

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Diabetes Mellitus

a. Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolism kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (*hiperglikemia*) akibat gangguan sekresi insulin, resistensi terhadap insulin, atau kombinasi keduanya. Penyakit ini bersifat progresif dan dapat menimbulkan komplikasi serius apabila tidak ditangani secara optimal. Menurut *American Diabetes Association* (ADA), diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi empat jenis utama (Hardianto, 2021), yaitu:

- 1) Diabetes melitus tipe 1 (autoimun).
- 2) Diabetes mellitus tipe 2 (gangguan metabolismik multifaktorial).
- 3) Diabetes gestasional (terjadi selama kehamilan).
- 4) Diabetes mellitus tipe lain akibat penyebab khusus, seperti gangguan genetik atau penyakit pankreas.

b. Epidemiologi Diabetes Mellitus

Diabetes melitus merupakan salah satu masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat. Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF), pada tahun 2021 tercatat sekitar 537 juta orang dewasa berusia 20–79 tahun hidup dengan

diabetes, dan jumlah tersebut diproyeksikan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030. Di Indonesia, prevalensi diabetes melitus telah mencapai 10,9%, dengan angka komplikasi ulkus diabetik yang cukup signifikan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023).

c. Komplikasi Diabetes Mellitus

Selain mengganggu regulasi metabolisme glukosa darah, diabetes melitus juga dapat menimbulkan komplikasi jangka panjang pada berbagai organ tubuh. Komplikasi tersebut dapat dibedakan menjadi tiga kelompok utama (Xu *et al.*, 2023):

- 1) Komplikasi Mikroangiopati:
 - a) Retinopati diabetik, yaitu kerusakan pada pembuluh darah retina.
 - b) Nefropati diabetik, yaitu kerusakan pada ginjal.
 - c) Neuropati diabetik, yaitu kerusakan pada saraf perifer maupun otonom.
- 2) Komplikasi Makroangiopati:
 - a) Penyakit jantung koroner.
 - b) Stroke.
 - c) Penyakit arteri perifer.
- 3) Komplikasi Ulkus Diabetik:

Ulkus diabetik merupakan salah satu komplikasi serius yang terjadi akibat kombinasi neuropati perifer, iskemia, dan

infeksi. Luka pada pasien diabetes sering kali sulit sembuh karena beberapa faktor, antara lain:

- a) Neuropati, yang mengurangi sensasi nyeri, sehingga luka kerap tidak disadari oleh pasien.
- b) Iskemia, berupa gangguan aliran darah akibat aterosklerosis yang menghambat proses penyembuhan luka.
- c) Infeksi, yang mempercepat kolonisasi bakteri dan memperparah kerusakan jaringan.

2. Ulkus Diabetik

a. Definisi Ulkus Diabetik

Ulkus diabetik merupakan salah satu komplikasi diabetes melitus yang paling sering menjadi penyebab rawat inap. Luka ini sangat rentan mengalami infeksi karena kondisi hiperglikemia kronis yang melemahkan sistem imun penderita. Infeksi pada ulkus diabetik sering kali memperburuk progresivitas luka, memperparah kerusakan jaringan, serta meningkatkan risiko amputasi (Muhartono, 2017). Infeksi dapat berkembang dari kolonisasi bakteri normal menjadi infeksi yang parah akibat:

- 1) Gangguan sistem imun: hiperglikemia mengganggu fungsi neutrofil dan limfosit.
- 2) Kerusakan jaringan: luka terbuka menjadi pintu masuk patogen.
- 3) Lingkungan luka yang lembab dan anaerob: kondisi luka diabetik mendukung pertumbuhan bakteri aerob maupun anaerob.

b. Klasifikasi Ulkus Diabetik

Klasifikasi Wagner adalah sistem yang digunakan untuk menilai tingkat keparahan ulkus diabetikum berdasarkan kedalaman luka dan adanya infeksi atau gangren. Klasifikasi ini terdiri dari enam tingkatan yaitu :

