

GAMBARAN KEJADIAN RESISTENSI *Acinetobacter baumannii* TERHADAP ANTIBIOTIK GOLONGAN KARBAPENEM DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

*THE DESCRIPTION OF THE OCCURRENCE OF *Acinetobacter baumannii* RESISTANCE TO CARBAPENEM CLASS ANTIBIOTICS AT RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR*

MUHAMMAD NUR AJWAD



**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**GAMBARAN KEJADIAN RESISTENSI *Acinetobacter*
baumannii TERHADAP ANTIBIOTIK GOLONGAN
KARBAPENEM DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk mencapai Gelar Magister

Program Studi
Magister Ilmu Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

MUHAMMAD NUR AJWAD

kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

TESIS

GAMBARAN KEJADIAN RESISTENSI *Acinetobacter baumannii* TERHADAP ANTIBIOTIK GOLONGAN KARBAPENEM DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh

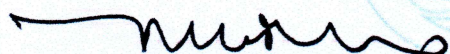
MUHAMMAD NUR AJWAD

Nomor Pokok: N012171015

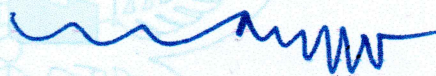
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian tesis
Pada tanggal 15 Oktober 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat.

Menyetujui

Komisi Penasehat



Prof. Dr. H. M. Natsir Djide, M.S., Apt.
Ketua



Prof. dr. Mansyur Arif, Sp.PK (K), Ph.D, M.Kes.
Anggota

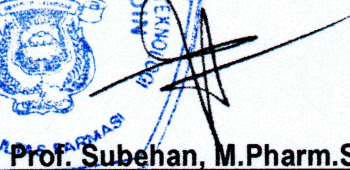
Ketua Program Studi Magister
Ilmu farmasi Universitas Hasanuddin



Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D., Apt



Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin



Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt,

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : MUHAMMAD NUR AJWAD

NIM : N012171015

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawabkan sekaligus bersedia menerima sanksi yang seberat-beratnya atas perbuatan tidak terpuji tersebut.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan sama sekali.

Makassar, 15 Oktober 2021

Yang membuat pernyataan



MUHAMMAD NUR AJWAD

PRAKATA

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji bagi Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas segala limpahan rahmat, karunia dan ridho-Nya, sehingga penulis dapat merampungkan tesis yang berjudul "*Gambaran Kejadian Resistensi Acenitobacter baumannii Terhadap Antibiotik Golongan Karbapenem Di Rsup Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar*" sebagai salah satu persyaratan untuk menyelesaikan studi di Sekolah Pasca sarjana Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar.

Dalam penyusunan dan penyelesaian tesis ini terdapat berbagai hambatan. Namun hal tersebut dapat teratasi berkat bimbingan, bantuan, perhatian, dorongan dan kerja sama dari berbagai pihak. Dengan kerendahan dan keikhlasan hati penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada bapak Prof. Dr. H. M. Natsir Djide, M.S., Apt, sebagai Ketua Komiasi Penasehat dan Prof. dr. Mansyur Arief, Sp.PK (K), Ph.D, M.Kes. sebagai Anggota Komisi Penasehat dimana dalam kesibukan aktivitasnya beliau menyempatkan membimbing dan memberi arahan mulai dari awal pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, sampai dengan penulisan tesis ini. Tak lupa pula penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

2. Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D., Apt, selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Farmasi Universitas Hasanuddin
3. Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D, Apt., Prof. Dr Sartini. M.Si., Apt, dan Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D., Apt, selaku Komisi Penguji yang banyak memberikan masukan dan saran dalam penulisan tesis ini.
4. Dosen dan staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar
5. Ayahanda Ir. Hamruddin dan Ibunda Fatmawati, SE., M.Pd yang senantiasa memberikan kasih sayang, support dan menghadirkan ananda dalam setiap do`anya.
6. Saudariku Satri Asriyanti, S.Hum dan saudaraku Abdul memberikan dukungan semangat, dan doa yang tulus dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan.
7. Seluruh rekan-rekan Sekolah Pasca sarjana Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar Angkatan 2017 yang senantiasa memberikan bantuan, dorongan dan kritik saran kepada penulis.
8. Seluruh rekan-rekan alumni UIN Alauddin Makassar yang terus memberikan semangat dan dorongan untuk penulis demi menyelesaikan pendidikannya.
9. Tak lupa juga kepada Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, khususnya pada Sub Divisi Infeksi Tropis atas segala bantuan dan arahan selama penelitian berlangsung.

Akhirnya penulis berharap semoga tesis ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Pengetahuan

dan pelayanan kesehatan di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT, senantiasa meridhoi dan memberkahi setiap langkah pengabdian kita. Amin.

Makassar, Oktober 2021

Penulis

ABSTRAK

MUHAMMAD NUR AJWAD. Gambaran Kejadian Resistensi *Acinetobacter baumannii* Terhadap Antibiotik Golongan Karbapenem Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (Dibimbing oleh M. Natsir Djide dan Mansyur Arief).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi kejadian *Acinetobacter baumannii* yang resisten terhadap antibiotik golongan karbapenem yang disebabkan oleh enzim Metallo Beta-Lactamase (MBL) pada pasien infeksi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Pengujian yang dilakukan meliputi uji sensitivitas antibiotik menggunakan metode Phenotypic confirmatory Test Vitek 2 Compact serta Uji fenotip untuk mendeteksi adanya enzim MBL menggunakan metode Combined Disk Test (CDT). Hasil penelitian menunjukkan uji sensitivitas antibiotik menggunakan metode Vitek 2 compact pada 23 sampel klinis (Sputum, darah, jaringan, urin dan pus) yang diuji terhadap antibiotik golongan karbapenem (Imipenem, Meropenem dan Doripenem) menunjukkan 100% (23 isolat) telah resisten. Pada uji fenotip deteksi MBL dengan menggunakan metode Combined Disk Test (CDT) terhadap 23 isolat *Acinetobacter baumannii* yang telah resisten, menunjukkan 87% (20 isolat) positif penghasil MBL.

Kata Kunci : Karbapenem, Combined Disk Test (CDT), *Acinetobacter baumannii*, Metallo Beta Lactamase (MBL)

ABSTRACT

MUHAMMAD NUR AJWAD. The Description of The Occurrence of *Acinetobacter baumannii* Resistance to Carbapenem Class Antibiotics at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (Supervised by M. Natsir Djide and Mansyur Arief).

This study aims to determine the prevalence of *Acinetobacter baumannii* which is resistant to Carbapenem Antibiotics caused by the Metallo Beta-Lactamase (MBL) enzyme in infected patients at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

The tests that carried out were including antibiotic sensitivity tests using the Phenotypic confirmatory Test Vitek 2 Compact method and a phenotypic test to detect the presence of MBL enzymes using the Combined Disk Test (CDT) method. The research results showed that the antibiotic sensitivity test using the Vitek 2 compact method on 23 clinical samples (Sputum, blood, tissue, urine, and pus) tested against carbapenem antibiotics (Imipenem, Meropenem, and Doripenem) showed that 100% (23 isolates) were resistant. In the MBL detection phenotype test using the Combined Disk Test (CDT) method on 23 resistant isolates *Acinetobacter baumannii*, 87% (20 isolates) were positive for MBL production.

