

TESIS

STUDI *PROOF OF CONCEPT*: PENGGUNAAN *Drosophila melanogaster* SEBAGAI MODEL *IN VIVO* PENGUJIAN EFEKTIVITAS KOMBINASI CEFTAZIDIME DAN VITAMIN C TERHADAP *Pseudomonas aeruginosa*

PROOF OF CONCEPT STUDY: *Drosophila melanogaster* AS AN *IN VIVO* MODEL FOR TESTING THE EFFECTIVENESS OF THE COMBINATION OF CEFTAZIDIME AND VITAMIN C ON *Pseudomonas aeruginosa*

DEWITA FATIAH

N012221026



PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

STUDI *PROOF OF CONCEPT*: PENGGUNAAN *Drosophila melanogaster* SEBAGAI MODEL *IN VIVO* PENGUJIAN EFEKTIVITAS KOMBINASI CEFTAZIDIME DAN VITAMIN C TERHADAP *Pseudomonas aeruginosa*

DEWITA FATIAH

N012221026



**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PROOF OF CONCEPT STUDY: *Drosophila melanogaster* AS AN
IN VIVO MODEL FOR TESTING THE EFFECTIVENESS OF THE
COMBINATION OF CEFTAZIDIME AND VITAMIN C ON
*Pseudomonas aeruginosa***

**DEWITA FATIAH
N012221026**



**GRADUATE PROGRAMME
FACULTY OF PHARMACY
HASANUDDIN UNIVERSITY
MAKASSAR
2024**

STUDI *PROOF OF CONCEPT*: PENGGUNAAN *Drosophila melanogaster* SEBAGAI MODEL *IN VIVO* PENGUJIAN EFEKTIVITAS KOMBINASI CEFTAZIDIME DAN VITAMIN C TERHADAP *Pseudomonas aeruginosa*

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Magister Ilmu Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

DEWITA FATIAH
N012221026

Kepada

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PROOF OF CONCEPT STUDY: *Drosophila melanogaster* AS AN
IN VIVO MODEL FOR TESTING THE EFFECTIVENESS OF THE
COMBINATION OF CEFTAZIDIME AND VITAMIN C ON
*Pseudomonas aeruginosa***

Thesis

As one of the requirements for achieving a magister degree

Study Program Magister of Pharmacy

Prepared and submitted by

DEWITA FATIAH

N012221026

To

**GRADUATE PROGRAM
HASANUDDIN UNIVERSITY
MAKASSAR, INDONESIA**

2024

LEMBAR PENGESAHAN

**STUDI PROOF OF CONCEPT: PENGGUNAAN *Drosophila melanogaster* SEBAGAI
MODEL IN VIVO PENGUJIAN EFEKTIVITAS KOMBINASI CEFTAZIDIME DAN VITAMIN C
TERHADAP *Pseudomonas aeruginosa***

**DEWITA FATIAH
N012221026**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Studi Magister Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 08 Maret 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama



Prof. Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. Sartini, S.Si., M.Si., Apt
NIP. 19611111 198703 2 001

Ketua Program Studi
Fakultas Farmasi,



Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt
NIP. 19800101 200312 1 004

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Studi Proof Of Concept: Penggunaan *Drosophila melanogaster* Sebagai Model In Vivo Pengujian Efektivitas Kombinasi Ceftazidime Dan Vitamin C Terhadap *Pseudomonas aeruginosa*" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Prof. Firzan Nainu, S.Si.,M.Biomed.Sc.,Ph.D., Apt., sebagai Pembimbing Utama dan Prof. Dr. Sartini, M.Si., Apt., sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar,

Maret 2024



Dewita Fatiah
N012221026

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis haturkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena dengan rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai persyaratan untuk mendapatkan gelar Magister Sains di Universitas Hasanuddin. Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, bimbingan, dan motivasi selama proses penulisan tesis ini. Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus kepada:

1. Bapak Prof. Firzan Nainu, M. Biomed., Ph.D., Apt., selaku pembimbing utama dan dosen penasehat akademik yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan dukungan yang tak ternilai selama proses penulisan tesis ini. Terima kasih atas inspirasi dan dorongan sehingga saya mampu menyelesaikan tesis ini.
2. Ibu Prof. Dr. Sartini, M.Si., Apt., selaku pembimbing pendamping atas bimbingan, saran dan dukungan yang berharga selama penelitian dan penyusunan tesis ini. Terima kasih karena telah membimbing saya dengan penuh kesabaran dan memperluas pengetahuan saya.
3. Bapak Prof. dr. Muhammad Nasrum Massi, Ph.D., Ibu Dr. Risfah Yulianty, M.Si., Apt., dan Bapak Habibie, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt., selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ulasan dan masukan yang sangat berharga bagi pengembangan penelitian dan penulisan tesis ini.
4. Dekan, Wakil Dekan, seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmu, fasilitas, dan berbagai bantuan kepada penulis selama menjalani studi magister hingga menyelesaikan tesis ini.
5. Kedua orang tua Bapak Muhammad Taufieq dan Ibu Wiet Widiarti, suami tercinta Nurcholis, S.Si., Apt., serta kedua anak penulis yang selalu memberikan dukungan baik materil maupun dukungan moril yang tidak ternilai, serta selalu mendoakan dalam setiap waktu sehingga penulis mampu menyelesaikan penelitian dan tesis ini.
6. Tim peneliti UFRG 2023, Widya Hardiyanti, Tenri Zulfa Ayu Dwi Putri, Muhammad Rasul Pratama, Zhavira Pradiny S, Kiya, Ica, Ila, Nadila Pratiwi, dan Mukarram Mudjahid.
7. Adik-adik Angkatan 2020 peneliti UFRG 2023, yang senantiasa membantu dan memberikan dukungan kepada penulis.
8. Teman-teman Magister Farmasi Angkatan 2022, yang telah memberikan banyak pengalaman, pengetahuan, dan kenangan selama menjadi mahasiswa magister di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Sebagai penutup, penulis menyadari bahwa dalam penulisan tesis ini masih terdapat kekurangan sehingga terbuka untuk pengembangan dan perbaikan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan masukan dari pembaca yang terhormat untuk meningkatkan kualitas tesis ini. Kritik yang bersifat membangun dan pandangan baru akan sangat dihargai oleh penulis, sebagai bagian dari usaha bersama dalam mengejar pengetahuan. Penulis berharap agar tesis ini dapat memberikan manfaat dalam kontribusi ilmu pengetahuan, terutama di bidang farmasi.

Makassar, Maret 2024



Dewita Fatiah

ABSTRAK

DEWITA FATIAH. **Studi *Proof of Concept*: Penggunaan *Drosophila melanogaster* Sebagai Model *In Vivo* Pengujian Efektivitas Kombinasi Ceftazidime Dan Vitamin C Terhadap *Pseudomonas aeruginosa*** (dibimbing oleh Firzan Nainu dan Sartini).