Tabel 2.1 Klasifikasi Wagner (Meena et al., 2023)

Derajat 0	Tidak ada luka, disertai kelainan bentuk kaki.
Derajat 1	Ulkus diabetik superfisial, tetapi belum mengenai jaringan.
Derajat 2	Ulkus menyebar ke ligament, tendon, sendi, fascia dalam tanpa adanya abses atau osteomyelitis.
Derajat 3	Ulkus disertai abses, osteomyelitis atau sepsis sendi.
Derajat 4	Terdapat gangren pada kaki bagian depan.
Derajat 5	Terdapat gangrene pada seluruh kaki dalam kondisi jaringan mati.



**Gambar 2.1 Derajat ulkus
(Meena et al., 2023)**

c. Mikroorganisme pada Ulkus Diabetik

Infeksi ulkus diabetik umumnya bersifat polimikroba, yang berarti melibatkan berbagai jenis bakteri baik gram positif maupun gram negatif, serta mencakup mikroorganisme aerob dan anaerob.

Jenis mikroorganisme yang paling sering berhasil diisolasi dari ulkus diabetik antara lain (Cascante *et al.*, 2022):

- 1) Bakteri Gram Positif:
 - a) *Staphylococcus aureus* (termasuk MRSA).
 - b) *Streptococcus pyogenes*.
- 2) Bakteri Gram Negatif:
 - a) *Pseudomonas aeruginosa*.
 - b) *Klebsiella pneumoniae*.
 - c) *Proteus mirabilis*.
 - d) *Escherichia coli*.
- 3) Bakteri Anaerob:
 - a) *Bacteroides fragilis*.
 - b) *Peptostreptococcus spp*.

d. Patogenesis Ulkus Diabetik

Ulkus diabetik terjadi akibat proses multifaktorial yang melibatkan kombinasi dari faktor metabolik, vaskular, neurologis, dan infeksi. Proses ini berakar pada komplikasi kronis diabetes melitus yang memengaruhi sistem saraf, pembuluh darah, dan sistem imun. Berikut adalah tahap-tahap utama patogenesis ulkus diabetik (Raja *et al.*, 2023):

- 1) Neuropati Diabetik

Neuropati adalah komplikasi mikroangiopati pada diabetes melitus yang menyebabkan kerusakan pada saraf perifer. Ini

memainkan peran penting dalam patogenesis ulkus diabetik melalui:

a) Neuropati Sensorik

Mengurangi atau menghilangkan persepsi nyeri, suhu, dan tekanan pada kaki. Luka kecil seperti lecet atau trauma sering tidak disadari oleh pasien, sehingga dibiarkan hingga berkembang menjadi ulkus.

b) Neuropati Motorik

Menyebabkan kelemahan otot-otot kecil di kaki. Deformitas kaki seperti *claw toe* atau *hammer toe* terjadi, menciptakan titik-titik tekanan yang meningkatkan risiko luka.

c) Neuropati Otonom

Kerusakan pada sistem saraf otonom dapat menurunkan produksi keringat pada kaki. Kondisi ini membuat kulit menjadi kering, mudah pecah, dan membentuk fissura. Retakan kulit tersebut kemudian berfungsi sebagai pintu masuk bagi bakteri yang dapat memicu infeksi.

2) Iskemia Akibat Penyakit Arteri Perifer (PAD)

Penyakit arteri perifer merupakan salah satu bentuk komplikasi makroangiopati pada penderita diabetes. Kondisi ini ditandai oleh penyempitan atau tersumbatnya pembuluh darah arteri, sehingga aliran darah ke ekstremitas berkurang dan memperlambat proses penyembuhan luka.

a) Gangguan Aliran Darah

Penyempitan pembuluh darah akibat aterosklerosis memperburuk suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan. Iskemia menghambat proses penyembuhan luka dan mempercepat nekrosis jaringan.

b) Pembentukan Gangren

Kombinasi hipoksia jaringan dan infeksi dapat menyebabkan gangren basah atau kering, yang merupakan tahap lanjut ulkus diabetik.

