

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN EFEK DOSIS PEMBERIAN *VITAMIN C*
DAN *ZINC* UNTUK MENGHAMBAT PEMBENTUKAN
BIOFILM *Klebsiella pneumoniae***



ANDY SETIAWAN

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

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN EFEK DOSIS PEMBERIAN *VITAMIN C*
DAN *ZINC* UNTUK MENGHAMBAT PEMBENTUKAN
BIOFILM *Klebsiella pneumoniae***



ANDY SETIAWAN

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

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN EFEK DOSIS PEMBERIAN *VITAMIN C*
DAN *ZINC* UNTUK MENGHAMBAT PEMBENTUKAN
BIOFILM *Klebsiella pneumoniae***

Oleh:
ANDY SETIAWAN
NIM 011828226302

**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

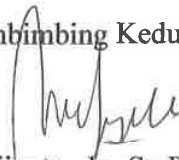
Oleh :

Pembimbing Ketua



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

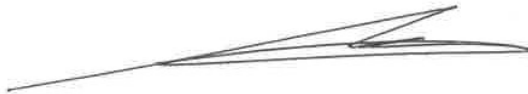
Pembimbing Kedua



Dr. M. Vitanata Arfijanto, dr., Sp.PD., K-PTI., FINASIM
NIP. 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**

Usulan penelitian karya akhir ini diajukan oleh :

Nama : Andy Setiawan, dr

NIM : 011828226302

Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik

Judul : Perbandingan efek dosis pemberian *vitamin C* dan *zinc* untuk menghambat pembentukan biofilm *Klebsiella pneumoniae*

Karya akhir ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji

Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Mikrobiologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Surabaya
Pada tanggal 30 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-PTL, 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 PENETAPAN PANITIA PENGUJI KARYA AKHIR

Karya akhir ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada Program Studi
Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga pada tanggal 30 Juni 2022

Panitia penguji:

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

Ditetapkan dengan Surat Keputusan

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Tentang Panitia Penguji Karya Akhir

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andy Setiawan
NIM : 011828226302
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik
Judul : Perbandingan efek dosis pemberian *vitamin C* dan *zinc* untuk menghambat pembentukan biofilm *Klebsiella pneumoniae*

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 Juni 2022



Andy Setiawan

KATA PENGANTAR

Resistensi terhadap antibiotik telah menjadi masalah besar diseluruh dunia. *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri Gram negatif yang dapat menyebabkan bakteremia, sepsis, infeksi saluran kemih, pneumonia, infeksi nosokomial. *Klebsiella pneumoniae* diketahui mempunyai kemampuan membentuk biofilm, yaitu komunitas dari bakteri yang menempel pada matriks esktraseluler. Biofilm berperan penting pada virulensi bakteri karena dapat menghindari fagositosis dan bakteri menjadi lebih resisten terhadap antibiotik Antibiotik digunakan untuk menghambat biofilm, tetapi penggunaannya dapat menimbulkan *Multiple drug resistance organism* (MDRO) dan mengganggu flora normal tubuh, maka diperlukan agen alternatif yang berefek terhadap biofilm dengan efek samping minimal. Beberapa studi *vitamin C* dan *zinc* mempunyai efek menghambat pembentukan biofilm pada *K. pneumoniae*

Karya akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik di Universitas Airlangga Surabaya. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi yang dapat membantu untuk menangani pasien dengan infeksi yang disebabkan bakteri *Klebsiella pneumoniae*. Peneliti sudah seoptimal mungkin berupaya membuat karya akhir dengan baik, namun masih banyak kekurangan sehingga saran dan kritik yang bersifat membangun akan kami terima untuk perbaikan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur kepada Tuhan saya dapat menyelesaikan karya akhir berjudul “Perbandingan efek dosis pemberian *vitamin C* dan *zinc* untuk menghambat pembentukan biofilm *Klebsiella pneumoniae*”.

