

## DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
INTISARI.....	xxi
ABSTRACT.....	xxii
PENDAHULUAN.....	1
Latar Belakang.....	1
Permasalahan Penelitian.....	9
Keaslian Penelitian.....	15
Tujuan Penelitian.....	20
Manfaat Penelitian.....	21
TINJAUAN PUSTAKA.....	23
Mekanisme Resistensi Antimikroba.....	23
Mekanisme Kerja Antibiotik.....	29
Antibiotik Beta Laktam.....	35
<i>Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)</i> .....	38
Bakteri Penghasil ESBL .....	40
<i>Escherichia coli</i> .....	40
<i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL .....	43
Molekuler <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL .....	44
Penularan <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL .....	45
Konsep Epidemiologi .....	47
Rancangan kajian epidemiologi.....	47
Frekuensi penyakit .....	50
Metode sampling dan besaran sampel .....	52
Analisis epidemiologi.....	56
Kesesuaian uji metode pengujian diagnostik.....	61
Metode Diagnostik <i>Escherichia coli</i> Penghasil ESBL.....	62
Metode difusi <i>Double Disk Sinergy Test (DDST)</i> .....	62
Metode automatisasi VITEK® 2 compact.....	66
Metode <i>molecular detection (PCR)</i> .....	67

	Halaman
Profil Kabupaten Blitar .....	68
Landasan Teori .....	70
Hipotesis .....	79
METODE PENELITIAN .....	80
Tahap 1. Isolasi, identifikasi, dan karakterisasi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL yang berperan terhadap kejadian resistensi antibiotik pada peternakan ayam komersial di Kabupaten Blitar.....	81
Materi .....	81
Alat dan bahan penelitian .....	81
Metode .....	83
Besaran sampel .....	83
Isolasi dan identifikasi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL .....	86
Uji kepekaan antibiotik dan konfirmasi ESBL.....	88
Karakterisasi ESBL dengan PCR .....	91
Analisis Data .....	94
Tahap 2. Uji kesesuaian metode pengujian <i>Double Disk Sinergy Test</i> (DDST) terhadap pengujian otomatis VITEK® 2 <i>Compact automated system</i> untuk mendeteksi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL.....	95
Materi .....	95
Metode .....	95
Analisis Data .....	96
Tahap 3. Kajian lintas sektoral yang menyidik hubungan antara faktor risiko dan kejadian <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL serta menyidik pengaruh langsung dan pengaruh tidak langsung antara faktor risiko dan kejadian <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL.....	97
Materi .....	97
Metode .....	97
Rancangan penelitian .....	97
Pengumpulan data .....	100
Variabel pengamatan dan pengkodean .....	100
Analisis univariat / epidemiologi deskriptif .....	105
Analisis bivariat .....	105
Analisis multivariat .....	106
Analisis jalur .....	108
Analisis Data .....	109

	Halaman
HASIL DAN PEMBAHASAN .....	110
Sampling Penelitian.....	110
Isolasi, Identifikasi, dan Karakterisasi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL.....	111
Isolasi dan identifikasi <i>Escherichia coli</i> .....	112
Resistensi antibiotik bakteri <i>Escherichia coli</i> .....	120
Pola resistensi antibiotik pada <i>Escherichia coli</i> .....	133
<i>Multidrug Resistance</i> bakteri <i>Escherichia coli</i> .....	137
Uji Konfirmasi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL metode DDST.....	146
Uji Konfirmasi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL metode VITEK® 2 compact.....	153
Uji Konfirmasi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL metode PCR.....	159
Uji Kesesuaian Metode Pengujian <i>Double Disk Sinergy Test</i> (DDST) terhadap	
Pengujian VITEK® 2 <i>Compact Automated System</i> .....	164
Kajian Lintas Seksional <i>Escherichia coli</i> Penghasil ESBL.....	167
Deskripsi demografi peternak.....	167
Kejadian <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL.....	168
Faktor risiko kejadian <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL.....	172
Asosiasi faktor risiko <i>multidrug resistance</i> .....	177
Kekuatan asosiasi faktor risiko <i>multidrug resistance</i> .....	178
Model <i>multidrug resistance</i> pada pada tingkat ternak.....	183
Model <i>multidrug resistance</i> pada pada tingkat peternakan.....	186
Asosiasi faktor risiko <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL.....	189
Kekuatan asosiasi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada ayam layer.....	191
Model <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada tingkat ayam layer.....	195
Model <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada tingkat peternakan layer.....	197
Kekuatan asosiasi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada ayam broiler.....	199
Model <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada tingkat ayam broiler.....	201
Model <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada tingkat peternakan broiler.....	203
Kekuatan asosiasi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada ayam komersial.....	204
Model <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada tingkat ayam komersial.....	209
Model <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada tingkat peternakan komersial.....	213
<i>Path analysis</i> <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL di peternakan komersial.....	216
KESIMPULAN DAN SARAN.....	226
Kesimpulan.....	226
Saran.....	228
RINGKASAN.....	230
SUMMARY.....	245
DAFTAR PUSTAKA .....	260
LAMPIRAN.....	277