3) Hiperglikemia dan Gangguan Penyembuhan Luka

Hiperglikemia kronis memengaruhi berbagai komponen penyembuhan luka:

- a) Disfungsi Neutrofil: mengurangi fagositosis dan kemampuan membunuh bakteri.
- b) Penurunan Produksi Kolagen: menghambat pembentukan jaringan granulasi dan epitelisasi luka.
- c) Gangguan Aktivitas Fibroblas: memperlambat penutupan luka.
- d) Stres Oksidatif: produk reaktif oksigen (ROS) yang tinggi merusak jaringan dan memperburuk inflamasi.

4) Infeksi Luka

Infeksi adalah faktor utama yang memperburuk ulkus diabetik:

- a) Luka terbuka menjadi pintu masuk bagi bakteri patogen.
 - b) Lingkungan luka yang basah mendukung pertumbuhan bakteri aerob dan anaerob.
 - c) Patogen yang sering terlibat meliputi *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Staphylococcus aureus*.
 - d) Infeksi memperburuk nekrosis jaringan, meningkatkan risiko osteomielitis, gangren, hingga sepsis.
- 5) Pembentukan Ulkus

Kombinasi neuropati, iskemia, hiperglikemia, dan infeksi akhirnya menyebabkan ulkus diabetik yang sulit sembuh. Ulkus sering kali terjadi di lokasi dengan tekanan tinggi, seperti:

- a) Tumit.
- b) Telapak kaki bagian depan (metatarsal).
- c) Jari kaki (deformitas *claw toe*).

e. Faktor Risiko Ulkus Diabetik

Beberapa kondisi dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya ulkus diabetik, antara lain:

- 1) Durasi Diabetes: pasien dengan riwayat diabetes lebih dari 10 tahun memiliki risiko lebih tinggi mengalami ulkus.
- 2) Kontrol Gula Darah yang Buruk: HbA1c >7% meningkatkan risiko komplikasi mikro dan makroangiopati.
- 3) Riwayat Ulkus atau Amputasi Sebelumnya.

- 4) Deformitas Kaki: seperti bunion atau hammer toe.
- 5) Penggunaan Alas Kaki yang Tidak Tepat.

f. Pencegahan

Upaya pencegahan ulkus diabetik dapat dilakukan secara mandiri oleh pasien maupun dengan dukungan keluarga. Langkah-langkah pencegahan meliputi perawatan kaki secara rutin, menjaga kebersihan dan kelembapan kulit, penggunaan alas kaki yang sesuai, serta pengendalian kadar glukosa darah agar tetap dalam batas normal (Merdekawati *et al.*, 2020) :

- 1) Pemeriksaan kaki harian

Pasien diabetes disarankan memeriksa kondisi kaki setiap hari untuk mendeteksi kelainan seperti kemerahan, lecet, kulit pecah-pecah, bengkak, maupun nyeri. Gangguan neuropati sering menyebabkan pasien tidak menyadari adanya luka kecil.

- 2) Kebersihan kaki

Pencucian kaki dilakukan dengan sabun dan washlap menggunakan air bersuhu normal. Hindari air terlalu panas serta perendaman lebih dari tiga menit karena dapat menyebabkan maserasi. Setelah dicuci, kaki dikeringkan dengan menepuk perlahan menggunakan handuk lembut, termasuk di sela-sela jari untuk mencegah pertumbuhan jamur.

3) Perawatan kuku

Kuku harus dipotong secara teratur, tidak terlalu panjang maupun terlalu pendek, agar tidak menjadi sarang kuman atau menimbulkan luka yang berisiko memperparah infeksi.

4) Perawatan kulit

Penggunaan pelembab dua kali sehari dianjurkan pada kulit kaki yang kering untuk mencegah keretakan yang dapat menjadi pintu masuk infeksi.

