

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM.....	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR MAGISTER	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
LEMBAR PERSETUJUAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
RINGKASAN	xii
SUMMARY	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
DAFTAR ISI	xvi
DAFTAR GAMBAR	xix
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH	xxii
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	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	6
BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN	7
2.1 Karbapenem	7
2.1.1 Imipenem	9
2.1.2 Meropenem	10
2.1.3 Doripenem	11
2.1.4 Ertapenem	12
2.1.5 Biapenem	13
2.2 Resistensi Karbapenem	14
2.2.1 Resistensi intrinsik	15
2.2.2 Resistensi didapat (<i>acquired resistance</i>).....	16
2.3 Karbapenemase	18
2.4 Bakteri Gram Negatif Penghasil Karbapenemase	20
2.5 <i>Enterobacteriaceae</i>	21
2.5.1 Karakteristik <i>Enterobacteriaceae</i>	22
2.5.2 Faktor virulensi <i>Enterobacteriaceae</i>	23
2.5.3 <i>Enterobacteriaceae</i> resisten karbapenem	26
2.5.4 <i>Enterobacteriaceae</i> resisten karbapenem penghasil karbapenemase	28

2.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29
2.6.1	Karakteristik <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30
2.6.2	Faktor virulensi <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32
2.6.3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resisten karbapenem	35
2.6.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resisten karbapenem penghasil karbapenemase	36
2.7	<i>Acinetobacter baumannii</i>	38
2.7.1	Karakteristik <i>Acinetobacter baumannii</i>	39
2.7.2	Faktor virulensi <i>Acinetobacter baumannii</i>	41
2.7.3	<i>Acinetobacter baumannii</i> resisten karbapenem	45
2.7.4	<i>Acinetobacter baumannii</i> resisten karbapenem penghasil karbapenemase	46
2.8	<i>Modified Carbapenem Inactivation Method</i> (mCIM).....	49
2.9	<i>Simplified Carbapenem Inactivation Method</i> (sCIM)	50
2.10	<i>Rapid Carbapenem Inactivation Method</i> (rCIM)	51
2.11	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR)	52
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
	PENELITIAN	54
3.1	Kerangka Konseptual Penelitian	54
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual	55
3.3	Hipotesis Penelitian	57
BAB 4	METODE PENELITIAN	58
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	58
4.1.1	Jenis penelitian	58
4.1.2	Rancangan penelitian	58
4.2	Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Kriteria penerimaan Sampel Penelitian.....	59
4.2.1	Populasi penelitian	59
4.2.2	Sampel penelitian	59
4.2.3	Kriteria penerimaan sampel	59
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel	60
4.3.1	Variabel penelitian	60
4.3.2	Definisi operasional variabel	61
4.4	Bahan Penelitian dan Instrumen Penelitian	63
4.5	Lokasi dan Waktu Penelitian	64
4.5.1	Lokasi penelitian	64
4.5.2	Waktu penelitian	64
4.6	Prosedur Pengumpulan Data	64
4.6.1	Pemilihan isolat uji	64
4.6.2	Prosedur subkultur isolat uji	65
4.6.3	Prosedur <i>Modified Carbapenem Inactivation Method</i>	65
4.6.4	Prosedur <i>Simplified Carbapenem Inactivation Method</i>	68
4.6.5	Prosedur <i>Rapid Carbapenem Inactivation Method</i>	70
4.6.6	Prosedur <i>Polymerase Chain Reaction</i> , elektroforesis dan visualisasi hasil PCR dari DNA isolat uji	71

4.7	Alur Penelitian	74
4.7.1	Skema alur penelitian	74
4.7.2	Penjelasan alur penelitian	74
4.8	Penyajian Data	75
4.9	Analisis Data	75
BAB 5	HASIL DAN ANALISA PENELITIAN	76
5.1	Data Penelitian	76
5.2	Hasil dan Analisa Data Penelitian	76
5.2.1	Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin dan usia	76
5.2.2	Distribusi bakteri	77
5.2.3	Hasil uji fenotipik metode mCIM	78
5.2.4	Hasil uji fenotipik metode sCIM	79
5.2.5	Hasil uji fenotipik metode rCIM	80
5.2.6	Hasil uji genotipik dengan PCR	82
5.2.7	Kesesuaian uji fenotipik mCIM dengan uji genotipik pada isolat bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase	83
5.2.8	Kesesuaian uji fenotipik sCIM dengan uji genotipik pada isolat bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase	86
5.2.9	Kesesuaian uji fenotipik rCIM dengan uji genotipik pada isolat bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase	89
BAB 6	PEMBAHASAN	93
BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN	108
7.1	Kesimpulan	108
7.2	Saran	109
	DAFTAR PUSTAKA	110
	LAMPIRAN	121