Keywords: Carbapenem, Combined Disk Test (CDT), *Acinetobacter baumannii*, Metallo-Beta-Lactamase

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	i
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. <i>Acinetobacter baumannii</i>	7
B. Karbapenem	11
C. Mekanisme Resistensi	12
D. β -Laktamase	15
E. Enzim Metallo Beta-Laktamase (MBL)	18

F. VITEK 2 Compact®	21
G. Pengujian Fenotip	23
H. Kerangka Teori	25
I. Kerangka Konsep	26
III. METODE PENELITIAN	
A. Jenis Penelitian	27
B. Waktu dan Tempat Penelitian	27
C. Alat dan Bahan Penelitian	27
1. Alat	27
2. Bahan	28
D. Populasi dan Sampel Penelitian	28
E. Cara Kerja	29
F. Alur Penelitian	33
IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
A. Kriteria Sampel	35
B. Hasil Uji MBL Pada Bakteri <i>Acinetobacter baumannii</i>	43
1. Identifikasi Bakteri	43
2. Uji Konfirmasi Fenotip	46
V. PENUTUP	
A. Kesimpulan	53
B. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Data Demografi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin	37
2. Data Demografi Pasien Berdasarkan Usia	38
3. Distribusi subyek penelitian berdasarkan diagnosa penyakit	39
4. Jenis golongan antibiotik yang di berikan pada pasien dengan infeksi <i>Acinetobacter baumannii</i> RSUP Dr. Wahidin Sudorhusoso Makassar	42
5. Hasil identifikasi bakteri <i>Acinetobacter baumannii</i> dengan Menggunakan Instrument Vitek 2 Compact®	44
6. Hasil uji Phenotypic Confirmatory Test <i>Acinetobacter baumannii</i> dengan menggunakan VITEK 2 Compact®	47
7. Hasil uji Phenotypic Confirmatory Test MBL <i>Acinetobacter baumannii</i> terhadap antibiotika golongan karbapenem menggunakan metode Combined Disk Test (CDT)	48

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Data Demografi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin	37
2. Grafik persentase pasien infeksi <i>Acinetobacter baumannii</i> di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan 23 subjek penelitian yang telah masuk kriteria	40
3. Grafik persentase penggunaan antibiotik pada pasien infeksi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar	42
4. Persentase hasil identifikasi jumlah spesimen bakteri <i>Acinetobacter baumannii</i> penyebab infeksi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar	44
5. Persentase jumlah kejadian isolat <i>Acinetobacter baumannii</i> penghasil MBL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar	49

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Data uji sensitivitas antibiotika golongan karbapenem terhadap bakteri <i>Acinetobacter baumannii</i> menggunakan alat Vitek 2 Compact®	62
2. Data Hasil Uji Konfirmasi Produksi MBL dengan metode Combine Disk Test (CDT)	62
3. Gambar hasil Pengamatan	63
4. Rekomendasi Persetujuan Etik	64
5. Hasil Laboratorium	65

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit infeksi merupakan jenis penyakit yang paling banyak diderita oleh penduduk di negara berkembang, termasuk Indonesia. Salah satu penyebab penyakit infeksi adalah mikroorganisme bakteri (Radji, 2011).

Resistensi antimikroba atau biasa disingkat AMR sekarang telah muncul dan menjadi salah satu tantangan terbesar dalam dunia kesehatan. Masalah resistensi terjadi hampir diseluruh belahan dunia. Dalam laporannya tahun 2014, WHO menyatakan bahwa masalah ini merupakan ancaman serius bagi masyarakat, tidak terkucuali indonesia. (Kemenkes RI, 2018).

Resistensi antimikroba sangat berdampak pada aspek ekonomi, kesehatan dan generasi mendatang. Individu yang terinfeksi bakteri yang resisten oleh suatu antibiotik, pengobatannya pun akan menggunakan antibiotik yang lebih ampuh dan biasanya harganya lebih mahal. Selain itu, resistensi antibiotik akan memperpanjang masa perawatan atau penyembuhan sehingga akan meningkatkan biaya pengobatan. Resistensi antibiotik mempersempit pilihan terapi, sehingga jika tinggal sedikit antibiotik yang masih sensitif, tidak memungkinkan pasien untuk menggunakan antibiotik jenis lain dan berpengaruh pada kesembuhan penyakitnya. Resistensi antibiotik yang meluas, dapat menyebabkan

generasi selanjutnya tidak dapat menggunakan antibiotik. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional sering terjadi, sehingga akan meningkatkan terjadinya resistensi oleh karena kuman penyebab infeksi tidak peka terhadap efek antibiotik

Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilakukan pada tahun 2013 memperlihatkan bahwa 10% masyarakat menyimpan antibiotik dirumah, dan 86,10% masyarakat di antaranya mendapatkan antibiotik tanpa resep dari dokter.(Kemenkes RI, 2018).

Antibiotik adalah obat yang digunakan untuk mencegah dan mengobati infeksi bakteri.Persoalannya, sampai saat ini masih ada kesalahan pemahaman dan kekeliruan terhadap penggunaan antibiotik. Secara umum, antibiotik digunakan pada infeksi selain bakteri,misalnya virus, jamur, atau penyakit lain yang non infeksi. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat selain menjadi pemborosan secara ekonomi juga berbahaya secara klinis, yaitu resistensi bakteri terhadap antibiotik. Resistensi terjadi saat bakteri mengalami kekebalan dalam merespons antibiotik yang awalnya sensitif dalam pengobatan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019).

Menurut WHO (2015), bakteri resisten yaitu kondisi dimana bakteri menjadi kebal terhadap antibiotik yang awalnya efektif untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri tersebut. Angka kematian akibat Resistensi Antimikroba sampai tahun 2014 sekitar 700.000 orang per tahun. Dengan cepatnya perkembangan dan penyebaran infeksi akibat

mikroorganisme resisten, pada tahun 2050 diperkirakan kematian akibat resistensi antimikroba lebih besar dibanding kematian akibat kanker. Estimasinya penduduk yang resisten mencapai 10 juta jiwa/tahun dan total GDP yang hilang sekitar 100 triliun dolar. Bila hal ini tidak segera diantisipasi, akan mengakibatkan dampak negatif pada kesehatan, ekonomi, ketahanan pangan dan pembangunan global, termasuk membebani keuangan negara (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019).