5) Pemilihan alas kaki

Alas kaki sebaiknya pas sesuai ukuran, tidak terlalu sempit atau longgar, serta diperiksa terlebih dahulu sebelum dipakai untuk memastikan tidak ada benda asing. Kaus kaki berbahan katun lebih disarankan karena dapat menyerap keringat, sedangkan jahitan kasar harus dihindari untuk mencegah gesekan dan lecet.

6) Latihan kaki (senam kaki DM)

Senam kaki bermanfaat untuk melancarkan sirkulasi darah, memperkuat otot betis dan paha, serta mencegah deformitas kaki. Latihan dilakukan sesuai kondisi pasien agar tetap aman dan efektif (Fatmawati *et al.*, 2020).

3. *Pseudomonas aeruginosa*

a. Definisi

Pseudomonas aeruginosa merupakan bakteri berbentuk batang yang bersifat motil serta hidup dalam kondisi aerob. Bakteri ini termasuk ke dalam kelompok Gram negatif dan sering menjadi penyebab berbagai infeksi klinis. Manifestasi infeksi yang ditimbulkan mencakup bakteremia, pneumonia, meningitis, infeksi saluran kemih, infeksi luka pascaoperasi, serta infeksi lain yang berhubungan dengan perawatan kesehatan. Penularan *P. aeruginosa* kerap terjadi di lingkungan rumah sakit melalui kontak antar pasien (Ichsyani & Nadira, 2024).

Dalam upaya penanggulangan infeksi yang disebabkan oleh bakteri patogen, penggunaan antibiotik masih menjadi strategi utama. Antibiotik, baik yang berasal dari senyawa alami maupun hasil sintesis, bekerja dengan cara menghambat atau menghentikan proses biokimia di dalam mikroorganisme, sehingga mampu menekan perkembangan maupun aktivitas infeksi (Rani, 2020).

b. Klasifikasi

Klasifikasi bakteri dapat dilihat dari uraian dibawah ini:

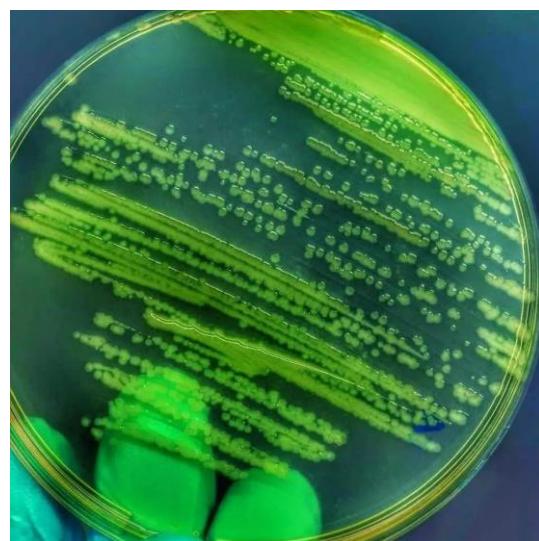
Domain : Bacteria

Kingdom : Monera

Phylum : Pseudomonadota

Subphylum : Proteobacteria

Class : : Gamma Proteobacteria
 Subclass : Pseudomonadidae
 Ordo : Pseudomonadales
 Famili : Pseudomonadaceae
 Genus : Pseudomonas
 Spesies : *Pseudomonas aeruginosa* (Basak & Das, 2022)