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 dan arahan serta motivasi dalam setiap konsultasi dan selama saya menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Lindawati Alimsardjono, dr., M.Kes., Sp.MK(K) selaku penguji yang dengan penuh kesabaran memberi bimbingan, masihat, arahan dan motivasi selama saya menempuh pendidikan Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Pepy Dwi Endraswari, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK dan Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes yang telah memberikan saran dan ilmu pengetahuan demi perbaikan.

Saya 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 saya untuk menempuh dan menyelesaikan 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 beserta fasilitas kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan 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 Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik. Para dosen dan staf pengajar Pendidikan Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu, atas bimbingan dan ilmu pengetahuan yang diberikan kepada saya 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 saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Mikrobiologi Klinik serta atas bimbingan dan arahannya selama saya mengikuti masa pendidikan.

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 di bidang 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 orang tua, bapak Urip Subagijo dan ibu Lindawati, tante Sri Wilujeng, mertua Sri Junani Lilik, Istri Maya Indrasari dan dua putri Claire Caralea Altagracia, Claryce Freyja Cherilynne yang telah memberikan dukungan, doa yang tiada putus-putusnya, selalu memberi semangat, inspirasi, dan memberi dorongan bagi kelancaran pendidikan saya.

Teman-teman seangkatan dr. Tiar Sondang Uli Sihotang, dr. Erizka rivani, dr. Eny purwoningsih, dr. Agung Dewi Sekar Langit Partha menjadi teman 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.

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 Pendidikan

Dokter Spesialis I Mikrobiologi Klinik. Semoga Tuhan yang maha esa melimpahkan berkat, karunia dan kesehatan untuk kita semua.

Surabaya, 30 Juni 2022

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Andy Setiawan, dr
NIM : 011828226302
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis 1
Mikrobiologi Klinik
Departemen : Mikrobiologi Klinik
Fakultas : Kedokteran
Jenis karya : Karya Akhir

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 efek dosis pemberian vitamin C dan zinc untuk menghambat pembentukan biofilm *Klebsiella pneumoniae*** 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 30 Juni 2022



Yang menyatakan
Andy Setiawan, dr

RINGKASAN

**PERBANDINGAN EFEK DOSIS PEMBERIAN *VITAMIN C* DAN *ZINC*
UNTUK MENGHAMBAT PEMBENTUKAN BIOFILM
*KLEBSIELLA PNEUMONIAE***

Andy Setiawan

Resistensi terhadap antibiotik telah menjadi masalah besar diseluruh dunia. *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri Gram negatif yang dapat menyebabkan bakteremia, sepsis, infeksi saluran kemih, pneumonia, infeksi nosokomial. *K. pneumoniae* diketahui mempunyai kemampuan membentuk biofilm, yaitu komunitas dari bakteri yang menempel pada matriks ekstraseluler. Biofilm berperan penting pada virulensi bakteri karena dapat menghindari fagositosis dan bakteri menjadi lebih resisten terhadap antibiotik. Antibiotik digunakan untuk menghambat biofilm, tetapi penggunaannya dapat menimbulkan *Multiple drug resistance organism* (MDRO) dan mengganggu flora normal tubuh, maka diperlukan agen alternatif yang berefek terhadap biofilm dengan efek samping minimal. Beberapa studi *vitamin C* dan *zinc* mempunyai efek menghambat pembentukan biofilm pada *Klebsiella pneumoniae*.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek hambatan *vitamin C* dengan dosis 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg dan *zinc* dengan dosis 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg terhadap pembentukan biofilm dari isolat yang tersimpan *Klebsiella pneumoniae* secara invitro. Penelitian eksperimen dengan *post test only control group design* ini dilakukan di Unit Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia pada Juni 2022.

Terdapat perbedaan penghambatan pembentukan biofilm dari 6 isolat yang tersimpan *Klebsiella pneumoniae* pada pemberian *vitamin C* dengan dosis 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg dan *zinc* dengan dosis 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg secara invitro. Penghambatan biofilm semakin meningkat pada peningkatan dosis terlihat dari *Optical Density* (OD) biofilm terkecil dan persentase penurunan biofilm terbesar pada dosis *vitamin C* 1000 mg dan *zinc* 50 mg. Perbedaan penurunan OD biofilm setelah uji statistik pada masing – masing dosis *vitamin C* dan *zinc* semuanya signifikan ($P < 0,05$).