Peningkatan infeksi karena resisten terhadap berbagai macam obat golongan (MDR) *Acinetobacter baumannii* (resisten terhadap setidaknya 3 kelas agen antimikroba) telah dilaporkan dalam 2 dekade terakhir. Karbapenem telah dianggap layak agen untuk mengobati infeksi karena strain MDR *Acinetobacter baumannii*. Namun, peningkatan resistensi karbapenem di seluruh dunia telah diamati baru-baru ini, terutama didorong oleh penyebaran beberapa klon internasional. Di Amerika Serikat, tingkat resistensi karbapenem di antara strain klinis *Acinetobacter baumannii* berkisar dari 33% hingga 58%.

Salah satu bentuk mekanisme resisten untuk golongan β -lactam khususnya karbapenem, adalah dengan di produksinya enzim betalaktamase atau sering juga disebut karbapenemase. dimana karbapenemase sendiri merupakan enzim yang diproduksi oleh bakteri yang akan mengakibatkan terjadinya hidrolisis tidak hanya pada

karbapenem tetapi beberapa jenis antibiotik lain seperti penesilin, sefalosforin dan sefamisin

Menurut penelitian yang Sieniawski et al pada rumah sakit di wilayah Asia dan Timur Tengah (2013) ditemukan infeksi terbanyak yang disebabkan oleh Multi Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* terhadap beberapa golongan antibiotik. *Acinetobacter baumannii* merupakan merupakan patogen oportunistik yang seringkali menjadi penyebab infeksi berat ataupun infeksi nosokomial terutama pada pasien immunokompromise yang lama dirawat di rumah sakit (Sieniawski dkk. 2013).

Dalam penelitian lain yang dilakukan Evita mayasari, Chery siregar (2015). Penelitian ini dilakukan RSUP Haji Adam Malik di dapati bahwa 147 dari 644 spesimen atau 23% bahwa isolat carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (imipenem dan meropenem). Sebagian besar isolat sensitif terhadap colistin, amikacin dan tigecycline. Prevalensi *Acinetobacter baumannii* yang ditemukan pada penelitian ini adalah rendah namun resistensinya tinggi terhadap antibiotik terutama golongan penicillin, cephalosporin dan fluoroquinolone (Mayasari dan Siregar 2015).

Di penelitian yang dilakukan di 3 ruangan ICU rumah sakit pendidikan di kota Hamadan Iran Tahun 2011, Penelitian dilakukan dengan mengambil 100 strain *Acinetobacter baumannii* Kemudian dilakukan pengujian dengan menggunakan identifikasi fenotip produksi ESBL dan MBL dengan menggunakan metode E-Test dan DDST. Masing-masing teknik PCR

digunakan untuk amplifikasi gen encoding ESBL dan MBL, yaitu: CTX-M, SHV, TEM, OXA-51, VIM-Family, IMP-Family, SPM-1, SIM-1, dan GIM-1. Delapan puluh tujuh (87%), 95 (95%), 98 (98%) dan 95 (95%) dari 100 isolat *Acinetobacter baumannii* resisten terhadap imipenem, meropenem, seftazidim dan sefotaksim (Safari dkk. 2015) .

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka peneliti menganggap perlu dan penting untuk melakukan penelitian terhadap isolat *Acinetobacter baumannii* penghasil metallo β -laktamase (MBL) yang menyebabkan resistensi terhadap antibiotik golongan karbapenem dari pasien infeksi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar secara fenotip dengan menggunakan metode **Combine Disk Test** (CDT), yang diharapkan bisa menjadi acuan **Rapid Test** dalam kasus infeksi.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Bagaimana tingkat kejadian resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik golongan karbapenemaseb yang terjadi di Makassar khususnya Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudiro Husodo?
2. Apakah pemebentukan enzim karbapenemase yang menjadi penyebab resistensi *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik golongan karbapenem yang terjadi di Makassar khususnya Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudiro Husodo?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka dapat disimpulkan yang menjadi tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui tingkat kejadian resistensi bakteri *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik golongan karbapenem yang terjadi di Makassar khususnya Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudiro Husodo.
2. Mengetahui apakah pembentukan enzim karbapenemase yang menjadi penyebab resistensi *Acinetobacter baumannii* terhadap antibiotik golongan karbapenem yang terjadi di Makassar khususnya Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudiro Husodo.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi bahan referensi dalam penyusunan terapi dalam penanganan kasus infeksi yang diakibatkan oleh bakteri *Acinetobacter baumannii* di Rumah Sakit Umum pusat Dr. Wahidin Sudiro Husodo Makassar. Kemudian secara khusus menjadi acuan untuk penerapan pengawasan penggunaan antibiotik sesuai dengan yang di galakkan oleh pemerintah oleh pemerintah khususnya Kementerian Kesehatan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Acinetobacter baumannii*

Sejarah genus *Acinetobacter* sangat rumit. Ini dimulai pada tahun 1911 dengan deskripsi oleh Beijerinck tentang organisme yang diisolasi dari sampel tanah, yang bernama *Micrococcus calcoaceticus*. Antara 1911 dan 1957 sejumlah spesies bakteri dideskripsikan, kadang-kadang oleh penulis yang berbeda yang menetapkan nama berbeda untuk organisme yang sama, ini termasuk *Bacterium anitratum*, *Moraxella glucidolytica*, *Neisseria winogradsky*, *Alcaligenes haemolysans*, *Mima polymorpha*, dan *Moraxella lwoffii*. Genus *Acinetobacter* dibuat pada tahun 1957 dengan proposal bahwa ia harus mencakup semua spesies *Achromobacter* yang tidak bergerak. Namun, baru pada 1971 ahli taksonomi secara resmi mengakui genus *Acinetobacter* setelah studi biokimia komparatif oleh Baumann yang menunjukkan bahwa semua organisme ini termasuk dalam genus yang sama dan jenis spesies *Acinetobacter calcoaceticus* diusulkan. (Evans, Hamouda, and Amyes 2013)

Spesies *Acinetobacter baumannii* adalah bakteri gram negatif aerob yang tersebar luas di tanah dan air dan kadang-kadang dapat dikultur dari kulit, selaput lendir, sekresi, dan lingkungan rumah sakit. *Acinetobacter baumannii* adalah spesies yang paling sering diisolasi (Jawetz, Melnick, & Adelberg's, 2013).

Karakteristik dari *Acinetobacter baumannii* antara lain berbentuk batang-kokus, bersifat Gram negatif, aerob, non-fermentasi, non fastidious, gerak negatif, katalase positif, oksidase negatif, glukosa positif, dan mampu menghidrolisis laktosa. Bakteri ini mampu tumbuh pada media padat menghasilkan koloni putih keabu-abuan dengan diameter koloni berkisar antara 1,5 - 3 mm. *Acinetobacter baumannii* tahan terhadap berbagai tingkat suhu, pH, dan kelembaban. Penelitian telah menunjukkan bahwa bakteri ini dapat bertahan hidup di permukaan kering selama 5 bulan, memberikan tantangan bagi langkah-langkah pengendalian infeksi rumah sakit. *Acinetobacter baumannii* dapat bertahan terhadap kondisi yang ekstrim, mampu hidup dalam berbagai suhu dan pH yang berbeda, banyak ditemukan di lingkungan rumah sakit dan menginfeksi pasien yang memiliki imunitas rendah. Bakteri ini mampu memanfaatkan kondisi sumber energi dan karbon yang berbeda, kemampuan inilah yang menjelaskan mengapa bakteri ini dapat bertahan dalam berbagai keadaan dan mempengaruhi penyebarannya (Almaghrabi et al. 2018).