**Gambar 2.2 *Pseudomonas aeruginosa* pada media PSA
(Tandah et al., 2024)**

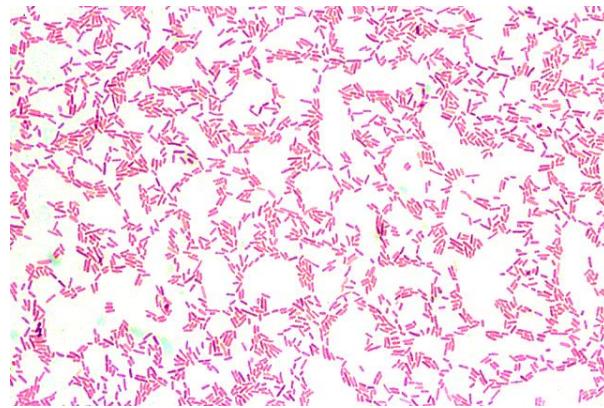
c. Morfologi

Pseudomonas aeruginosa adalah bakteri Gram-negatif berbentuk batang (*bacillus*) dengan ukuran panjang sekitar 1,5–3,0 μm dan diameter 0,5–1,0 μm . Bakteri ini bersifat motil, memiliki flagela polar tunggal atau kadang ganda, yang memungkinkannya bergerak aktif di lingkungan cair. Dinding selnya terdiri dari lipopolisakarida (LPS), yang berperan dalam sifat patogeniknya. Saat

diamati di bawah mikroskop, bakteri ini tidak membentuk spora dan menunjukkan bentuk yang seragam (Willey *et al.*, 2020)

Pseudomonas aeruginosa merupakan bakteri yang sering ditemukan di berbagai lingkungan, termasuk tanah, air, dan permukaan tanaman. Bakteri ini mampu hidup di lingkungan dengan sumber nutrisi minimal, menjadikannya oportunistik di berbagai habitat alami maupun buatan manusia, seperti rumah sakit. Dalam konteks medis, bakteri ini sering ditemukan di alat kesehatan yang terkontaminasi, seperti kateter dan ventilator. Kemampuannya membentuk biofilm memungkinkannya bertahan di permukaan keras (Tuon *et al.*, 2022).

Koloni *Pseudomonas aeruginosa* pada media agar nutrisi biasanya tampak licin, berpigmen hijau kebiruan, dan mengeluarkan bau khas seperti buah anggur. Pigmen ini, seperti piocyanin dan fluorescein, memiliki peran penting dalam aktivitas biologisnya. Pigmen piocyanin diketahui bersifat toksik bagi sel inang, sedangkan fluorescein memungkinkannya berpendar di bawah sinar UV (DeBritto *et al.*, 2020).



Gambar 2.3 *Pseudomonas aeruginosa*
(Yosias et al., 2022)

4. *Klebsiella pneumoniae*

a. Definisi

Klebsiella pneumoniae adalah bakteri Gram negatif yang bersifat patogen oportunistik dan dapat menimbulkan berbagai infeksi, baik di komunitas maupun di fasilitas kesehatan. Infeksi yang ditimbulkan mencakup pneumonia, infeksi saluran kemih, serta infeksi nosokomial yang berkontribusi terhadap angka mortalitas hingga 10% pada manusia. Bakteri ini dapat dengan mudah ditemukan pada berbagai cairan tubuh, seperti darah, urin, cairan luka, maupun dahak. Pada kasus *pneumonia*, *K. pneumoniae* menyerang jaringan paru-paru, khususnya alveoli, yang ditandai dengan gambaran klinis berupa pembengkakan paru-paru sehingga menimbulkan asimetri antara lobus kiri dan kanan, demam disertai menggigil, batuk kronis atau bronkitis, penebalan dinding mukosa, hingga produksi dahak bercampur darah. Selain itu, *K. pneumoniae* juga berperan sebagai penyebab infeksi saluran kemih dan infeksi

nosokomial yang sulit ditangani karena sering kali menunjukkan resistensi terhadap berbagai antibiotik (Beesley *et al.*, 2016).

b. Klasifikasi

Klasifikasi bakteri dapat dilihat dari uraian dibawah ini:

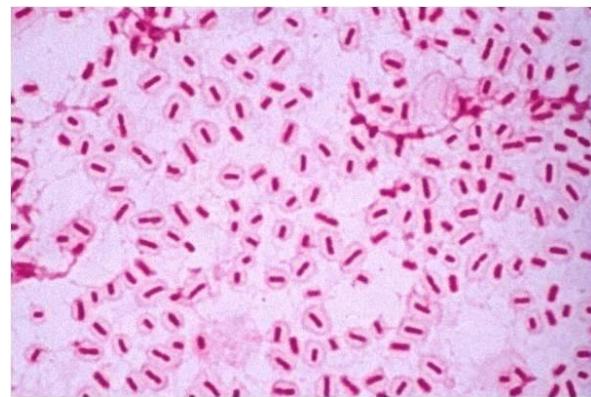
Domain	: Bacteria
Kingdom	: Monera
Phylum	: Pseudomonadota
Subphylum	: Proteobacteria
Class	: Gamma Proteobacteria
Subclass	: Enterobacteridae
Ordo	: Enterobacterales
Family	: Enterobacteriaceae
Subfamily	: Klebsiellae
Genus	: Klebsiella
Spesies	: <i>Klebsiella pneumoniae</i> (Ochońska <i>et al.</i> , 2024)



Gambar 2.4 *Klebsiella pneumoniae* pada media MCA
(Labunda *et al.*, 2024)

c. Morfologi

Klebsiella pneumoniae merupakan bakteri gram negatif (-), berbentuk batang pendek, memiliki ukuran $0,5\text{-}1,5 \times 1\text{-}1,2 \mu$. Bakteri ini memiliki kapsul, tetapi tidak membentuk spora. *Klebsiella pneumoniae* tidak mampu bergerak karena tidak memiliki flagel tetapi mampu memfermentasikan karbohidrat membentuk asam dan gas. Berdasarkan kebutuhan oksigennya, *Klebsiella pneumoniae* digolongkan sebagai bakteri fakultatif anaerob. Bakteri ini mampu memfermentasi laktosa, tidak memiliki motilitas, serta membentuk koloni dengan karakteristik mucoid akibat keberadaan kapsul polisakarida berukuran besar. Secara ekologis, *K. pneumoniae* dapat ditemukan di berbagai lingkungan dan memiliki keterkaitan erat dengan kasus pneumonia, khususnya pada pasien dengan riwayat konsumsi alkohol berlebih maupun penderita diabetes melitus. Pada manusia, bakteri ini umumnya mengkoloniasi permukaan mukosa di orofaring dan saluran gastrointestinal (GI). Setelah berhasil masuk ke dalam tubuh, *K. pneumoniae* dapat menunjukkan tingkat virulensi yang tinggi serta resistensi signifikan terhadap berbagai antibiotik. Di Amerika Serikat, *K. pneumoniae* tercatat sebagai salah satu penyebab utama pneumonia yang diperoleh di rumah sakit, mencakup sekitar 3% hingga 8% dari seluruh kasus infeksi bakteri nosokomial (Harapan *et al.*, 2018).



Gambar 2.5 *Klebsiella pneumoniae*
(Labunda et al., 2024)

5. Uji Biokimia

Uji biokimia digunakan untuk mengidentifikasi dan menganalisis karakteristik metabolisme bakteri. Berikut adalah beberapa uji yang umum digunakan untuk *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumoniae* (Bolla et al., 2021).

a. Uji Oksidase

- 1) *Pseudomonas aeruginosa*: Hasil positif (enzim oksidase hadir, mengindikasikan penggunaan rantai transport elektron oksidatif).
- 2) *Klebsiella pneumoniae*: Hasil negatif karena bakteri ini tidak menggunakan oksidasi siklus krebs.

b. Uji Fermentasi Karbohidrat

Klebsiella pneumoniae dapat memfermentasi glukosa, laktosa, dan manitol menghasilkan asam dan gas, sedangkan *Pseudomonas aeruginosa* tidak memfermentasi laktosa, menunjukkan sifat oksidatif murni.

