Signifikansi antar kelompok dari <i>post hoc</i> dengan <i>Mann Whitney</i>	58
Tabel 5.5 Data pengukuran uji <i>time-kill</i>	58
Tabel 5.6 Efek bakterisidal dan <i>regrowth</i> dalam uji <i>time-kill</i>	62
Tabel 5.7 Signifikansi antar kelompok dari <i>post hoc</i> dengan <i>Mann Whitney</i>	71

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Mekanisme resistensi <i>A.baumannii</i> terhadap antibiotik.....	11
Gambar 2.2 Struktur kimia karbapenem.....	18
Gambar 2.3 Respon utama bakteri terhadap antibiotik kombinasi	22
Gambar 2.4 Klasifikasi efek sinergisme dari antibiotik kombinasi	22
Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian	29
Gambar 4.1 Rancangan penelitian	32
Gambar 4.2 Skema alur penelitian	46
Gambar 5.1 Perubahan turbiditas suspensi <i>A.baumannii</i> ATCC 19606	51
Gambar 5.2 Perubahan turbiditas suspensi MDR A <i>A.baumannii</i>	51
Gambar 5.3 Perubahan turbiditas suspensi MDR B <i>A.baumannii</i>	53
Gambar 5.4 Perubahan turbiditas suspensi XDR <i>A.baumannii</i>	54
Gambar 5.5 Perubahan turbiditas suspensi uji	56
Gambar 5.6 Kurva ATCC paparan meropenem dan ampicilin sulbaktam.....	63
Gambar 5.7 Kurva ATCC paparan meropenem dan amikasin	64
Gambar 5.8 Kurva MDR A paparan meropenem dan ampicilin sulbaktam ..	64
Gambar 5.9 Kurva MDR A paparan meropenem dan amikasin	65
Gambar 5.10 Kurva MDR B paparan meropenem dan ampicilin sulbaktam	66
Gambar 5.11 Kurva MDR B paparan meropenem dan amikasin	67
Gambar 5.12 Kurva XDR paparan meropenem dan ampicilin sulbaktam.....	68
Gambar 5.13 Kurva XDR paparan meropenem dan amikasin.....	69
Gambar 5.14 Kurva <i>time-kill</i> ATCC, MDR A, MDR B, XDR.....	70

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Surat Keterangan Layak Etik	95
Lampiran 2 Analisis Data dengan SPSS.....	96
Lampiran 3 Dokumentasi Penelitian.....	103

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

<i>A.baumannii</i>	:	<i>Acinetobacter baumannii</i>
AME	:	<i>Aminoglycoside-modifying enzymes</i>
CRAB	:	<i>Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii</i> (CRAB)
HAI	:	<i>Health-care associated infection</i>
HAP	:	<i>Health-care associated pneumonia</i>
ICU	:	<i>Intensive care unit</i>
IDSA	:	<i>Infectious Disease Society of America</i>
MDR	:	<i>Multidrug-resistant</i>
MDRO	:	<i>Multidrug-resistant organism</i>
OMP	:	<i>Outer membrane protein</i>
PBP	:	<i>Pencillin-binding protein</i>
VAP	:	<i>Ventilator-associated pneumonia</i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>
XDR	:	<i>Extensively drug-resistant</i>