Sementara pada 1970-an *Acinetobacter baumannii* dianggap sensitif terhadap sebagian besar antibiotik, hari ini patogen tersebut tampaknya menunjukkan resistensi yang luas terhadap sebagian besar antibiotik lini pertama. Baru-baru ini, *Acinetobacter baumannii* telah menjadi penyebab utama kekhawatiran di zona konflik, dan telah mendapatkan ketenaran khusus dalam konflik gurun yang membenci di Irak, membuatnya mendapat julukan "Iraqibacter." Secara khusus, insiden tinggi bakteriemia MDR

(infeksi aliran darah) telah dicatat di antara anggota layanan Angkatan Darat AS setelah Operasi Kebebasan Irak (OIF). 9 Minat dari komunitas ilmiah selama 15 tahun terakhir telah menyebabkan kemajuan yang signifikan dari pemahaman kita tentang organisme ini (Howard et al. 2012)

Acinetobacter adalah genus kompleks bakteri Gram-negatif yang menyebabkan infeksi terkait dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. *Acinetobacter baumannii* adalah patogen manusia yang paling umum dari genus, dan terkenal karena kemampuannya untuk menahan pengeringan dan bertahan di lingkungan, yang memfasilitasi penularan dalam pengaturan perawatan kesehatan . National Healthcare Safety Network melaporkan pada 2009-2010 bahwa *Acinetobacter baumannii* bertanggung jawab atas 1,8% dari semua infeksi terkait perawatan kesehatan (HAI), dan diperkirakan ada 45.000 kasus infeksi *Acinetobacter* per tahun di Amerika Serikat dan 1 juta kasus tahunan secara global . Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) mencatat dalam laporan Ancaman Resistensi Antibiotik 2013 bahwa infeksi dengan multi-obat anti-MDR *Acinetobacter* adalah ancaman yang resisten terhadap antibiotik yang serius dan signifikan, dan terdapat 7300 MDR infeksi *Acinetobacter* di Amerika Serikat setiap tahun. , mengakibatkan 500 kematian . Manifestasi klinis paling umum dari infeksi *Baumannii* adalah pneumonia dan bakteremia yang berhubungan dengan pelayanan kesehatan; Namun, jenis infeksi lain yang dijelaskan pada orang dewasa dan anak-anak termasuk

infeksi saluran kemih, infeksi luka, meningitis, endokarditis, osteomyelitis, dan endoftalmitis. (Logan et al. 2018)

Acinetobacter baumannii seringkali ditemukan pada penderita yang sedang dirawat di ICU, terutama penderita yang mendapatkan perawatan intubasi dan yang memerlukan banyak intervensi pada pembuluh darah atau perlengkapan monitoring, alat pembedahan atau kateter saluran urinarius. Jarang infeksi *Acinetobacter baumannii* didapat pada penderita yang sudah dirawat di ruangan perawatan. Di rumah sakit, bakteri dapat terkumpul dalam larutan pembersih dan mampu bertahan hidup selama beberapa minggu pada perlengkapan medik dan kulit manusia. Berbagai faktor yang mempengaruhi pembentukan koloni bakteri atau terjadinya infeksi dengan spesies *Acinetobacter baumannii* yang sudah kebal terhadap banyak obat, antara lain adalah masa rawat inap yang lebih lama di rumah sakit, terjadinya kontaminasi di ICU, penggunaan alat pernapasan mekanik (ventilator), paparan dengan agen antimikrobal, akibat pembedahan, tindakan yang invasif, dan adanya penyakit berat yang tidak diketahui (underlying disease). Telah terjadinya pencemaran lingkungan yang luas dapat dibuktikan dengan ditemukannya bakteri *Acinetobacter* pada alat-alat perawatan pernapasan, perlengkapan perawatan luka, alat pengatur kelembaban, dan alat-alat lain untuk merawat penderita. (Soekiman, S. 2016)

B. Karbapenem

Karbapenem adalah anggota potensial dari keluarga beta-laktam dari antimikroba yang secara struktural terkait dengan penisilin. Cara kerja karbapenem dimulai pertama kali dengan menembus dinding sel bakteri dan mengikat enzim yang dikenal sebagai protein pengikat penisilin (PBPs) (Patel G., Bonomo R.A., 2013 & Mouton J.W. et al., 2000). Seri penghambat utama PBP adalah 1a, 1b, 2 dan 3; dan efek mematikan yang dihasilkan adalah inaktivasi inhibitor enzim autolitik dalam dinding sel yang mengarah pada pembunuhan bakteri (Hawkey P.M., Livermore D.M., 2012 ; Bonfiglio G. et al., 2002).

Karbapenem merupakan antibiotik lini ketiga yang mempunyai aktivitas antibiotik yang lebih luas daripada sebagian besar beta-laktam lainnya. Golongan ini seringkali digunakan sebagai antibakteri "last line" yang merupakan antibakteri pilihan terakhir ketika tidak terdapat antibakteri lain yang mampu mengobati infeksi yang terjadi. Salah satu perbedaan karbapenem dengan antibakteri lain, seperti dari golongan penicillin dan sefalosporin, adalah aktivitas Karbapenem terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* yang tidak dimiliki oleh setiap jenis penicillin dan sefalosporin, yang termasuk karbapenem adalah imipenem, meropenem dan doripenem. Spektrum aktivitas: menghambat sebagian besar Gram-positif, Gram-negatif, dan anaerob. Ketiganya sangat tahan terhadap beta-laktamase. Efek samping yang paling sering adalah mual dan muntah, dan kejang pada dosis tinggi yang diberi pada pasien

dengan lesi SSP atau dengan infusensi ginjal. Meropenem dan doripenem mempunyai efikasi serupa imipenem, tetapi lebih jarang menyebabkan kejang (Tortora G. et al., 2013; Galaghe J. et al., 2012; PERMENKES RI, 2011).

C. Mekanisme Resistensi

Resistensi antibiotik menggambarkan serangkaian kondisi dimana mikroorganisme mampu bertahan terhadap paparan antibiotik. Mekanisme resistensi antibiotik dapat terjadi berdasarkan genetika dan biokimia. Mutasi genetik pada bakteri baik spontan maupun di induksi dapat menyebabkan resisten terhadap agen antibiotika, gen resisten dapat ditransfer antar bakteri dengan cara konjugasi (plasmid dipindah dari satu bakteri ke bakteri lain melalui jembatan yang dibentuk pada perlekatan antara bakteri donor dan bakteri penerima), cara transduksi (gen resisten dibawa oleh bakteriofaga yang melekat ke dinding bakteri penerima dan memasukkan DNA yang dibawanya) atau dengan cara transformasi (kromosom DNA yang tanpa pelapis dilepaskan dari bakteri yang lisis dan masuk ke bakteri penerima). Cara ketiga cara transmisi tersebut gen resisten dapat berkembang melalui seleksi alam atau tekanan (stress) seperti paparan antibiotik, penyebaran, atau perubahan materi genetik oleh plasmid atau transposon. Jika bakteri membawa beberapa gen resisten maka disebut multidrug-resistant (MDR). Mekanisme biokimia yang menyebabkan bakteri resisten terhadap antibiotik adalah degradasi atau

modifikasi antibiotik, reduksi konsentrasi antibiotik pada bakteri dan modifikasi target. (Latifa, Rini. 2014).

