

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Antibiotik

a. Definisi antibiotik

Antibiotik merupakan obat yang biasanya digunakan untuk menghambat dan atau membunuh bakteri yang meginfeksi manusia. Antibiotik ini dihasilkan secara sintetik oleh mikroorganisme baik fungi, bakteri, maupun *actinomyces* dengan cara memproduksi senyawa khas yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri akan tetapi memiliki toksisitas yang kecil bagi tubuh manusia sehingga aman digunakan. Obat antibiotik yang ideal harus memperhatikan toksisitas selektif sehingga hanya bakteri saja yang menjadi target tanpa memengaruhi inang atau tubuh manusia, toksisitas selektif ini bersifat relatif, yang berarti dapat mematikan bakteri dalam konsentrasi yang dapat diterima oleh tubuh (Abdulkadir, 2014).

Bakteriostatik merupakan obat antibiotik yang bersifat menghambat pertumbuhan bakteri sehingga pertumbuhan dan perkembangannya tetap, jadi antibiotik jenis ini tidak dapat membunuh bakteri. Kondisi tersebut menyebabkan jumlah bakteri tidak dapat melakukan multiplikasi atau berkembangbiakan sehingga bersifat stationer. Bakterisid merupakan antibiotik golongan yang dapat membunuh bakteri secara aktif sehingga jumlahnya akan berkurang atau bahkan habis keseluruhan. Golongan ini lebih keras dibanding bakteriostatik (Abdulkadir, 2014).

b. Klasifikasi antibiotik

Ada beberapa klasifikasi antibiotik, tetapi yang paling umum digunakan yaitu berdasarkan mekanisme kerja, spektrum aktivitas dan struktur molekul (Abdulkadir, 2014; Etebu & Ariekpar, 2016).

c. Penggolongan antibiotik

1) Mekanisme kerja

Menurut Abdulkadir (2014) antibiotik berdasarkan mekanisme kerjanya dapat digolongkan sebagai berikut:

- a) Antibiotik menghambat sintesis dinding sel bakteri pada bagian peptidoglikan, antibiotik yang termasuk dalam golongan ini yaitu kelompok β -laktam (penisilin, sefalosporin, dan karbapenem) dan kelompok glikopeptida (vancomycin, bacitracin, dan fosfomisin).
- b) Antibiotik yang menghambat metabolisme sel bakteri. Bakteri membutuhkan asam folat untuk kelangsungan hidupnya, dengan cara mensintesis asam amino sendiri karena tidak dapat mensuplai asam amino dari luar sel. Mekanisme antibiotik ini adalah dengan mengeblok tahap metabolit spesifik bakteri, yaitu tahap pembentukan atau sintesis asam para aminosalisilat (PAS) dari asam para amino benzoat (PABA). Antibiotik yang termasuk golongan ini adalah kelompok sulfonamid, trimetoprim dan asam p-aminosalisilat.
- c) Antibiotik yang mengganggu keutuhan fungsi membrane sel bakteri. Antibiotik ini akan menyerang fungsi permeabilitas dari membran sel secara langsung sehingga senyawa intraseuler bakteri akan bocor keluar sel. Antibiotik yang termasuk golongan ini adalah polimiksin dan kolistin untuk bakteri gram negatif.
- d) Antibiotik yang menghambat sintesis protein sel bakteri. Untuk keberlangsungan hidupnya bakteri perlu mensintesis protein, sintesis protein ini terjadi di ribosom dengan bantuan mRNA dan tRNA. Ribosom yang ada pada bakteri terdiri dari 2 subunit yaitu ribosom 30S dan 50S, kedua subunit tersebut akan membentuk kesatuan pada pangkal rantai mRNA menjadi ribosom 70S. Antibiotik golongan ini akan menyerang ribosom sehingga fungsinya terganggu dan menyebabkan sintesis protein terhambat. Antibiotik yang digunakan untuk merusak

subunit 50S ribosom seperti golongan Kloramfenikol, Makrolida, Klindamisin, Linezolid dan Streptogramin serta antibiotik yang bekerja dengan pada subunit 30S ribosom seperti Aminoglikosida dan Tetrasiklin.

- e) Antibiotik yang menghambat bakteri mensintesis asam nukleat. Yang termasuk dalam golongan antibiotik ini adalah rifampisin dan kuinolon. Rifampisin memiliki mekanisme kerja untuk menghambat polimerase RNA dengan cara berikatan dengan enzim DNA. Antibiotik kuinolon menghambat enzim DNA gyrase yang memiliki fungsi menata kromosom yang panjang menjadi bentuk spiral.
- f) Antibiotik antimetabolik yang bekerja dengan cara memblokir enzim dalam proses sulfonamid asam folat. Yang termasuk dalam golongan antibiotik ini seperti kombinasi sulfonamide dan trimethoprim.