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 Penelitian bakteri <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL .....	17
Tabel 2 Mekanisme kerja antibiotik.....	29
Tabel 3 Skrining dan uji konfirmasi ESBL bakteri <i>Escherichia coli</i> .....	63
Tabel 4 Primer spesifik mengkode gen penyandi blaCTX-M.....	93
Tabel 5 Perhitungan menggunakan tabel 2x2.....	96
Tabel 6 Definisi operasional untuk setiap variabel yang diamati .....	103
Tabel 7 Ringkasan tabel 2x2 faktor risiko.....	105
Tabel 8 Lokasi pengambilan sampel, jumlah ternak dan peternakan.....	110
Tabel 9 Prevalensi <i>Escherichia coli</i> di Kabupaten Blitar.....	118
Tabel 10 Resistensi antibiotik bakteri <i>Escherichia coli</i> di peternakan ayam layer.....	120
Tabel 11 Resistensi antibiotik bakteri <i>Escherichia coli</i> tingkat ternak ayam layer.....	121
Tabel 12 Resistensi antibiotik bakteri <i>Escherichia coli</i> di peternakan ayam broiler....	125
Tabel 13 Resistensi antibiotik bakteri <i>Escherichia coli</i> tingkat ternak ayam broiler....	127
Tabel 14 Profil resistensi antibiotik pada ayam komersial di Kabupaten Blitar.....	130
Tabel 15 Pola resistensi antibiotik pada bakteri <i>Escherichia coli</i> .....	133
Tabel 16 <i>Multidrug resistance</i> bakteri <i>Escherichia coli</i> pada ayam layer.....	138
Tabel 17 <i>Multidrug resistance</i> bakteri <i>Escherichia coli</i> pada ayam broiler.....	140
Tabel 18 <i>Multidrug resistance</i> pada ayam komersial di Kabupaten Blitar.....	143
Tabel 19 Prevalensi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada ayam layer metode <i>Double Disc Synergy Test</i> (DDST).....	147
Tabel 20 Prevalensi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada ayam broiler metode <i>Double Disc Synergy Test</i> (DDST).....	149
Tabel 21 Prevalensi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada ayam komersial metode <i>Double Disc Synergy Test</i> (DDST).....	151
Tabel 22 Profil resistensi bakteri <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL dengan metode VITEK® 2 compact.....	156
Tabel 23 Pola resistensi antibiotik bakteri <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL dengan metode VITEK® 2 compact.....	157
Tabel 24 Pola <i>multidrug resistance</i> bakteri <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL dengan metode VITEK® 2 compact.....	158