Bakteri dapat secara intrinsik resisten terhadap antibiotik tertentu tetapi juga dapat memperoleh resistensi terhadap antibiotik melalui mutasi pada gen kromosom dan dengan transfer gen horizontal. Resistensi intrinsik spesies bakteri terhadap antibiotik tertentu adalah kemampuan untuk menolak aksi antibiotik itu sebagai akibat dari karakteristik struktural atau fungsional yang melekat (Gambar 1). Contoh paling sederhana resistensi intrinsik pada spesies individu hasil dari tidak adanya target rentan antibiotik tertentu; misalnya, biocide triclosan memiliki khasiat jalan melawan bakteri Gram-positif dan banyak bakteri Gram-negatif, tetapi tidak dapat menghambat pertumbuhan anggota gen *Pseudomonas* Gram-negatif. Meskipun ini pada awalnya dianggap disebabkan oleh penghabisan aktif, baru-baru ini telah menunjukkan bahwa itu bukan karena pengangkutan alel *fabI* yang tidak sensitif yang mengkodekan enzim enukl-ACP reduktase tambahan - target triclosan pada spesies sensitif. Contoh kedua berkaitan dengan lipopeptide daptomycin (pertama kali disetujui untuk penggunaan klinis pada tahun 2003), yang aktif terhadap bakteri Gram-positif tetapi tidak efektif terhadap bakteri Gram-negatif. Ini disebabkan oleh perbedaan intrinsik dalam komposisi membran sitoplasma; Bakteri gram negatif memiliki proporsi fosfolipid anionik yang lebih rendah dalam membran sitoplasma dibandingkan dengan bakteri Gram-positif, yang mengurangi efisiensi penyisipan daptomycin yang

dimediasi Ca^{2+} ke dalam membran sitoplasma yang diperlukan untuk aktivitas antibakterinya. Resistensi intrinsik dari beberapa bakteri Gram-negatif terhadap banyak senyawa adalah karena ketidakmampuan agen ini untuk melintasi membran luar: misalnya, vancomycin antibiotik gliko peptida menghambat pengikatan silang peptidoglikan dengan mengikat untuk menargetkan peptida d-Ala-d-Ala tetapi biasanya hanya efektif pada bakteri Gram-positif karena, pada organisme Gram-negatif, ia tidak dapat melintasi membran luar dan mengakses peptida-peptida ini dalam periplasma. (A. Blair, Jessica M. 2014).

Salah menarik dari banyak mekanisme resistensi adalah bahwa protein yang memediasinya sering terkait dengan protein housekeeping bakteri. Sebagai contoh, beberapa enzim yang menonaktifkan penisilin berhubungan dengan dan mungkin telah berevolusi dari enzim transpeptidase yang melakukan ikatan silang peptidoglikan, enzim yang tidak diaktifkan oleh penisilin. Tampaknya, bakteri beberapa kali mengadaptasi target antibiotik untuk menjadi senjata ofensif terhadap antibiotik. Meskipun berbagai jenis mekanisme resistensi dipertimbangkan secara individual di sini, penting untuk menyadari bahwa bakteri dapat menggabungkan lebih dari satu mekanisme resistensi untuk meningkatkan perisai pertahanan mereka terhadap antibiotik. Selain itu, bakteri MDR mengandung mekanisme terpisah yang memberikan resistensi terhadap beberapa kelas antibiotik yang berbeda. (Brenda A. et al, 2011).

D. β -Laktamase

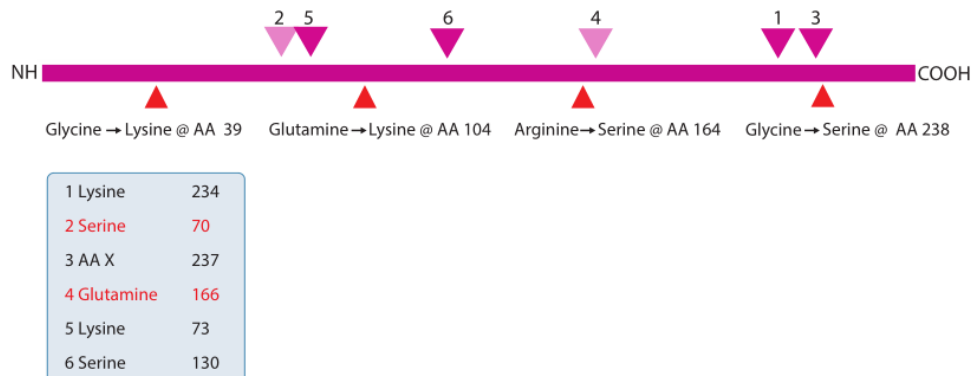
Beta-lactamase merupakan enzim yang diproduksi oleh bakteri untuk memecah (hidrolisis) cincin beta laktam pada antibiotik golongan beta laktam sehingga bakteri mengalami resisten terhadap antibiotik seperti penisilin, cephalosporin (generasi pertama, kedua, dan ketiga), dan aztreonam. Pertama kali ditemukan pada tahun 1980-an dari bakteri patogen penyebab infeksi nosokomial yang menyerang Eropa dan Amerika. Perhatian secara global pada bakteri yang mampu menghasilkan enzim ini dilakukan sebagai dampak dari penggunaan antibiotika golongan beta laktam yang cukup besar di seluruh dunia.

Antibiotika golongan beta laktam merupakan antibiotika yang paling banyak digunakan secara global untuk mengobati penyakit infeksi mikroba. Di Amerika saja penggunaan antibiotika golongan beta laktam menempati posisi 65% dibandingkan antibiotika golongan lain dan setengahnya (47%) merupakan antibiotika cephalosporin. Antibiotika golongan β -Laktam banyak digunakan karena bersifat bakteristatik (menghambat) maupun bakteriosida (mematikan) pertumbuhan bakteri baik gram positif maupun gram negatif, toleran pada manusia, dan menunjukkan efikasi yang memuaskan.