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur karbapenem	7
Gambar 2.2 Struktur karbapenem dibanding penisilin dan sefalosporin ..	7
Gambar 2.3 Struktur imipenem	10
Gambar 2.4 Struktur meropenem	11
Gambar 2.5 Struktur doripenem	11
Gambar 2.6 Struktur ertapenem	12
Gambar 2.7 Struktur biapenem	13
Gambar 2.8 Mekanisme resistensi pada bakteri Gram negatif	15
Gambar 2.9 Klasifikasi karbapenemase	19
Gambar 2.10 Struktur antigenik pada dinding sel <i>Enterobacteriaceae</i>	23
Gambar 2.11 Perkiraan prevalensi CRE di Asia Selatan dan Asia Tenggara	28
Gambar 2.12 Pewarnaan Gram <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31
Gambar 2.13 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pada blood agar	31
Gambar 2.14 Faktor virulensi pada <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34
Gambar 2.15 Pewarnaan Gram <i>Acinetobacter baumannii</i>	40
Gambar 2.16 Mekanisme resistensi <i>Acinetobacter baumannii</i> terhadap beberapa golongan antibiotik	45
Gambar 2.17 Perkiraan prevalensi CRAB di Asia Selatan dan Asia Tenggara	46
Gambar 2.18 Enzim karbapenemase pada <i>Acinetobacter baumannii</i>	48
Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian	54
Gambar 4.1 Rancangan penelitian	58
Gambar 4.2 Prosedur meletakkan disk meropenem pada mCIM	66
Gambar 4.3 Hasil mCIM untuk strain QC	67
Gambar 4.4 Prosedur uji sCIM	69
Gambar 4.5 Hasil uji sCIM bakteri batang Gram negatif	69
Gambar 4.6 Hasil sCIM dengan koloni pinpoint	70
Gambar 4.7 Skema Alur Penelitian	74
Gambar 5.1 Hasil uji mCIM	78
Gambar 5.2 Hasil uji sCIM	79
Gambar 5.3 Hasil uji rCIM	81
Gambar 5.4 Hasil pemeriksaan PCR	82

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Breakpoint karbapenem berdasarkan CLSI 2018 dan EUCAST 2018	14
Tabel 2.2 Klasifikasi <i>Enterobacteriaceae</i>	22
Tabel 4.1 Definisi operasional variabel	61
Tabel 4.2 Bahan penelitian	63
Tabel 4.3 Primer oligonukleotida untuk deteksi gen resisten karbapenem	71
Tabel 4.4 Tabel 2x2	75
Tabel 5.1 Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin dan usia	77
Tabel 5.2 Distribusi bakteri	77
Tabel 5.3 Hasil uji fenotipik metode mCIM pada isolat <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., dan <i>Acinetobacter baumannii</i>	79
Tabel 5.4 Hasil uji fenotipik metode sCIM pada isolat <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., dan <i>Acinetobacter baumannii</i>	80
Tabel 5.5 Hasil uji fenotipik metode rCIM pada isolat <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., dan <i>Acinetobacter baumannii</i>	81
Tabel 5.6 Hasil pemeriksaan PCR terhadap isolat bakteri Gram negatif ...	83
Tabel 5.7 Hasil PCR pada isolat <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., dan <i>Acinetobacter baumannii</i>	83
Tabel 5.8 Tabel 2x2 uji mCIM pada bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase	84
Tabel 5.9 Tabel 2x2 uji mCIM pada <i>Enterobacteriaceae</i> penghasil karbapenemase	85
Tabel 5.10 Tabel 2x2 uji mCIM pada <i>Pseudomonas</i> spp. penghasil karbapenemase	85
Tabel 5.11 Tabel 2x2 uji mCIM pada <i>Acinetobacter baumannii</i> penghasil karbapenemase	86
Tabel 5.12 Tabel 2x2 uji sCIM pada bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase	87
Tabel 5.13 Tabel 2x2 uji sCIM pada <i>Enterobacteriaceae</i> penghasil karbapenemase	87
Tabel 5.14 Tabel 2x2 uji sCIM pada <i>Pseudomonas</i> spp. penghasil karbapenemase	88
Tabel 5.15 Tabel 2x2 uji sCIM pada <i>Acinetobacter baumannii</i> penghasil karbapenemase	88
Tabel 5.16 Tabel 2x2 uji rCIM pada bakteri Gram negatif penghasil karbapenemase	89
Tabel 5.17 Tabel 2x2 uji rCIM pada <i>Enterobacteriaceae</i> penghasil karbapenemase	90
Tabel 5.18 Tabel 2x2 uji rCIM pada <i>Pseudomonas</i> spp. penghasil karbapenemase	90
Tabel 5.19 Tabel 2x2 uji rCIM pada <i>Acinetobacter baumannii</i> penghasil karbapenemase	91
Tabel 5.20 Komparasi Parameter Diagnostik mCIM, sCIM dan rCIM	92