2) Spektrum aktivitas

Menurut Abdulkadir (2014) berdasarkan spektrum aktivitas, antibiotik dapat dibagi menjadi dua golongan, yaitu :

- a) Antibiotik *Broad spektrum* (spektrum luas), merupakan antibiotik yang dapat bekerja untuk menghambat atau membunuh banyak spesies bakteri baik gram positif maupun negatif.
- b) Antibiotik *Narrow spektrum* (spektrum sempit), merupakan antibiotik yang hanya mampu menghambat atau membunuh bakteri golongan tertentu saja.

3) Struktur molekul

Pengelompokkan antibiotik berdasarkan struktur molekul yaitu golongan β -lactam, Makrolida, Kloramfenikol, Oxazolidinones, Tetrasiklin, Aminoglikosida, Quinolon, dan Sulfonamid (Etebu & Ariekpar, 2016).

a) β -lactam

Antibiotik ini hanya dapat membunuh pada fase pertumbuhan dan tidak dapat merusak bakteri dalam bentuk tidak aktif atau peresisten. Cara kerja dari antibiotik ini adalah dengan menghambat biosintesis peptidoglikan pada dinding sel dengan mengikat *Penicillin Binding Protein* (PBP) dan mengganggu ikatan silang (*cross-linking*) struktur peptidoglikan yang mencegah transpeptidasi terminal di dinding sel bakteri yang menjadikan dinding sel bakteri menjadi lemah dan terjadi sitolisis karena tekanan osmotik. Antibiotik yang termasuk dalam golongan ini β -lactam adalah Penisilin: Penisilin Natural (Penisilin G dan Penisilin V), Penisilin Resisten β -Lactamase (*Methicillin*, *Cloxacillin*, *Dicloxacillin*, *Oxacillin*, *Nafcillin*), *Extended-Spectrum Penicillin* (*Aminopenicillin*, *Carboxypenicillin*, *Ureidopenicillin*), Sefalosporin (generasi pertama sampai generasi keempat), Carbapen dan monobactam.

b) Makrolida.

Antibiotik makrolida memiliki struktur utama yaitu cincin lakton yang berasal dari asam amino dan gula netral yang dihubungkan oleh ikatan glikosidik. Mekanisme kerja antibiotik ini harus mengikat subunit ribosom 50S bakteri, yang mencegah pengikatan tRNA dan mencegah transfer peptida dari akseptor-A ke tempat donor-P. Antibiotik yang termasuk dalam golongan ini adalah *Erythromycin*, *Clarithromycin*, *Azithromycin*, dan turunan ketolide (*Telithromycin*).

c) Kloramfenikol.

Kloramfenikol merupakan antibiotik spektrum luas yang bersifat bakteriostatik terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Kloramfenikol memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat sintesis protein bakteri dengan mengikat secara

reversibel pada subunit ribosom 50S, yang mencegah pembentukan ikatan peptida.

d) Oxazolidinones.

Senyawa Oxazolidinone memiliki mekanisme kerja yang menghambat sintesis protein dengan cara mencegah pembentukan kompleks ribosom yang menginisiasi sintesis protein pada tahap awal yaitu pada situs pengikatan yang unik, terletak di RNA ribosom 23S dari subunit 50S, sehingga tidak menyebabkan resistensi silang dengan golongan obat lain. Antibiotik yang termasuk dalam golongan ini adalah Linezolid yang aktif terhadap bakteri gram positif termasuk *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococci* dan *Mycobacterium tuberculosis*. Tedizolid merupakan Oxazolidinone generasi baru yang memiliki efektivitas tinggi terhadap bakteri Gram positif termasuk MRSA. Tedizolid lebih terikat protein 70-90% lebih banyak dibandingkan Linezolid yaitu 31%.

e) Tetrasiklin.

Tetrasiklin adalah antibiotik dengan spektrum luas yang bersifat bakteriostatik. Tetrasiklin memiliki mekanisme untuk menghambat sintesis protein dengan cara mengikat ribosom subunit 30S dari bakteri secara terbalik sehingga menghambat pertumbuhan sel bakteri. Antibiotik yang termasuk tetrasiklin adalah doksisisiklin, minosiklin, dan tigesiklin.

f) Aminoglikosida.

Aminoglikosida mengandung basa deoksistreptamin atau streptidin dan gula amino 3-aminoglukosa, 6-aminoglukosa, 2,6-diaminoglukosa, garosamin, D-glukosamin, L-N-metilglukosamin, neosamin, dan purpurosamin. Mekanisme kerja aminoglikosidin adalah menghambat sintesis protein dengan cara mengikat ribosom subunit 30S secara irreversible. Turunan dari aminoglikosida yang biasanya digunakan adalah Streptomisin, Kanamisin,

Gentamisin, Neomisin, Tobramisin, Amikasin, Netilmisin, Dibekasin dan Spektinomisin. Antibiotik ini biasanya digunakan untuk infeksi Gram negatif seperti bakteremia dan sepsis.

g) Quinolon.