Karbapenemase adalah enzim yang mengakibatkan bakteri resisten terhadap banyak antibiotik, bakteri penghasil enzim ini tidak hanya menghidrolisis karbapenem tetapi juga penisillin spektrum luas, oksimino sefalosporin dan sefamisin. Sementara karbapenem sendiri adalah

kelompok antibiotik dari golongan β -laktam yang memiliki spektrum sangat luas. Karbapenem memiliki cincin tiazolidin yang dimodifikasi. Karbapenem berikatan dengan PBP 1 dan PBP 2 bakteri Gram positif maupun bakteri Gram negatif, ikatan ini mengakibatkan elongasi sel dan lisis. Mekanisme resistensi karbapenem terdiri dari satu sampai tiga mekanisme (1) Produksi enzim β -laktamase/karbapenemase yang menghidrolisis karbapenem (2) Pompa efluks melalui membran luar pada bakteri gram negatif dan (3) Terjadinya perubahan atau menurunnya afinitas PBP target. (Mandell, Douglas, and Bennets., 2010)

Karbapenemase mewakili keluarga β -laktamase yang paling serbaguna, dengan luas spektrum yang tak tertandingi oleh enzim hidrolisis β -laktam lainnya. Meskipun dikenal sebagai "carbapenemases," banyak enzim ini mengenali hampir semua β -laktam yang dapat terhidrolisis, dan sebagian besar tahan terhadap penghambatan oleh semua penghambat β -laktamase yang layak secara komersial. Beberapa peneliti lebih menyukai nomenklatur "enzim penghidrolisis karbapenem" daripada istilah "carbapenemases," yang menyatakan bahwa karbapenem hanyalah satu segmen dari spektrum substrat mereka. Namun, istilah carbapenemase telah menjadi mengakar dalam literatur β -laktamase dan digunakan di seluruh ulasan ini. (Queenan. Anne Marie. 2007)



Gambar 1. Struktur protein primer TEM1 β -laktamase.

Enam asam amino bernomor membentuk situs aktif enzim, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1, dengan aktivitas katalitik utama disediakan oleh residu serin (2), sementara glutamin (4) mengarahkan molekul air yang dibutuhkan untuk menghidrolisis β - cincin laktam. Penomoran 1-6 ini digunakan 'searah jarum jam' pada Gambar 4.8; catat bagaimana asam amino yang tersebar luas dan acak ini bergabung untuk membentuk situs aktif dalam struktur lipatan tersier enzim. Pada contoh TEM8 extended-spectrum β -lactamase (ESBL), mutasi titik mengubah empat asam amino yang bertanggung jawab untuk memperbesar situs aktif enzim ESBL, sehingga mampu mengakomodir rantai samping R1 dari sefalosporin generasi kedua dan ketiga. (Struthers. Keith, 2017)

Menggunakan enzim model yang disederhanakan, proses inaktivasi β -laktam seperti amoksisilin oleh penicillinase (TEM1). Antibiotik memasuki situs aktif di mana asam amino bekerja bersama untuk menstabilkan antibiotik di atas serin (2), sementara glutamat (4) mengemudi dalam molekul air dengan pembelahan ikatan CO-N. Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4.8b (i), situs aktif β -laktamase ini tidak dapat

mengakomodasi rantai samping R1 yang panjang dari sefalosporin generasi kedua dan ketiga, dan cincin β -laktam tidak sejajar dengan serin. Enzim ESBL seperti TEM8 menyediakan situs aktif yang diperbesar yang mengakomodasi sefalosporin. Reaksi hidrolisis dapat terjadi. (Struthers. Keith, 2017).

Karbapemems memiliki struktur yang sangat stabil yang disediakan oleh kekuatan kritis karbon 6 dan rantai samping hidroksiasil pendek di R1. Ini tak mungkin ditarik oleh enzim seperti TEM1. Namun, serin karbapenemase memiliki perubahan asam amino yang menciptakan 'tarikan' yang diperlukan, memungkinkan terjadinya reaksi hidrolisis. Ikatan disulfida antara dua residu sistein, 69 dan 238, adalah kunci untuk tindakan ini (Struthers. Keith, 2017).

E. Enzim Metallo Beta-Laktamase (MBL)

Enzim Metallo Beta-Laktamase (MBL) pertama kali ditemukan oleh Sabath dan Abraham pada tahun 1966 dengan nama *BcII* dari *Bacillus cereus*, dua dekade sebelum klinis implementasi karbapenem. Pada saat itu, penulis menunjukkan bahwa aktivitas sefalosporin yang ditampilkan oleh jenis ini dapat dihambat oleh pengobatan dengan EDTA (Meini *et al.*, 2015).

Enzim beta-laktamase membelah amida ikatan cincin beta-laktam dengan demikian menonaktifkan antibiotik. Beta-laktamase terbagi dalam empat kelas, yaitu kelas A, B, C dan D. Kelas A, C dan D adalah serine beta-laktamase yang menggunakan serine sebagai situs aktif dalam

mengkatalisis hidrolisis, sedangkan metallo beta-laktamase atau kelas B beta-Laktamase adalah enzim metalo yang membutuhkan satu atau dua ion seng untuk aktivitasnya. Metallo beta-laktamase bisa menghambat semua antibiotik kelas beta-laktam kecuali monobaktam dan khusus untuk karbapenemase yang konstan dan efisien aktivitas. Ini adalah karakteristik yang paling mengkhawatirkan karena karbapenem yang stabil terhadap sebagian besar serine beta-laktamase yang diproduksi oleh patogen resisten adalah antibiotik dengan spektrum aktivitas terluas. Selain itu, metallo beta-Laktamase tidak rentan terhadap terapi inhibitor beta-laktamase (Bebrone C., 2007)

Kelas B beta-laktamase atau metallo beta-Laktamase (MBL) membutuhkan ion seng untuk mengkatalisis hidrolisis beta-laktam dan tidak memiliki urutan atau homologi struktural ke serin beta-laktamase. Mereka memperlihatkan profil substrat spektrum luas mengkatalisis hidrolisis berbagai antibiotik beta-laktam termasuk penisilin, sefalosporin, karbapenem, cephamycins, dan bahkan beberapa inhibitor berbasis mekanisme kelas A beta-laktamase (Frere, 1995).

Munculnya *metal ion active site* dapat mengurangi kerentanan bakteri tersebut terhadap Metallo Beta-Laktamase dan memungkinkan mereka untuk menghidrolisis antibiotik spektrum luas termasuk karbapenem. Metallo beta-laktamase yang diperantarai plasmid menyebabkan bakteri tersebut dapat bertahan dan menyebar di antara

bakteri patogen rumah sakit dan akan menyebabkan masalah dalam mengobati infeksi terutama infeksi nosokomial.