Latar Belakang. Peningkatan resistensi antimikroba oleh banyak bakteri perlu mendapatkan perhatian khusus, sehingga kebutuhan penelitian terbaru mengenai terapi atau regimen alternatif untuk mengendalikan pandemi resistensi antimikroba harus dilakukan secara persisten. Salah satu sumber alternatif dan potensial untuk mengatasi resistensi antimikroba adalah kombinasi vitamin dan antibiotik. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan mengkaji efektivitas ceftazidime dan vitamin C terhadap *Pseudomonas aeruginosa* menggunakan larva *Drosophila melanogaster* sebagai model *in vivo*. **Metode.** Penelitian ini dibagi menjadi empat tahap, yaitu: 1) Uji konsentrasi hambat minimum (KHM) menggunakan *microdilution checkboard assay* 48 well-plate; 2) Uji *survival* dilakukan pada *D. melanogaster*; 3) Uji *colony forming unit* pada medium CETA; dan 4) analisis ekspresi gen *Dpt* menggunakan RT-qPCR. Analisis data menggunakan GraphPad Prism[®]9. **Hasil.** Hasil uji KHM menggunakan *well-plate 48 well* dengan metode *microdilution checkboard assay* menunjukkan nilai KHM ceftazidime 12,5 μ M, setelah penambahan vitamin C menjadi 6,25 μ M. Pengujian *in vivo* pada larva *D. melanogaster* menunjukkan bahwa pemberian antibiotik yang dikombinasikan dengan vitamin c pada konsentrasi rendah untuk pengobatan infeksi *P. aeruginosa* memiliki efek yang lebih kuat, ditandai dengan *survival* pada perlakuan ceftazidime tunggal menunjukkan hasil yang tidak signifikan ($p > 0,05$) dibandingkan dengan kontrol infeksi, namun penambahan vitamin C pada konsentrasi 50 mM dan 6,25 mM dapat meningkatkan kemampuan hidup setelah infeksi ditandai adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kontrol infeksi. Uji *colony forming unit* pada media CETA menunjukkan tidak terdapatnya pertumbuhan bakteri pada kelompok uji antibiotik yang dikombinasi vitamin C. Analisis ekspresi gen *Dpt* melalui jalur *IMD* pada *D. melanogaster* menunjukkan bahwa terjadi penurunan ekspresi gen *Dpt* pada kelompok dengan pemberian ceftazidime yang dikombinasikan dengan vitamin C 6,25 mM. **Kesimpulan.** Kombinasi antibiotik ceftazidime dan vitamin C menunjukkan hasil *in vitro* dan *in vivo* yang baik dan saling mendukung. Penelitian ini menekankan efikasi yang lebih baik dari ceftazidime Ketika dikombinasikan dengan vitamin C pada model infeksi *Drosophila*, hasil ini dapat mendukung kegunaan *Drosophila* sebagai *pre-screening* efektivitas kombinasi antibiotik dan non-antibiotik sebelum uji pada hewan coba mamalia dan uji klinis pada manusia.

Kata Kunci: *Drosophila melanogaster*, antibiotik, vitamin c, *Pseudomonas aeruginosa*

ABSTRACT

DEWITA FATIAH. **Proof of Concept Study: Utilizing *Drosophila melanogaster* as an In Vivo Model to Evaluate the Effectiveness of the Combination of Ceftazidime and Vitamin C Against *Pseudomonas aeruginosa*** (Supervised by Firzan Nainu and Sartini).

Background. The increasing antimicrobial resistance among many bacteria requires special attention. Therefore, ongoing research on alternative therapies or regimens to control the antimicrobial resistance pandemic needs to be conducted persistently. One potential and alternative source to address antimicrobial resistance is a combination of vitamins and antibiotics. **Aim.** This study aims to investigate the effectiveness of ceftazidime and vitamin C against *Pseudomonas aeruginosa* using *Drosophila melanogaster* larvae as an in vivo model. **Methods.** The research is divided into four stages: 1) Minimum Inhibitory Concentration testing using the microdilution checkboard assay on a 48-well plate; 2) Survival test conducted on *Drosophila melanogaster*; 3) Colony-forming unit test on CETA medium; and 4) analysis of Dpt gene expression using RT-qPCR. Data analysis was performed using GraphPad Prism®9. **Results.** The in vitro test results using a 48-well plate with the microdilution checkboard assay method showed a ceftazidime MIC of 12.5 µM, which decreased to 6.25 µM after the addition of vitamin C. In vivo testing on *Drosophila melanogaster* larvae indicated that the administration of antibiotics combined with vitamin C at a lower concentration for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection had a stronger effect. Survival in the ceftazidime-alone treatment showed nonsignificant results ($p > 0.05$) compared to the infection control, but the addition of vitamin C at concentrations of 50 mM and 6.25 mM significantly improved survival after infection ($p < 0.05$) compared to the infection control. The colony-forming unit test on CETA medium showed no bacterial growth in the antibiotic test group combined with vitamin C. Dpt gene expression analysis through the IMD pathway in *Drosophila melanogaster* revealed a decrease in Dpt gene expression in the group with ceftazidime combined with 6.25 mM vitamin C. **Conclusion.** The combination of ceftazidime and vitamin C exhibited promising results both in vitro and in vivo, supporting each other's findings. This study emphasizes the superior efficacy of ceftazidime when combined with vitamin C in the *Drosophila* infection model. These results could support the utility of *Drosophila* as a pre-screening tool for the effectiveness of antibiotic and non-antibiotic combinations before testing in mammalian animal models and clinical trials in humans.