Manfaat penelitian ini untuk membuktikan efektivitas *vitamin C* dan *zinc* pada berbagai dosis untuk menghambat pembentukan biofilm *Klebsiella pneumoniae* secara invitro dan memberikan informasi yang diharapkan dapat membantu untuk menangani pasien dengan infeksi yang disebabkan *Klebsiella pneumoniae*.

SUMMARY

**COMPARISON OF DOSE EFFECTS OF *VITAMIN C* AND *ZINC*
ADMINISTRATION TO INHIBIT THE FORMATION OF BIOFILM
*KLEBSIELLA PNEUMONIAE***

Andy Setiawan

Resistance to antibiotics has become a major problem around the world. *Klebsiella pneumoniae* is a Gram-negative bacterium that can cause bacteremia, sepsis, urinary tract infections, pneumonia, nosocomial infections. *Klebsiella pneumoniae* is known to have the ability to form biofilms, which are communities of bacteria attached to the extracellular matrix. Biofilms play an important role in bacterial virulence because they can avoid phagocytosis and bacteria become more resistant to antibiotics. Antibiotics are used to inhibit biofilms, but their use can cause *Multiple drug resistance organisms* (MDRO) and interfere with the normal flora of the body, so alternative agents are needed that have an effect on biofilms with minimal side effects. Several studies of *vitamin C* and *zinc* have the effect of inhibiting the formation of biofilms in *Klebsiella pneumoniae*.

This study aimed to analyze the inhibitory effects of *vitamin C* at doses of 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg and *zinc* at doses of 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg against the formation of biofilms from isolates stored *Klebsiella pneumoniae* invitro. This experimental research with *post test only control group design* was carried out at the Clinical Microbiology Unit of Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, Indonesia in June 2022.

There were differences in inhibition of biofilm formation from 6 isolates stored in *Klebsiella pneumoniae* at the administration of *vitamin C* at doses of 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg and *zinc* at doses of 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg invitro. Inhibition of biofilms is increasing at dose increases seen from the *Optical Density* (OD) of the smallest biofilm and the percentage of biofilm decrease in the largest dose of *vitamin C* 1000 mg and *zinc* 50 mg. The difference in biofilm OD reduction after statistical tests on each dose of *vitamin C* and *zinc* was all significant ($P < 0.05$).

The benefits of this study to prove the effectiveness of *vitamin C* and *zinc* at various doses to inhibit the formation of *Klebsiella pneumoniae* biofilms invitro and provide information that is expected to help to treat patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae*.

**PERBANDINGAN EFEK DOSIS PEMBERIAN *VITAMIN C* DAN *ZINC*
UNTUK MENGHAMBAT PEMBENTUKAN BIOFILM
*KLEBSIELLA PNEUMONIAE***

Andy Setiawan¹, Agung Dwi W W¹, Muhammad Vitanata A²

¹Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran

Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya – Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri Gram negatif yang menyebabkan bakteremia, sepsis, UTI, pneumonia, infeksi nosokomial. *K. pneumoniae* dapat membentuk biofilm. Biofilm berperan penting pada virulensi dan bakteri menjadi lebih resisten terhadap antibiotik. Diperlukan agen alternatif yang berefek terhadap biofilm dengan efek samping minimal. Studi ini ingin menunjukkan efek *vitamin C* dan *zinc* di berbagai dosis secara invitro untuk menghambat pembentukan biofilm pada *Klebsiella pneumoniae*

Metode: Eksperimen ini menggunakan isolat klinis tersimpan *Klebsiella pneumoniae* dengan menggunakan kontrol. Isolat - isolat selain kontrol dipaparkan dengan *vitamin C* dan *zinc* sediaan oral dengan berbagai dosis kemudian dihitung *Optical Density* dan persentase penurunan biofilm dan dibandingkan antar dosis yang digunakan