Antibiotik yang termasuk quinolon yaitu Siprofloksasin, Levofloksasin, Lomefloksasin, Floksasin, Ofloksasin, dan lain-lain. Antibiotik ini bekerja secara langsung pada sintesis protein dengan cara menghambat topoisomerase II (DNA girase) untuk mencegah transkripsi dan replikasi normal oleh DNA supercoil, dan dengan menghambat topoisomerase IV untuk mengganggu pemisahan DNA kromosom yang direplikasi ke sel anak selama pembelahan sel bakteri. Antibiotik quinolone banyak digunakan dalam pengobatan infeksi saluran kemih, infeksi saluran pernapasan bawah, infeksi jaringan lunak, tulang dan sendi.

h) Sulfonamid.

Antibiotik sulfonamid memiliki mekanisme kerja untuk menghambat sintesis asam folat bakteri sehingga bakteri tidak mampu membentuk basa purin dan DNA. Sulfonamida dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram positif, seperti *Staphylococcus sp* dan bakteri gram negatif enteric seperti *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Salmonella*, *Shigella*, dan *Enterobacter sp*. Untuk infeksi *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmosis, dan nocardiosis terpi antibiotik yang biasa digunakan adalah kombinasi dari Sulfonamid dan Trimethoprim.

2. MDRO

a. Definisi MDRO

MDRO merupakan ketidakpekaan atau resistensi mikroorganisme terutama bakteri terhadap obat-obatan antimikroba yang diberikan (yang secara struktural tidak terkait dan memiliki target molekul yang berbeda) meskipun sebelumnya memiliki kepekaan terhadapnya. Dapat

dikatakan MDRO apabila bakteri resisten setidaknya satu agen antibiotik dari ≥ 3 golongan atau kelas antibiotik yang berbeda (Estiningsih *et al.*, 2016).

b. Masalah terkait MDRO

MDRO menjadi masalah karena mengakibatkan tingkat kematian dan memiliki dampak yang signifikan pada efektifitas dari antibiotik yang diberikan, sehingga mengurangi terapi dan dengan demikian memperpanjang waktu infeksi bakteri pada pasien. MDRO juga mengakibatkan meningkatnya biaya pengobatan karena ketika bakteri menjadi resisten terhadap obat antibiotik yang tersedia secara komersil sehingga memicu penggunaan terapi yang lebih mahal (Tanwar *et al.*, 2014).

c. Klasifikasi MDRO

Ada beberapa klasifikasi untuk MDRO yaitu resistensi primer, resistensi sekunder, dan resistensi klinis (Tanwar *et al.*, 2014).

1) Resistensi primer.

Resistensi primer terjadi apabila bakteri tidak pernah bertemu dengan obat yang sesuai dengan inangnya.

2) Resistensi sekunder.

Resistensi sekunder sering disebut juga “*acquired resistance*,” yang artinya resistensi ini hanya muncul setelah bakteri terpapar obat antibiotik. Ada 2 macam resistensi sekunder yaitu:

a) Resistensi intrinsik. Istilah ini mengacu pada ketidapekaan semua mikroorganisme dari spesies tertentu terhadap obat lini pertama tertentu yang digunakan untuk mengobati penyakit, berdasarkan bukti klinis pasien. Istilah ini juga disebut *multidrug resisten* (MDR). Misalnya *Mycobacterium tuberculosis* terhadap rifampicin dan isoniazid.

b) Resistensi ekstensif merupakan kemampuan mikroorganisme untuk menahan efek penghambatan dari setidaknya satu atau dua agen antibiotik paling kuat, yang disebut *Extensive Drug Resistant* (XDR). XDR terja di pada pasien setelah pengobatan dengan

obat lini pertama. Misalnya, resistensi XDR-TB terhadap *fluoroquinolones*.

3) Resistensi klinis.