	Halaman
Tabel 25 Identifikasi gen <i>bla</i> CTX-M bakteri <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada ayam layer.....	159
Tabel 26 Identifikasi gen <i>bla</i> CTX-M bakteri <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada ayam broiler.....	161
Tabel 27 Tabel 2x2 uji konfirmasi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL.....	164
Tabel 28 Kejadian <i>Escherichia coli</i> di Kabupaten Blitar.....	169
Tabel 29 Deskripsi kejadian <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL.....	171
Tabel 30 Deskripsi faktor risiko kejadian <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL.....	172
Tabel 31 Penggunaan antibiotik di peternakan ayam komersial.....	175
Tabel 32 Signifikansi faktor risiko kejadian <i>multidrug resistance</i> .....	177
Tabel 33 Analisis bivariat <i>multidrug resistance</i> pada <i>Escherichia coli</i> pada ayam komersial.....	178
Tabel 34 Fixed Cut Points pada <i>Hosmer-Lemeshow Statistik</i> .....	186
Tabel 35 Signifikansi faktor risiko kejadian <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL.....	189
Tabel 36 Analisis bivariat <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL ayam layer.....	191
Tabel 37 Fixed Cut Points pada <i>Hosmer-Lemeshow Statistik</i> .....	196
Tabel 38 Analisis bivariat <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL ayam broiler.....	199
Tabel 39 Fixed Cut Points pada <i>Hosmer-Lemeshow Statistik</i> .....	202
Tabel 40 Analisis bivariat <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL ayam komersial.....	204
Tabel 41 Fixed Cut Points pada <i>Hosmer-Lemeshow Statistik</i> .....	212
Tabel 42 Tabel koefisien dan nilai signifikansi <i>path analysis</i> .....	217

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Struktur antibiotik beta laktam .....	27
Gambar 2 Penggolongan antibiotik beta laktam .....	36
Gambar 3 Beta laktamase pada bakteri dan klasifikasinya .....	39
Gambar 4 Struktur dinding sel <i>Enterobacteriaceae</i> .....	43
Gambar 5 Struktur genetik gen <i>blaCTX</i> .....	45
Gambar 6 Penularan bakteri resistensi antimikroba .....	46
Gambar 7 Peta Kabupaten Blitar .....	69
Gambar 8 Kerangka penelitian. ....	80
Gambar 9 Pola peletakan disk antibiotik uji resistensi.....	89
Gambar 10 Pola peletakan disk antibiotik <i>Double Disc Synergy Test</i> (DDST). ....	90
Gambar 11 Koloni <i>Escherichia coli</i> .....	112
Gambar 12 Mikroskopis <i>Escherichia coli</i> .....	114
Gambar 13 Pengujian biokimia IMVIC dan TSIA.....	115
Gambar 14 Prevalensi resistensi antibiotik bakteri <i>Escherichia coli</i> tingkat ternak ayam layer... ..	123
Gambar 15 Prevalensi resistensi antibiotik bakteri <i>Escherichia coli</i> tingkat ternak ayam broiler... ..	128
Gambar 16 Perbandingan resistensi antibiotik bakteri <i>Escherichia coli</i> pada ayam komersial.....	131
Gambar 17 <i>Multidrug resistance</i> bakteri <i>Escherichia coli</i> .....	137
Gambar 18 <i>Multidrug resistance</i> bakteri <i>Escherichia coli</i> pada ayam layer....	139
Gambar 19 <i>Multidrug resistance</i> bakteri <i>Escherichia coli</i> pada ayam broiler..	141
Gambar 20 Perbandingan <i>multidrug resistance</i> pada ayam komersial.....	144
Gambar 21 Uji konfirmasi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL metode DDST...	146
Gambar 22 Prevalensi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada ayam layer metode <i>Double Disc Synergy Test</i> (DDST).....	148
Gambar 23 Prevalensi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada ayam broiler metode <i>Double Disc Synergy Test</i> (DDST).....	150
Gambar 24 Prevalensi <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL di Kabupaten Blitar..	152
Gambar 25. Profil resistensi bakteri <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL dengan metode VITEK® 2 Compact.....	154

		Halaman
Gambar 26	Identifikasi gen <i>bla</i> CTX-M bakteri <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada ayam layer.....	160
Gambar 27	Identifikasi gen <i>bla</i> CTX-M bakteri <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada ayam broiler.....	163
Gambar 28	Peta penyebaran pengambilan sampel.....	167
Gambar 29	Model deskripsi kasus kejadian <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL	168
Gambar 30	<i>Path analysis Escherichia coli</i> penghasil ESBL pada peternakan ayam komersial.....	219
Gambar 31	Pengambilan data kuesioner.....	298
Gambar 32	Pengambilan sampel.....	298
Gambar 33	Pembuatan media agar.....	298
Gambar 34	Isolasi bakteri pada MCA.....	298
Gambar 35	Pengujian resistensi antibiotik.....	299
Gambar 36	Pengukuran zona hambat resistensi antibiotik.....	299