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Surat Keterangan Laik Etik	120
Lampiran 2 Hasil Analisa Statistik	121
Lampiran 3 Foto Kegiatan	142

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

Abc	: <i>A. calcoaceticus - A. baumannii complex</i>
AIM-1	: <i>Australian imipenemase-1</i>
AmpC	: <i>Ampicillin class C</i>
ATCC	: The American Type Culture Collection
ATM	: aztreonam
β	: beta
<i>bla</i>	: <i>β-lactamase</i>
C	: simbol dari elemen kimia atom karbon
CDC	: Centers of Disease Control and Prevention
CIM	: <i>Carbapenem Inactivation Method</i>
mCIM	: <i>Modified Carbapenem Inactivation Method</i>
sCIM	: <i>Simplified Carbapenem Inactivation Method</i>
rCIM	: <i>Rapid Carbapenem Inactivation Method</i>
CLA	: clavulanic acid
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CP-CRAB	: <i>Carbapenemase-producing Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii</i>
CP-CRE	: <i>Carbapenemase-producing Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae</i>
CP-CRPA	: <i>Carbapenemase-producing Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa</i>

CP-GNB	: <i>Carbapenemase-producing Gram-negative Bacteria</i>
CPS	: capsule polysaccharide
CRAB	: <i>Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii</i>
CRE	: <i>Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae</i>
CR-GNB	: <i>Carbapenem-resistant Gram-negative Bacteria</i>
CRPA	: <i>Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa</i>
DNA	: deoxyribonucleic acid
DHP-I	: dehydropeptidase-I
EDTA	: ethylenediaminetetraacetic acid
ESBL	: <i>Extended Spectrum β-lactamase</i>
ETA	: <i>Exotoxin A</i>
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GES	: <i>Guiana extended spectrum</i>
GIM-1	: <i>German imipenemase-1</i>
H	: simbol dari elemen kimia atom hidrogen
I	: intermediet
IBC	: <i>Integron-borne cephalosporinase</i>
IMI	: <i>imipenem-hydrolyzing β-lactamases</i>
IMP	: <i>imipenem-resistant Pseudomonas</i>
ISK	: infeksi saluran kemih
KPC	: <i>Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase</i>
LPS	: lipopolysaccharide
mCIM	: modified Carbapenem Inactivation Method

MBL	: <i>metallo-β-lactamase</i>
MDR	: <i>Multidrug Resistant</i>
MHA	: Mueller Hinton Agar
MHT	: <i>Modified Hodge Test</i>
MIC	: <i>Minimal Inhibitory Concentration</i>
N	: simbol dari elemen kimia atom nitrogen
NDM	: <i>New Delhi Metallo-β-lactamase</i>
NMC	: <i>non metalloenzyme carbapenemases</i>
NmcA	: karbapenem pertama yang diidentifikasi pada <i>Enterobacteriaceae</i> dan dikode oleh kromosom
NPV	: Negative Predictive Value
O	: simbol dari elemen kimia atom oksigen
OMP	: <i>Outer Membrane Protein</i>
OMV	: <i>Outer Membrane Vesicle</i>
OprD	: porin membran luar <i>P. aeruginosa</i> yang dilalui karbapenem untuk memasuki ruang periplasmik di mana PBP berada
OXA	: <i>Oxacillin-hydrolyzing β-lactamase</i>
PBP	: <i>Penicillin Binding Protein</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PPV	: Positive Predictive Value
QC	: <i>quality control</i>
R	: resisten
rCIM	: rapid Carbapenem Inactivation Method

ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
S	: sensitif
sCIM	: simplified Carbapenem Inactivation Method
SIM-1	: <i>Seoul imipenemase-1</i>
SME	: <i>Serratia marcescens enzymes</i>
SPM-1	: <i>Sao Paolo metallo-β-lactamase-1</i>
spp.	: <i>species</i>
TLR	: <i>toll-like receptor</i>
TSB	: Trypticase Soy Broth
VIM	: <i>Verona integron-encoded metallo-β-lactamase</i>
WHO	: World Health Organization