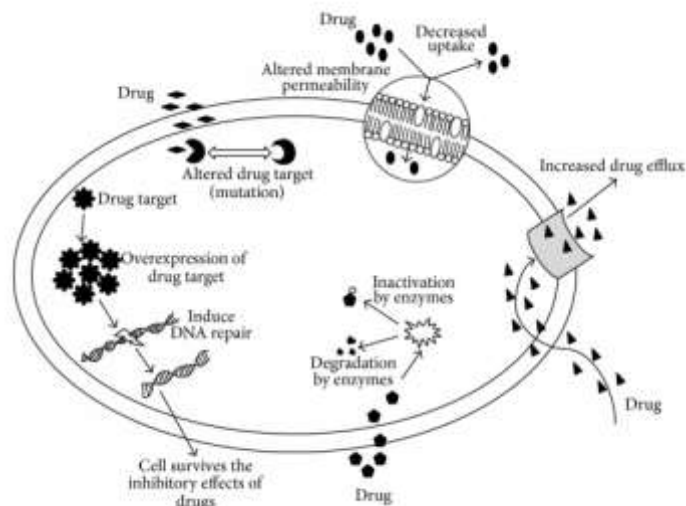
Resistensi klinis ditentukan oleh situasi di mana bakteri dihambat oleh konsentrasi agen antibiotik yang terkait dengan kemungkinan kegagalan pengobatan yang tinggi atau kekambuhan infeksi pada organisme karena gangguan fungsi imun dari pejamu. Dengan kata lain mikroorganisme dihambat oleh konsentrasi antibiotik yang lebih tinggi daripada yang dicapai dengan dosis normalnya.

d. Mekanisme MDRO

Resistensi merupakan istilah yang digunakan untuk menyebut ketidakpekaan bakteri terhadap obat antibiotik. Meskipun beberapa obat antibiotik yang baru telah di pasaran akan tetapi perkembangan resistensi mikroorganisme infeksius semakin meningkat, terutama pada pasien dengan paparan obat jangka panjang. Obat antimikroba biasanya bekerja pada mikroorganisme baik dengan menghambat jalur metabolisme seperti sintesis nukleotida, yang pada gilirannya menyebabkan penghambatan sintesis DNA/RNA dan sintesis protein lebih lanjut serta degradasi membran sel, atau dengan bersaing dengan substrat enzim yang ada di dalam sel. Sintesis dinding (misalnya sintesis kitin). Banyak mekanisme yang telah dilakukan oleh mikroorganisme untuk bertahan dari paparan obat antimikroba seperti (Pratiwi, 2017) :

- 1) Mekanisme dengan cara mencegah antibiotik masuk ke dalam sel bakteri dengan melakukan pemompaan agar antibiotik keluar secepat mungkin saat masuk ke dalam sel, sehingga mencegah kontak dengan targetnya.
- 2) Mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik β -laktam. Mekanisme resistensi dengan cara penghancuran antibiotik oleh enzim β -Lactamase, kegagalan antibiotik dalam menembus membran luar bakteri, eliminasi obat melintasi membran bagian luar dari bakteri Gram negatif, dan afinitas yang rendah antara antibiotika dengan target.

- 3) Mekanisme resistensi antibiotik pada bakteri pembentuk biofilm dengan cara menetralkan antibiotik atau mengeluarkan antibiotik karena perubahan struktur permukaannya. Disini bakteri membangun lapisan penjaga di atas dinding sel.



Gambar 2. 1 Mekanisme Resistensi Bakteri (Tanwar *et al.*, 2014).

e. Penyebaran Resistensi

Penyebaran resistensi pada mikroba dapat terjadi secara vertikal (diturunkan ke generasi berikutnya) dan secara horizontal (dari suatu sel donor). Penyebaran resistensi dapat terjadi melalui empat cara, yaitu (Gunawan, 2007):

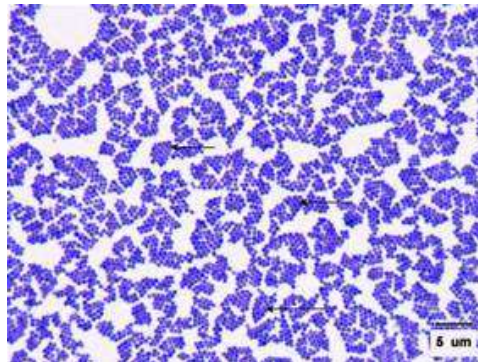
- 1) **Mutasi:** Proses ini terjadi secara spontan, acak, dan tidak bergantung dari ada atau tidaknya paparan terhadap antibiotik. Mutasi terjadi karena perubahan gen mikroorganisme yang mengubah tempat pengikatan antibiotik, protein pengaktif obat, protein transport, dan lain-lain.
- 2) **Transduksi:** Proses dimana suatu bakteri menjadi resisten karena mendapat DNA dari bakteriofag yang membawa DNA dari bakteri lain yang memiliki gen resisten terhadap antibiotik tertentu. Bakteri yang sering mentransfer resisten dengan cara ini adalah *S. aureus*.