Hasil: *Vitamin C* dan *zinc* pada studi ini mempunyai efek penghambatan biofilm *Klebsiella pneumoniae* secara invitro pada semua dosis. Perbedaan penurunan *Optical Density* biofilm dari dosis yang digunakan setelah diuji statistik semuanya signifikan ($P < 0,05$). *Optical Density* biofilm yang paling kecil terdapat pada *vitamin C* dosis 1000 mg dan *zinc* 50 mg, persentase penurunan *Optical Density* biofilm yang paling besar terdapat pada *vitamin C* dosis 1000 mg dan *zinc* 50 mg.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan penghambatan pembentukan biofilm *Klebsiella pneumoniae* pada pemberian *vitamin C* dan *zinc* oral invitro, semakin tinggi dosis, penghambatan terhadap pembentukan biofilm semakin besar, ditunjukkan dengan *Optical Density* biofilm yang paling kecil dan persentase penurunan *Optical Density* biofilm yang paling besar pada dosis tertinggi.

Kata Kunci: *Vitamin C*, *zinc*, *Klebsiella pneumoniae*, *Optical Density*

**COMPARISON OF DOSE EFFECTS OF *VITAMIN C* AND *ZINC*
ADMINISTRATION TO INHIBIT THE FORMATION OF BIOFILM
*KLEBSIELLA PNEUMONIAE***

Andy Setiawan¹, Agung Dwi W W¹, Muhammad Vitanata A²

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

ABSTRACT

Background: *Klebsiella pneumoniae* is a Gram-negative bacterium that causes bacteremia, sepsis, UTI, pneumonia, nosocomial infections. *Klebsiella pneumoniae* can form biofilms. Biofilms play an important role in virulence and resistance to antibiotics. Alternative agents that have an effect on biofilms with minimal side effects required. The study wanted to show effects of *vitamin C* and *zinc* at various doses invitro to inhibit biofilms formation *Klebsiella pneumoniae*.

Method: This experiment used a clinically stored isolates *Klebsiella pneumoniae* using controls. Isolates other than control are exposed with *vitamin C* and *zinc* oral preparations with various doses then *Optical Density* and percentage decrease in biofilm calculated and compared between doses used.

Results: *Vitamin C* and *zinc* had an invitro-inhibiting effect on biofilm of *Klebsiella pneumoniae* at all doses. The difference in decrease in *Optical Density* of biofilm from the doses used after statistical testing was significant ($P < 0.05$). The smallest *Optical Density* of biofilms is found in *vitamin C* doses of 1000 mg and *zinc* 50 mg, the percentage of *optical density* reduction of biofilms, the largest is found in *vitamin C* doses of 1000 mg and *zinc* 50 mg

Conclusion: There are differences in inhibition of biofilm formation *Klebsiella pneumoniae* in the administration of *vitamin C* and *zinc* oral invitro, the higher the dose, the inhibition to the formation of biofilm is greater, indicated by the smallest *Optical Density* of the biofilm and the percentage decrease in the *Optical Density* of the biofilm which is the largest at the highest dose.

Keywords: *Vitamin C*, *zinc*, *Klebsiella pneumoniae*, *Optical Density*

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM	ii
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
PANITIA PENGUJI KARYA AKHIR	iv
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI KARYA AKHIR	v
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	viii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	xii
RINGKASAN	xiii
SUMMARY	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT.....	xvi
DAFTAR ISI	xvii
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
DAFTAR SINGKATAN	xxii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 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	4
1.4.1 Manfaat teoritis	4
1.4.2 Manfaat praktis	4
 BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN	 5
2.1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5
2.2.1 Faktor virulensi	7
2.2.2 Resistensi antibiotik.....	8
2.2 Vitamin dan mineral.....	9
2.2.1 <i>Vitamin C</i>	10
2.2.2 <i>Zinc</i>	13
2.3 Biofilm	15
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN	 19
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	19