Enzim Metallo beta-laktamase (MBL) ketika ditemukan diproduksi oleh strain *Bacillus cereus* yang tidak berbahaya, tetapi dalam 20 tahun terakhir, resistensi yang dimediasi MBL telah muncul di beberapa strain patogen dan cepat menyebar melalui transfer horizontal, melibatkan kedua plasmid dan elemen genetik yang ditanggung integron (Payne, 1993). Kelas B metallo beta laktamase (MBL) selanjutnya dibagi menjadi tiga subclass yang didefinisikan terutama oleh perbedaan dalam kerangka koordinasi seng primer (Palzkill T, 2013). Subkelas B1 mengikat satu ion seng (Zn1) dengan tiga residu-Nya (H116, H118, H196) dan ion seng kedua (Zn2) dengan tiga residu berbeda, terutama termasuk Cys (D120, C221, H263). B1 β -laktamase mengandung jumlah terbesar anggota yang relevan secara klinis, termasuk VIM (Verona integrin-encoded MBL), IMPs (imipenemase) dan NDM (New Delhi MBL). Subkelas B2 β -laktamase memiliki situs pengikatan Zn1 dengan satu residu yang diubah (N116, H118, H196), tetapi mempertahankan situs Zn2 yang serupa (D120, C221, H263). Subkelas ini memiliki anggota paling sedikit dan termasuk enzim yang diproduksi oleh spesies *Aeromonas* yang berbeda, seperti *A. hydrophila* CphA (*Aeromonas* carbapenem-hydrolyzing β -lactamase) (Massidda O *et al* 1991), *A. veronii* ImiS (imipenem hydrolyzing metallo- β -lactamase dari *A. veronii* bv. Sobria) (Walsh TR *et al*, 1996), dan *Serratia fonticola* Sfh-I (MBL hidrolase dari *Serratia fonticola*) (Saavedra MJ *et al*, 2003). Akhirnya, subkelas B3 β -

laktamase memiliki situs pengikatan Zn1 yang bervariasi (H / Q116, H118, H196) dan situs pengikatan Zn2 yang berbeda yang tidak memiliki residu Cys (D120, H121, H263). Subkelas ini termasuk *Stenotrophomonas maltophilia* L1 (β -laktamase 1) dan *Elizabethkingia meningosepticum* (*Chryseobacterium meningosepticum*) GOB-1 (kelas B β -laktamase dari *E. meningosepticum*) MBLs (Walsh TR *et al*, 1994; Bellais S. *et al*, 2000).

F. VITEK 2 Compact®

VITEK 2 Compact® merupakan alat analisis mikrobiologi generasi baru dari Biomerieux yang prinsipnya berdasarkan metode fluorescent. Metode ini mampu mengidentifikasi bakteri dalam rentang yang luas termasuk Gram negatif (GN), Gram positif (GP), anaerobik dan *Corynebacterium* (ANC), *Bacillus* (BCL), *Neisseria haemophilus* (NH), dan jamur (YST).

VITEK 2 Compact® menggunakan software advanced expert system (AES) yang mudah digunakan. Identifikasi bakteri memakai metode kolorimetri, dengan menilai reaksi biokimia, pemakaian karbon pada substrat dan aktivitas enzim. Pemilihan kartu yang dipakai pada pemeriksaan identifikasi bakteri berdasarkan hasil pengecatan Gram pada isolat bakteri. Kartu GN digunakan untuk bakteri aerob Gram negatif sedangkan kartu GP untuk bakteri aerob kokus Gram positif dan batang tanpa spora. Kartu ANC dipakai untuk identifikasi mikroorganisme anaerob dan *Corynebacterium sp.* Kartu BCL digunakan untuk identifikasi bakteri batang Gram positif yang membentuk spora. VITEK 2 Compact® menggunakan dua kartu pada setiap pemeriksaan yaitu kartu untuk

identifikasi bakteri dan tes kepekaan antibiotika (Biomeriux, 2013; Darbandi, 2010).

VITEK 2 Compact[®] menggunakan botol kultur BacT/ALERT FA Plus untuk menumbuhkan bakteri aerobik dan anaerobik termasuk jamur. Pertumbuhan bakteri yang positif dideteksi secara kolorimetri dan refleksi cahaya. Bakteri yang tumbuh akan memproduksi karbon dioksida (CO₂) akibat metabolisme substrat media kultur. BacT/Alert FA Plus mengandung 1,6 g adsorbent polymeric bead dan 30 mL media kompleks. Adsorbent polymeric bead bermanfaat dalam menetralkan antibiotika. Antibiotika yang dapat dinetralkan dengan adsorbent polymeric bead seperti penicillin, glycylicyclines, polyenes, macrolide, triazole, echinocandin, cefazolin, cefoxitin, ceftraxone, aminoglycoside, fluoroquinolon, lincosamide, glycopeptide, dan oxazolidinone. Cefotaxime dan Ceftriaxone dineutralisasi tidak sempurna sedangkan ceftazidime dan cefepime tidak dapat dineutralisasi (Biomerieux 2013).

Media kompleks terdiri dari casein peptone 1%, yeast extract 0,45%, soybean peptone 0,3 %, meat peptone 0,1%, sodium polyanethol sulfonate (SPS) 0,083%, menadione 0,00005%, hemin 0,0005%, L-cysteine 0,03%, pyruvic acid 0,1%, pyridoxine HCl 0,001%, nicotinic acid 0,0002%, panthothenic acid 0,0002%, thiamine HCl 0,0001% , kompleks asam amino dan substrat karbohidrat. Botol BacT/ALERT FA Plus juga mengandung gas N₂, O₂ dan CO₂. Botol BacT/ALERT yang sudah diisi spesimen sebaiknya segera diletakkan di BacT/ALERT microbial detection system.

Pertumbuhan bakteri positif pada BacT/ALERT tetapi tidak didapatkan pertumbuhan pada subkultur biasanya disebabkan oleh bakteri fastidious yang memerlukan media khusus seperti *Haemophilus sp* dan *Neisseria sp*. Spesimen darah dengan kadar leukosit yang tinggi juga dapat dideteksi positif di BacT/ALERT tetapi hasil pengecatan Gram dan subkultur negatif (Biomerieux, 2013).

Identifikasi bakteri menggunakan kartu identifikasi, biasanya yang sering dipakai adalah kartu GP dan GN. Kartu ini terdiri dari 64 buah sumuran kecil yang mengandung substrat tertentu. Aktivitas mikroorganisme pada substrat seperti asidifikasi, hidrolisis enzim, alkalisasi dan hambatan pertumbuhan pada inhibitor akan diukur untuk identifikasi mikroorganisme. Setiap kartu berisi film optic yang mencegah tercampurnya substrat dan berfungsi untuk mengalirkan oksigen. Kartu juga mempunyai saluran untuk inokulasi mikroorganisme. Saluran ini terhubung dengan tabung suspensi bakteri di mana kartu dan tabung diletakkan pada suatu rak khusus. Suspensi bakteri akan diaspirasi secara otomatis ke dalam sumuran kartu. Identifikasi bakteri dinilai secara optikal berdasarkan reaksi uji biokimia yang memerlukan waktu sekitar 15 menit (Biomerieux, 2013).