- 3) Transformasi: Proses transfer resistensi ini terjadi karena bakteri memperoleh DNA resisten bebas dari lingkungannya. Transformasi sering menjadi pembawa transfer resistensi terhadap Penisilin pada *Pneumococcus* dan *Neisseria*.
- 4) Konjugasi: Proses ini terjadi secara langsung antara dua mikroba dengan suatu “jembatan” yang disebut pilus seks. Konjugasi mekanisme resisten yang dapat terjadi antara kuman yang spesiesnya berbeda. Transfer resisten dengan cara ini biasa terjadi antar kuman Gram negatif. Sifat resisten dibawa oleh plasmid.

3. Bakteri Patogen

a. *Staphylococcus aureus*.

Staphylococcus aureus merupakan bakteri gram positif berbentuk kokus berdiameter 0,8-1,0 μm dengan susunan bergerombol seperti anggur. Bakteri ini tumbuh secara anaerob fakultatif, tidak membentuk spora dan non motil. Pada uji identifikasi bakteri *Staphylococcus aureus* untuk membedakan dengan spesies lain dapat dilihat dari hasil uji katalase positif, uji koagulase positif dan uji fermentasi manitol positif.



Gambar 2. 2 *Staphylococcus aureus* (Taylor & Unakal, 2022).

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) merupakan strain bakteri *Staphylococcus aureus* yang telah resisten terhadap antibiotik β -laktam, termasuk penisilin dan turunannya (*Methicillin*, *Oxacilin*, *dicloxacilin*, *Nafcilin* dan *Sephalosporin*). Resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* ini

terjadi karena bakteri menghasilkan protein pengikat penisilin yang disebut PBP2a yang dikode oleh gen *mecA* yang memiliki afinitas rendah terhadap methicilli. MRSA biasanya terdapat pada infeksi pascaoperasi, infeksi saluran pernapasan, infeksi saluran urin maupun infeksi peredaran darah (CDC, 2019c; Kemalputri *et al.*, 2017).

Vancomycin adalah obat antibiotik yang digunakan untuk terapi infeksi MRSA, akan tetapi adanya peningkatan penggunaan vancomycin dan pemberiannya yang tidak tepat untuk terapi MRSA memicu munculnya strain *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap vancomycin yang disebut dengan *vancomycin resistant Staphylococcus aureus* (VRSA).

b. *Enterococcus faecalis*.

Enterococcus faecalis merupakan bakteri kokus gram positif berbentuk ovoid berdiameter 0,5 – 1 um yang dapat berkoloni secara berantai, berpasangan, maupun soliter. Koloni bakteri *Enterococcus faecalis* pada agar darah memiliki bentuk bulat, menonjol, halus, agak cembung dan menyeluruh. Koloni bakteri tampak sebagai koloni discoid berdiameter 0,5-1 mm dan berwarna kelabu dengan hemolisis-alfa kuat atau lemah. Bakteri ini mengkatabolisme berbagai sumber energi antara lain karbohidrat, gliserol, laktat, malate, sitrat, arginin, agmatin dan asam α keto lainnya. Bakteri ini bersifat anaerob fakultatif dengan metabolis mefermentasi dan terbentuk secara non-sporadis. *Enterococcus faecalis* pada media Kaldu Piruvat didapatkan hasil positif yang ditandai dengan perubahan indikator dari hijau menjadi kuning. *Enterococcus faecalis* yang hidup di saluran gastrointestinal yang berpotensi menyebabkan infeksi saluran kemih, endokarditis dan infeksi intra abdominal. Bakteri ini telah berkembang menjadi resisten terhadap beberapa antibiotik seperti aminoglikosida, B-laktam, tetrasiklin, kuinolon, dan vankomisin.



Gambar 2. 3 *Enterococcus* (CDC, 2019b)

Vancomycin resistant Enterococcus (VRE) merupakan bakteri *Enterococcus* yang telah resisten terhadap antibiotik vankomisin yang disebabkan oleh perubahan pembentukan peptidoglikan yang menyusun dinding sel bakteri. Mekanisme yang dilakukan VRE agar tahan terhadap antibiotik adalah dengan cara mengubah ikatan antara terminal D-Ala-D-Ala dari prekursor protein ke peptidoglikan menjadi D-Ala-D-laktat sehingga vankomisin berikatan dengan afinitas yang lebih rendah. VRE memiliki 6 jenis strain yaitu VanA, VanB, VanC, VanD, VanE dan VanG. (Levitus *et al.*, 2022; Sennang, 2018)

c. *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii merupakan bakteri Gram negatif berbentuk kokobasil berdiameter 0,9 hingga 1,6 μm dan panjang 1,5 hingga 2,5 μm . *A. baumannii* bersifat aerobik non-fermentatif dan oksidase negatif. Pada uji bikomia *A. baumannii* memberikan reaksi positif terhadap sitrat dan dekstrosa serta memberikan reaksi negatif terhadap D-manitol, sukrosa, L-rhamnose, ornitin, urea, esculin, arginine, dan lysine. *A. baumannii* banyak ditemukan pada infeksi nosokomial di saluran kemih, infeksi luka operasi, infeksi pembuluh darah, *Ventilator-Associated Pneumonia* (VAP), dan meningitis (Taufik, 2020).