## DAFTAR SINGKATAN

AIEC	= <i>Adherent Invasive Escherichia coli</i>
AMR	= <i>Antimicrobial Resistance</i>
APEC	= <i>Avian Pathogenic Escherichia coli</i>
AST	= <i>Antibiotic Susceptibility Testing</i>
ATCC	= <i>American Types Cultur Collection</i>
<i>bla</i> CTX	= <i>CTX-beta lactamases</i>
<i>bla</i> OXA	= <i>OXA-type beta lactamases</i>
<i>bla</i> SHV	= <i>SHV-type beta lactamases</i>
<i>bla</i> TEM	= <i>TEM-type beta lactamases</i>
CFU	= Colony – forming unit (s)
CLSI	= <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CONS	= <i>Coagulase-Negative Staphylococcus</i>
DAEC	= <i>Diffusely Adherent Escherichia coli</i>
DEC	= <i>Diarrheagenic Escherichia coli</i>
EAEC	= <i>Enterotoxigenic Escherichia coli</i>
EHEC	= <i>Enterohemorrhagic Escherichia coli</i>
EIEC	= <i>Enteroinvasive Escherichia coli</i>
EnPEC	= <i>Endometrial Pathogenic Escherichia coli</i>
EPEC	= <i>Enteropathogenic Escherichia coli</i>
ESBL	= <i>Extended Spectrum Beta-Lactamase</i>
ETEC	= <i>Enterotoxigenic Escherichia coli</i>
ExPEC	= <i>Extra-intestinal Pathogenic Escherichia coli</i>
HUS	= <i>Hemolytic Uremic Sindrom</i>
I	= Intermediate
ID	= Identifikasi
MHA	= <i>Mueller Hinton Agar</i>
MIC	= <i>Minimum Inhibitory Concentrations</i>
MPEC	= <i>Mammary Pathogenic Escherichia coli</i>
MRSA	= <i>Methicillin Resistance Staphylococcus aureus</i>



NMEC	= <i>Newborn Meningitis-associated Escherichia coli</i>
OR	= <i>Odds Ratio</i>
PAR	= <i>Population at risk</i>
PCR	= <i>Polymerase Chain Reaction</i>
QC	= <i>Quality Control</i>
R	= <i>Resistance</i>
RR	= <i>Risk Ratio/Relative Risk</i>
S	= <i>Susceptible</i>
SePEC	= <i>Sepsis-associated Pathogenic Escherichia coli</i>
STEAEC	= <i>Shiga-toxin producing Enteroaggregative Escherichia</i>
UPEC	= <i>Uropathogenic Escherichia coli</i>
VTEC	= <i>Verotoxigenic Escherichia coli</i>
VRE	= <i>Vancomycin-Resistance Enterococcus</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

		Halaman
Lampiran 1	Keterangan <i>ethical clearance</i> penelitian.....	278
Lampiran 2	Perijinan penelitian.....	279
Lampiran 3	Kuesioner.....	280
Lampiran 4	Database coding tingkat ternak.....	285
Lampiran 5	Database coding tingkat peternakan.....	296
Lampiran 6	Kegiatan penelitian.....	298
Lampiran 7	Hasil pemeriksaan VITEK® 2 <i>compact</i> .....	300
Lampiran 8	Hasil pemeriksaan PCR.....	302
Lampiran 9	Analisis bivariat kejadian <i>multidrug resistance</i> bakteri <i>Escherichia coli</i> tingkat ternak.....	305
Lampiran 10	Analisis bivariat kejadian <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL tingkat ternak.....	316
Lampiran 11	Analisis multivariat regresi logistik kejadian <i>multidrug resistance</i> bakteri <i>Escherichia coli</i> tingkat ternak.....	327
Lampiran 12	Analisis multivariat regresi logistik kejadian <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL tingkat ternak.....	331
Lampiran 13	Analisis multivariat regresi linier kejadian <i>multidrug resistance</i> bakteri <i>Escherichia coli</i> tingkat peternakan.....	335
Lampiran 14	Analisis multivariat regresi linier kejadian <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL tingkat peternakan.....	339
Lampiran 15	<i>Path analysis</i> kejadian <i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL.....	343