G. Pengujian Fenotip

Beberapa uji fenotipik sederhana digunakan dalam mendeteksi produksi enzim karbapenemase, sebagian besar adalah metode difusi cakram. Untuk mendeteksi karbapenemase kelas B (Metallo Beta-Laktamase) atau MBL dapat menggunakan *ethylene diamine tetra-acetic*

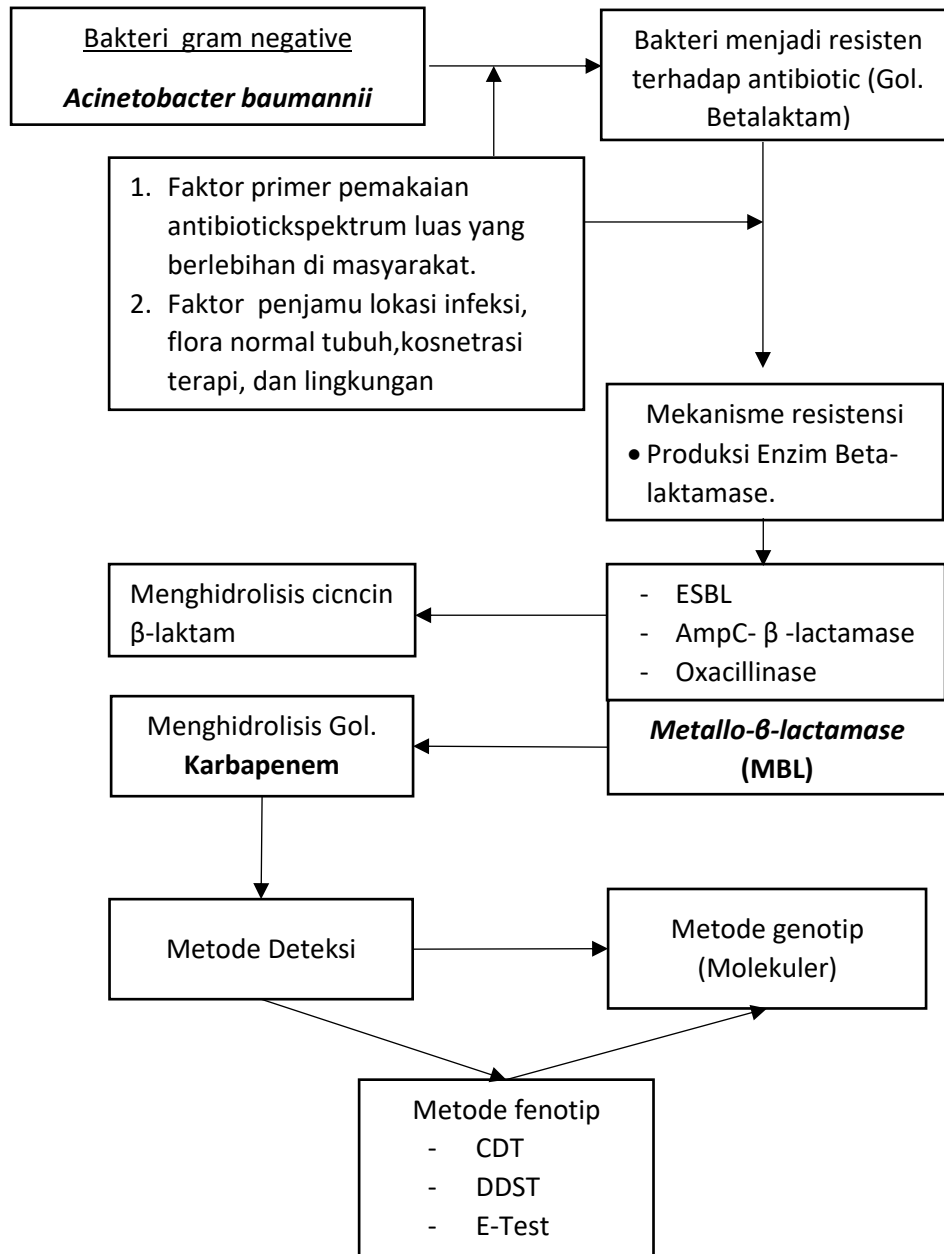
acid (EDTA) atau dipicolinic acid sebagai inhibitor (CLSI 27th, 2017). Meskipun penularan Metallo beta-laktamase (MBL) merupakan ancaman serius terhadap terapi antibiotik golongan beta-laktam, *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) hingga saat ini (edisi terbaru, CLSI-2018) belum merekomendasikan suatu metode pengujian standar untuk mendeteksi MBL.

Menurut hasil penelitian Yong D. *et al* (2002), menyarankan metode Disk Imipenem-EDTA yang biasa dikenal dengan nama *Combined Disk Test* (CDT) sebagai suatu metode yang sangat sensitif dalam menentukan isolat penghasil enzim Metallo beta-laktamase (MBL)

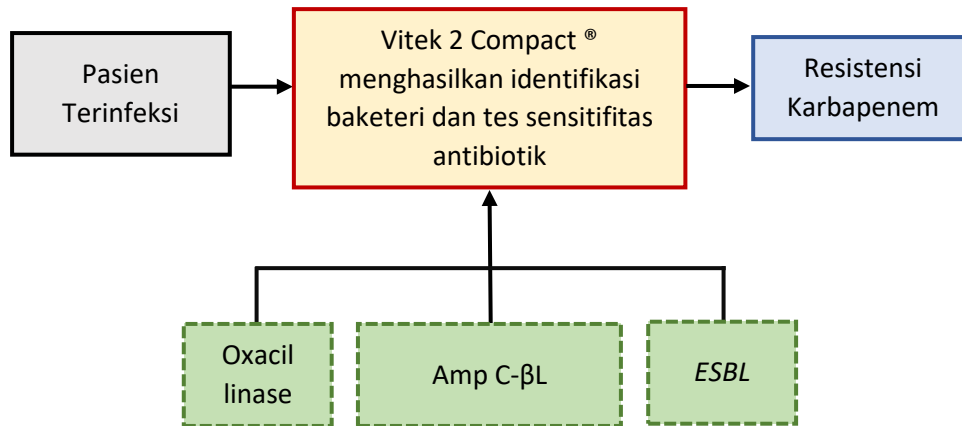
Larutan EDTA 0,5 M dibuat dengan melarutkan 186,1 g Na.EDTA.2H₂O (Junsei Chemical, Tokyo, Japan) dalam 1000 ml air suling dan diatur menjadi pH 8,0 menggunakan NaOH. Campuran tersebut disterilkan menggunakan autoklaf.

Metode Disk Diffusion. Dua disk Imipenem (IMP) 10 µg ditempatkan di atas bakteri yang telah diinokulasi. Kemudian ditambahkan 10 µl Na. EDTA 0,5 M ke salah satu disk IMP. Kemudian diinkubasi pada suhu 35°C selama 18 jam. Adanya zona hambat dari IMP dan IMP + EDTA dibandingkan. Perbandingan zona hambat antara disk IMP+EDTA dengan IMP yang ≥ 7 mm dinyatakan sebagai hasil yang positif.





H. Kerangka Teori



I. Kerangka Konsep



Keterangan :

-  = Variabel Bebas
-  = Variabel Antara
-  = Variabel Tergantung
-  = Variabel Kendali