Gambar 2. 4 *Acinetobacter baumannii* (CDC, 2019b).

Multidrug Resistant Acinetobacter baumannii (MDRAB) merupakan *Acinetobacter baumannii* yang telah resisten lebih dari dua dari lima kelas antibiotik seperti Sefalosporin antipseudomonal (ceftazidime atau cefepime), Karbapenem antipseudomonal (imipenem atau meropenem), Ampisilin / sulbaktam, Fluoroquinolones (ciprofloxacin atau levofloxacin) dan Aminoglikosida (gentamisin, tobramisin, atau amikasin).

Karbapenem dianggap sebagai agen antibiotik paling penting untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh MDRAB, akan tetapi saat ini telah muncul strain baru yaitu *Carbapenem Resistant Acinetobacter baumannii* (CRAB) sekarang muncul dan biasanya resisten terhadap hampir semua kelas antibiotik kecuali colistin dan tigesiklin (Singh *et al.*, 2013).

Ada beberapa mekanisme *A.baumannii* yang dapat meningkatkan resistensi terhadap antibiotik seperti :

- 1) Memproduksi enzim β -laktamase yang memberikan resistensi terhadap obat antibiotik golongan β -laktam.
- 2) Memproduksi enzim spesifik ammonioglucoside-3'-phosphotransferase VI yang mampu menginaktivkan amikasin.
- 3) Adanya oxacillinase OXA-51 yang menghidrolisis penisilin dan karbapenem.
- 4) Ekspresi gen berlebih dari pompa refleks yang mencegah antibiotik memasuki sel bakteri dengan melakukan pemompaan untuk mengeluarkan antibiotik secepat

mungkin saat masuk ke dalam sel, sehingga mengurangi kontak dengan antibiotik (Dharmawan & Layanto, 2019)

d. *Klebsiella pneumoniae*.

Klebsiella pneumoniae merupakan bakteri gram negatif bentuk batang bende dengan ukuran 0,5-0,5 x 1,2 μm . Bakteri ini memiliki kapsul tapi tidak membentuk spora. *Klebsiella pneumoniae* bersifat fakultatif anaerob, non motil dan bisa memfermentasi karbohidrat membentuk asam dan gas (Tarina & Kusuma, 2017). *Klebsiella pneumoniae* pada uji biokimia didapatkan hasil TSIA : Acid /Acid, Gas (+), H₂S (-) SIM : Indol (-), Motil (-), H₂S (-), Urea : (+L), Citrat : (+), MR : (+), VP : (+/-), PAD : (-), Glukosa : (+G), Maltosa : (+), Manitol : (+), Laktosa : (+), dan Sukrosa : (+).



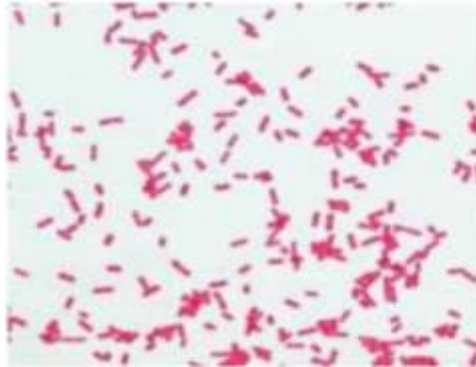
Gambar 2. 5 *Klebsiella pneumoniae* (Microbewiki, 2016).

Klebsiella pneumoniae Carbapenemase producer (KPC) merupakan strain *Klebsiella pneumoniae* yang telah resisten terhadap obat antibiotik karbapenem. Mekanisme resistensi *Klebsiella pneumoniae* terhadap karbapenem meliputi produksi enzim *Extended Spectrum β -Lactamase* (ESBL) dan karbapenemase, sistem efflux (pompa), dan mutasi yang mengubah ekspresi atau fungsi porins dan *Protein Binding Penicilline* (PBP). Kombinasi dari mekanisme ini dapat menyebabkan tingginya tingkat resistensi terhadap karbapenem (Chen *et al.*, 2018).

e. *Escherichia coli*.