3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual	20
3.3	Hipotesis Penelitian	21
BAB 4	METODE PENELITIAN	22
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	22
4.1.1	Jenis penelitian	22
4.1.2	Rancangan penelitian	22
4.2	Populasi, Sampel, Besar Sampel, Cara Pengambilan Sampel, dan Kriteria Penerimaan Sampel Penelitian.....	23
4.2.1	Populasi penelitian	23
4.2.2	Sampel penelitian	23
4.2.3	Besar sampel	24
4.2.4	Cara pengambilan sampel.....	24
4.2.5	Kriteria penerimaan sampel penelitian	24
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	25
4.3.1	Variabel penelitian.....	25
4.3.2	Definisi operasional	25
4.4	Bahan dan Instrumen Penelitian	26
4.5	Lokasi dan Waktu Penelitian	26
4.5.1	Lokasi penelitian	26
4.5.2	Waktu penelitian	26
4.6	Uji Pendahuluan	27
4.7	Prosedur Pengumpulan Data	27
4.7	Alur Penelitian	28
4.8	Analisis Data	29
BAB 5	HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN	30
5.1	Data Penelitian	30
5.1	Hasil dan Analisis Penelitian	30
BAB 6	PEMBAHASAN	39
BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN	42
DAFTAR PUSTAKA		43
LAMPIRAN		47

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Definisi operasional penelitian.....	25
Tabel 4.2 Rencana jadwal penelitian	27
Tabel 5.1 Data rerata OD biofilm <i>K. pneumoniae</i> terhadap pemberian <i>vitamin C</i> dan <i>zinc</i>	31
Tabel 5.2 Data rerata penurunan persentase OD biofilm <i>K. pneumoniae</i> terhadap pemberian <i>vitamin C</i> dan <i>zinc</i>	32
Tabel 5.3 Signifikansi beda antar dosis <i>vitamin C</i> yang terdistribusi normal dengan ANOVA yang dilanjutkan dengan uji <i>Post-Hoc</i> menggunakan LSD	38
Tabel 5.4 Signifikansi beda antar dosis <i>zinc</i> yang tidak terdistribusi normal dengan uji <i>Kruskal-Wallis</i> yang dilanjutkan dengan uji <i>Mann – Whitney</i>	38

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 <i>K. pneumoniae</i> pengecatan Gram	6
Gambar 2.2 Isolat <i>K. pneumoniae</i> pada agar Mac Conkey.....	6
Gambar 2.3 Faktor virulensi <i>K. pneumoniae</i>	8
Gambar 2.4 Struktur kimia vitamin C	12
Gambar 2.5 Struktur kimia zinc sulphate.....	14
Gambar 2.6 Pembentukan biofilm	17
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	19
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian	22
Gambar 4.2 Skema Alur Penelitian	28
Gambar 5.1 Grafik rerata OD biofilm <i>K. pneumoniae</i> terhadap pemberian vitamin C dan zinc.....	31
Gambar 5.2 Grafik rerata penurunan persentase OD biofilm <i>K. pneumoniae</i> terhadap pemberian vitamin C dan zinc.....	32

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Surat keterangan layak etik	47
Lampiran 2 Surat ijin penelitian	48
Lampiran 3 Dokumentasi penelitian	49
Lampiran 4 Uji statistik	51

DAFTAR SINGKATAN

CFU	<i>Colony Forming Unit</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
eDNA	<i>Extracellular DNA</i>
ELISA	<i>Enzyme – linked immunosorbent</i>
EPS	<i>Extracellular polymeric substances</i>
ESBL	<i>Extended Spectrum Beta Lactamase</i>
Hv-Kp	<i>Hipervirulensi Klebsiella pneumoniae</i>
IFN	<i>Interferon</i>
Ig	<i>Immunoglobulin</i>
KP	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
LPS	<i>Lipopolisakarida</i>
LRTI	<i>Lower Respiratory Tract Infection</i>
McF	<i>McFarland</i>
MDRO	<i>Multiple Drug Resistance Organism</i>
NS	<i>Normal Saline</i>
OD	<i>Optical Density</i>
PBS	<i>Phosphate Buffer Saline</i>
RDA	<i>Recommended Dietary Allowance</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RSUD	<i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
Th	<i>T helper</i>
TSB	<i>Tryptic Soy Broth</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>