Keywords: *Drosophila melanogaster*, antibiotics, vitamin C, *Pseudomonas aeruginosa*.

DAFTAR ISI

UCAPAN TERIMA KASIH.....	viii
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR ISTILAH	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II METODE PENELITIAN	4
2.1. Tempat dan Waktu	4
2.2. Alat Dan Bahan	4
2.2.1 Alat.....	4
2.2.2 Bahan.....	4
2.3. Metode Penelitian.....	5
2.3.1 Penyiapan Hewan Uji.....	5
2.3.2 Pengujian Konsentrasi Hambat Minimum (KHM)	5
2.3.3 Penyiapan Model Infeksi	
2.3.4 Analisis Survival.....	6
2.3.5 Analisis Colony Forming Unit (CFU).....	6
2.3.6 Penyiapan Sampel RNA	7
2.3.7 Analisis Ekspresi Gen	8
2.3.8 Analisis Data	8
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN.....	9
3.1. Hasil.....	9
3.1.1 Pengujian Konsentrasi Hambat Minimum.....	9
3.1.2 Pengaruh Pemberian Ceftazidime dan Vitamin C terhadap Survival D. melanogaster	10
3.1.3 Pengujian colony forming unit r.....	12
3.1.4 Pengujian analisis ekspresi gen Dpt.....	12
3.3. Pembahasan.	14
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	19
4.1 Kesimpulan.....	19
4.2 Saran.....	19
DAFTAR PUSTAKA.....	20
LAMPIRAN.....	22

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Efek Pemberian Ceftazidime dan Vitamin C terhadap Survival <i>Drosophila melanogaster</i>	10
Gambar 2. Pengaruh pemberian kombinasi Ceftazidime dan Vitamin C terhadap survival <i>D.melanogaster</i>	11
Gambar 3. Hasil uji colony forming unit <i>P. aeruginosa</i> pada larva <i>D. melanogaster</i>	12
Gambar 4. Ekspresi gen <i>Dpt</i> pada larva <i>D. melanogaster</i>	13
Gambar 5. Hasil uji aktivitas antibakteri kombinasi Ceftazidime dengan Vitamin C.	25
Gambar 6. Uji Konsentrasi Hambat Minimum (KHM)	28
Gambar 7. Proses Infeksi <i>P.aeruginosa</i> pada larva <i>D. melanogaster</i>	28
Gambar 8. Uji Survival	29
Gambar 9. Uji <i>Colony Forming Unit</i>	29
Gambar 10. Kultur bakteri <i>P.aeruginosa</i> pada larva <i>D.melanogaster</i> dalam medium Cetrimide Agar (CETA)	30
Gambar 11. Isolasi RNA dan Running RT-qPCR	30

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil Penentuan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM)	9
Tabel 2. Hasil One way ANOVA Uji Survival Ceftazidime Tunggal	31
Tabel 3. Hasil One way ANOVA Uji Survival Vitamin C Tunggal.....	32
Tabel 4. Hasil One way ANOVA Ceftazidime kombinasi Vitamin C	33
Tabel 5. Perhitungan jumlah koloni bakteri P. aeruginosa.....	34
Tabel 6. Hasil Analisis Ekspresi Gen Dpt	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Penyiapan Sampel.....	22
Lampiran 2. Penyiapan Hewan Uji.....	23
Lampiran 3. Pembuatan Pakan	23
Lampiran 4. Penyiapan Pakan Pengujian.....	23
Lampiran 5. Uji Penentuan Konsentrasi Hambat Minimum	25
Lampiran 6. Hasil Uji Penentuan Konsentrasi Hambat Minimum	25
Lampiran 7. Penyiapan infeksi <i>P. aeruginosa</i> pada larva <i>D. melanogaster</i>	26
Lampiran 8. Uji Survival	31
Lampiran 9. Uji Colony Forming Unit	27
Lampiran 10. Penyiapan Sampel RNA	27
Lampiran 11. Analisis Ekspresi Gen	28
Lampiran 12. Gambar Penelitian	28
Lampiran 13. Data Statistik.....	31