Escherichia coli merupakan bakteri gram negatif berbentuk batang berukuran 1.0-1.5 μm x 2.0-6.0 μm , motil atau tidak motil dengan flagela, tumbuh dengan atau tanpa oksigen bersifat fakultatif anaerobik dan dapat tahan pada media yang miskin

nutrisi. Pada uji biokimia bakteri ini memproduksi indol, kurang mampu memfermentasi sitrat, bersifat negatif pada analisis urease. Pada uji Methyl Red *E.coli* adalah positif yang ditunjukkan dengan larutan berwarna merah ataupun orange. *E.coli* umumnya hidup di dalam saluran pencernaan manusia maupun hewan.



Gambar 2. 6 *Escherichia coli* (Brooks et al., 2013)

Berdasarkan patogenitasnya bakteri *E.coli* dapat dibedakan menjadi 6 yaitu :

1) *Enterotoksigenik E. coli* (ETEC).

ETEC akan memproduksi enterotoksin yang terdiri dari dua jenis, yaitu yang tidak tahan panas (heat labile toxin = LT) dan yang tahan panas (heat stabile toxin = ST). ETEC merupakan strain non invasif yang berkolonisasi dalam sel mukosa usus.

2) *Enteropatogenik E. coli* (EPEC).

EPEC merupakan penyebab diare yang cukup parah pada bayi di negara berkembang. EPEC memiliki kemampuan untuk merusak mikrovili usus dengan cara menginduksi luka (attaching-effacing) pada saluran pencernaan. EPEC terdiri dua subgrup, yaitu EPEC tipikal (tEPEC) dan EPEC atipikal (aEPEC), perbedaan utama yang membedakan kedua sub tersebut adalah dari pola pelekatan.

3) *Enterohemoragik E. coli* (EHEC).

EHEC merupakan strain yang dapat menyebabkan radang usus besar disebut juga kolitis hemoragik, yang dapat berujung pada hemolitik uremik (Hemolytic Uremic Syndrom/HUS). Sindrom ini

merupakan penyebab dari gagal ginjal akut terutama pada anak-anak. patogenesis EHEC mirip dengan EPEC yaitu menyebabkan luka pada usus dengan mengikis atau menghancurkan mikrovili. EHEC juga memproduksi toksin shiga yang dapat menghambat sintesis protein dan menginduksi terjadinya apoptosis.

4) *Enteroinvasif E. coli* (EIEC).

EIEC merupakan strain yang menyerang (menginvasi) sel jaringan kolon dengan cara penetrasi EIEC ke dalam sel epitel mukosa usus dan menyebabkan multiplikasi pada sel-sel epitel kolon.

5) *Enterogregatif E. coli* (EAEC).

Mekanisme patogenesis EAEC dimulai dari penempelan bakteri pada mukosa usus oleh suatu faktor penempelan AAFs lalu bakteri membentuk biofilm di atas mukosa dan melepaskan toksin yang menginduksi kerusakan sel sehingga meningkatkan sekresi, yang terakhir terjadi pembentukan biofilm tambahan.

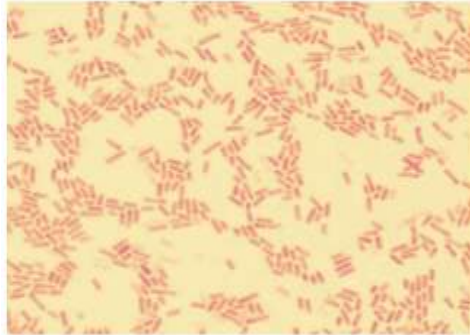
6) *Difusif Adheren E. coli* (DAEC).

Strain DAEC dibagi menjadi dua kategori yaitu DAEC yang mengekspresikan adhesin Afa/D dan yang kedua tidak mengekspresikan Afa/Dr, tapi mengekspresikan gen *aidA* yang mengkode adhesin yang terlibat dalam penempelan secara difusi (Rahayu *et al.*, 2018).

f. *Pseudomonas aeruginosa*.