DAFTAR ISTILAH

Istilah	Arti dan penjelasan
Fenotip	Serangkaian karakteristik yang dapat diamati atau diukur dari suatu organisme
<i>In vivo</i>	Metode eksperimental dengan observasi pada organisme hidup untuk memahami respons biologis
Invertebrata	Organisme yang tidak memiliki tulang belakang atau kerangka dalam.
Lokomotor	Segala sesuatu yang berkaitan dengan gerakan atau perpindahan.
Mikroorganisme	Organisme kecil yang hanya dapat dilihat dengan mikroskop. Ini termasuk bakteri, virus, jamur, dan protozoa.
Model <i>In Vivo</i>	Organisme hidup atau sistem biologis yang digunakan untuk meniru atau mensimulasikan kondisi alami yang terjadi pada manusia atau organisme lain
Molekuler	Analisis yang berkaitan dengan struktur, fungsi, dan interaksi molekul-molekul dalam sistem biologis.
Pengujian <i>In Vitro</i>	Pengujian yang dilakukan di luar tubuh organisme hidup, biasanya dalam lingkungan laboratorium
<i>Proof of Concept</i>	Bukti awal yang menunjukkan suatu konsep atau ide dapat berhasil dilaksanakan atau diterapkan
Resistensi Antibiotik	Kondisi ketika antibiotik tidak lagi efektif dalam membunuh bakteri yang menginfeksi tubuh.

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti
AMP	Antimicrobial peptide
BSC	Bio Safety Cabinet
CO ₂	Karbondioksida
<i>D. melanogaster</i>	<i>Drosophila melanogaster</i>
DNA	Deoxyribonucleic Acid
<i>Dpt</i>	<i>Diptericin</i>
G	Gram
Imd	Immunodeficiency
JAK/STAT	Janus Kinase/ Signal Transducer Activator of Transcription
mg	Miligram
mL	Mililiter
NF-κB	Nuclear factor Kappa B
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCR	Polymerase Chain Reaction
Psh	Psh (Persephone)
modSP	Protease serin modular
RNA	Ribonucleic Acid
<i>rp49</i>	<i>Ribosomal Protein 49</i>
<i>RT-qPCR</i>	<i>Reverse Transcription quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
μL (Mikroliter)	μL (Mikroliter)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Antibiotik adalah salah satu penemuan medis terbesar dalam sejarah. Namun, penggunaan antibiotik yang berlebihan, peresepan yang tidak tepat, serta kurangnya ketersediaan antibiotik baru, yang memungkinkan bakteri untuk bertahan hidup dan berkembang biak meskipun terpapar antibiotik (C. Lee Ventola, 2015). Hal ini menyebabkan munculnya berbagai patogen yang resisten terhadap antibiotik (Chawla et al., 2022). Salah satu contoh bakteri patogen yang resisten terhadap antibiotik adalah *Pseudomonas aeruginosa*, yang telah resisten terhadap beberapa antibiotik (Glen and Lamont, 2021). *World Health Organization* juga telah memasukkan *Pseudomonas aeruginosa* dalam daftar patogen prioritas yang memerlukan penelitian dan pengembangan antibiotik baru (Asokan et al., 2019)

Ceftazidime, antibiotik sefalosporin, digunakan untuk mengobati berbagai infeksi *P. aeruginosa* termasuk infeksi saluran kemih, pneumonia yang didapat di rumah sakit dan infeksi terkait ventilator, serta infeksi perut dan invasif. Namun resistensi ceftazidime telah muncul dengan frekuensi tinggi di banyak tempat termasuk infeksi neonatal dan pediatrik, unit perawatan intensif, dan bangsal luka bakar (Omri et al., 2023). Peningkatan resistensi antibiotik menyebabkan pencarian alternatif baru yang efektif untuk melawan bakteri semakin meningkat (Sader et al., 2018).

Salah satu strategi potensial dalam mengobati infeksi *Pseudomonas aeruginosa* adalah dengan menggunakan terapi kombinasi, yang melibatkan penggabungan jenis antibiotik yang berbeda atau menggabungkan antibiotik dengan zat lain yang dapat meningkatkan efektivitasnya (Shahzad et al., 2018). Salah satu alternatif terapi kombinasi yang menjanjikan adalah kombinasi beberapa antibiotik dengan Vitamin C dalam mengatasi bakteri yang resisten terhadap penggunaan antibiotik Tunggal (Luciana Cursino, 2005). Studi in vitro yang dilakukannya menunjukkan bahwa terapi kombinasi ini memiliki efek antibakteri sinergistik terhadap *Pseudomonas aeruginosa*.

. Hasil penelitian (Abdelraheem et al., 2022) menunjukkan bahwa pemberian vitamin C bersama dengan antibiotik ceftazidime meningkatkan daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dimana MIC Ceftazidime tunggal yaitu 128 µg/ml sedangkan MIC kombinasi Ceftazidime-Vitamin C yaitu 32 µg/ml. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi antibiotik dan

vitamin C memiliki potensi untuk digunakan bersama dengan antibiotik dalam pengobatan infeksi bakteri dalam pengaturan klinis.

Salah satu organisme model yang dapat digunakan dalam pengujian *in vivo* aktivitas antibakteri adalah *Drosophila melanogaster*. Penelitian yang dilakukan oleh (Nainu et al., 2019) menunjukkan keberhasilan penggunaan *D. melanogaster* sebagai organisme model infeksi untuk menguji efektivitas antibakteri dari ekstrak *Ulva reticulata* terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. *D. melanogaster* telah digunakan dalam pengujian efektivitas senyawa antibiotik dan memiliki kemiripan genetik dengan sekitar 75% dengan manusia. Selain itu *D. melanogaster* memiliki banyak keuntungan sebagai organisme model karena pemeliharaannya yang mudah, ekonomis, dan siklus hidup yang relatif singkat (Nainu, 2018). Penggunaan model hewan ini dapat digunakan sebagai alternatif murah dan efektif dapat memberikan wawasan baru dalam pengembangan terapi kombinasi untuk pengobatan infeksi *Pseudomonas aeruginosa*.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa penggunaan *D. melanogaster* sebagai model pengujian *in vivo* kombinasi antibiotik dengan senyawa lainnya, sehingga dapat digunakan sebagai skrining awal uji *in vivo* sebelum ke hewan uji mamalia.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah *Drosophila melanogaster* dapat digunakan sebagai model *in vivo* untuk menguji efektivitas kombinasi ceftazidime dan vitamin C sebagai antibakteri terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa*?
2. Bagaimana efek kombinasi ceftazidime dan vitamin C terhadap kelangsungan hidup *Drosophila melanogaster*?
3. Bagaimana efek kombinasi ceftazidime dan vitamin C terhadap ekspresi gen *dpt* pada *Drosophila melanogaster*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengeksplorasi potensi penggunaan *Drosophila melanogaster* sebagai model *in vivo* untuk pengujian efektivitas kombinasi Ceftazidime dan Vitamin C terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa*
2. Untuk mengetahui efek kombinasi ceftazidime dan vitamin C terhadap kelangsungan hidup *Drosophila melanogaster*
3. Untuk mengetahui efek kombinasi ceftazidime dan vitamin C terhadap ekspresi gen *dpt* *Drosophila melanogaster*

1.4 Manfaat Penelitian

Membuktikan potensi penggunaan lalat buah *Drosophila melanogaster* sebagai model pengujian in vivo yang murah dan efektif untuk pengujian efektivitas pengobatan terhadap infeksi bakteri.