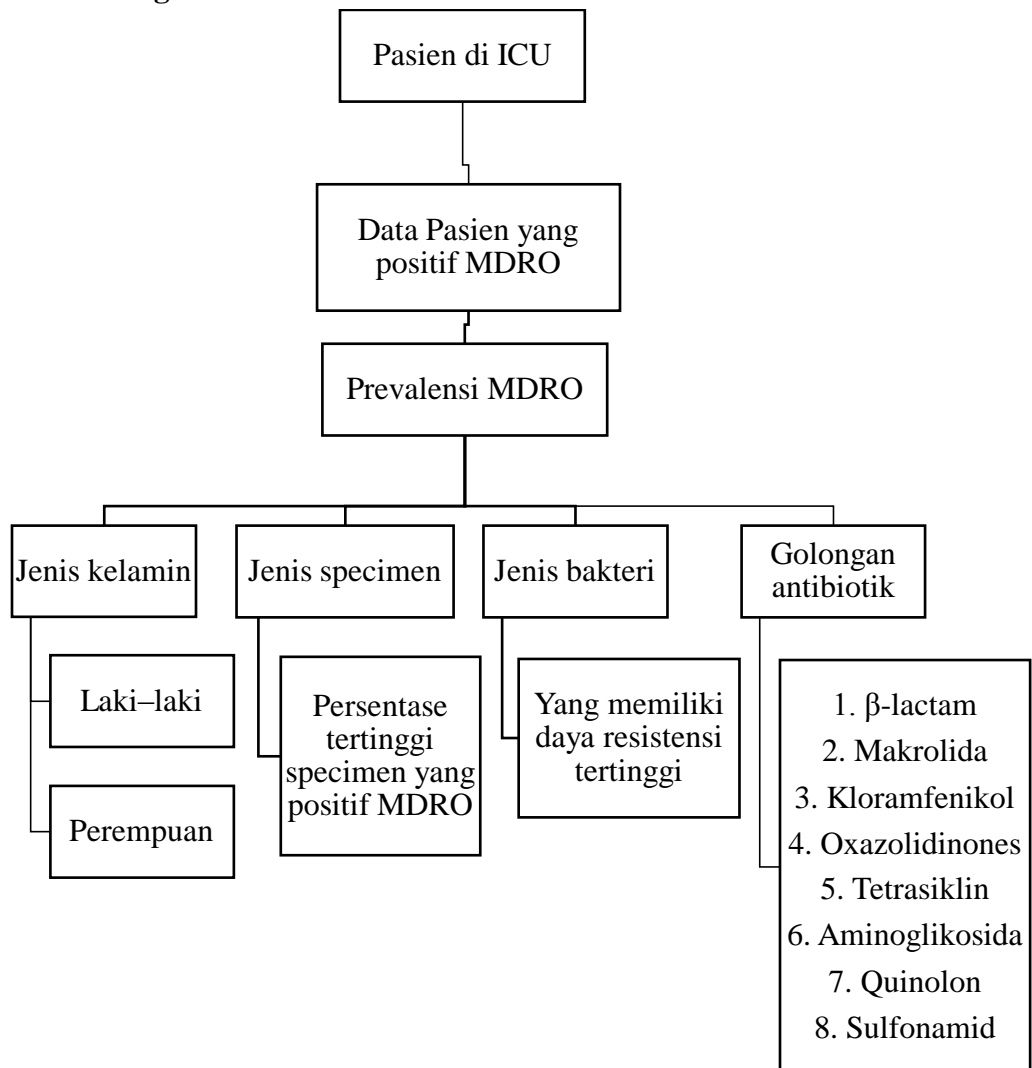
Pseudomonas aeruginosa merupakan bakteri gram negatif berbentuk batang pendek berukuran 0,5-0,8 μm x 1,5-3,0 μm , berkapsul, dan memiliki flagel untuk bergerak. Bakteri ini bersifat aerob obligat yang dapat menghasilkan pigmen piosianin yang berwarna kebiruan tak berfluoresensi, tidak membentuk spora, dan tidak memfermentasi karbohidrat. Pada media *Pseudomonas seletif agar* (PSA) koloni berwarna kehijauan dengan bentuk bulat halus. Pada uji biokimia, hasil uji indol negatif, uji MR negatif, uji VP negatif, uji sitrat positif, uji motilitas di dapatkan hasil positif, uji urea negatif, uji TSIA bagian *butt* (tusuk) dan

slant (miring) tidak terjadi perubahan warna merah hal ini disebabkan karena bakteri jenis ini tidak mampu memfermentasikan laktosa, dekstrosa dan sukrosa pada media, selain itu juga tidak terbentuk gas H₂S. Pada uji gula-gula (glukosa, sukrosa dan laktosa) tidak terjadi perubahan warna media dari merah ke kuning, artinya bakteri tersebut tidak membentuk asam dari fermentasi karbohidrat. Bakteri ini biasanya di temukan ada pasien dengan luka bakar.



Gambar 2. 7 *Pseudomonas aeruginosa* (Brooks *et al.*, 2013).

Multidrug Resistant Pseudomonas aeruginosa (MDRPA) merupakan bakteri yang telah resisten terhadap 3 atau lebih golongan antibiotik seperti penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, aminoglikosida, dan fluorokuinolon. Mekanisme resistensi dilakukan oleh MDRPA adalah dengan menghasilkan enzim pengubah aminoglikosida dan *Extended Spectrum β -laktamase* (ESBL), atau peristiwa mutasional yang menghasilkan ekspresi berlebihan pada pompa efflux, penurunan ekspresi atau modifikasi situs target dan porin (Anggraini *et al.*, 2018).

B. Kerangka Pikir**Gambar 2. 8** Kerangka Pikir