c. Uji Citrate

Kedua bakteri sering memberikan hasil positif, yang menunjukkan kemampuan mereka menggunakan sitrat sebagai satu-satunya sumber karbon.

d. Uji Motilitas dan Hidrogen Sulfida (H₂S)

- 1) *Pseudomonas aeruginosa*: Hasil positif untuk motilitas, tetapi tidak menghasilkan H₂S.
- 2) *Klebsiella pneumoniae*: Hasil negatif untuk motilitas dan H₂S karena sifat non-motil pada media tertentu.

e. Uji Urease

Klebsiella pneumoniae menunjukkan hasil positif (kemampuan menghidrolisis urea menjadi amonia dan karbon dioksida), sedangkan *Pseudomonas aeruginosa* hasil negative.

6. Antibiotik

Antibiotik merupakan kelompok obat yang digunakan untuk mencegah dan mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Senyawa ini pada umumnya berasal dari mikroorganisme, seperti bakteri, jamur, maupun *actinomycota*, yang memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme lain (Runtuboi, 2024).

Sebagai salah satu jenis obat yang paling sering diresepkan, antibiotik memiliki peran penting dalam praktik klinis. Namun, penggunaan yang tidak tepat—baik dalam hal dosis, durasi, maupun indikasi—dapat memicu peningkatan resistensi bakteri. Kurangnya

pemahaman masyarakat mengenai mekanisme dan aturan pemakaian antibiotik juga turut berkontribusi terhadap pola penggunaan yang tidak rasional. Resistensi akibat penggunaan antibiotik berlebihan atau tidak sesuai indikasi kini telah menjadi tantangan global dalam bidang kesehatan (Runtuobi, 2024). Antibiotik yang digunakan yaitu imipenem, ampicilin, ciprofloxacin, dan gentamicin.

Imipenem termasuk golongan karbapenem yang bersifat bakterisidal dengan spektrum luas. Mekanisme kerjanya adalah menghambat sintesis dinding sel bakteri melalui ikatan dengan enzim *penicillin-binding proteins* (PBPs). Obat ini efektif terhadap berbagai bakteri Gram negatif, termasuk *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumoniae*, yang sering menjadi penyebab infeksi pada ulkus diabetikum. Imipenem umumnya digunakan sebagai terapi lini kedua atau ketiga pada kasus infeksi berat atau multiresisten, dengan pemberian yang didasarkan pada hasil uji kepekaan (antibiogram).

Ampisilin merupakan antibiotik beta-laktam dari subkelas penisilin yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri melalui ikatan pada PBPs. Namun, efektivitasnya menurun terhadap bakteri Gram negatif yang menghasilkan enzim beta-laktamase, seperti *K. pneumoniae*. Enzim ini mampu merusak cincin beta-laktam pada struktur ampisilin, sehingga memicu terjadinya resistensi.

Ciprofloxacin adalah antibiotik fluoroquinolone generasi kedua yang bekerja dengan menghambat enzim DNA gyrase (topoisomerase II)

dan topoisomerase IV, sehingga mengganggu replikasi dan perbaikan DNA bakteri. Antibiotik ini memiliki spektrum luas terhadap bakteri Gram negatif, termasuk *P. aeruginosa* dan *K. pneumoniae*. Keunggulannya terletak pada penetrasi jaringan yang baik, termasuk ke jaringan lunak dan tulang, sehingga efektif digunakan pada kasus ulkus diabetikum.

Gentamisin termasuk golongan aminoglikosida yang bekerja dengan mengikat subunit 30S ribosom bakteri secara ireversibel. Mekanisme ini menghambat sintesis protein dan menyebabkan kesalahan pembacaan mRNA. Antibiotik ini efektif terhadap bakteri Gram negatif aerobik, seperti *P. aeruginosa* dan *K. pneumoniae*. Dalam praktik klinis, gentamisin sering dikombinasikan dengan antibiotik beta-laktam untuk menghasilkan efek sinergis. Namun, penggunaannya perlu diawasi secara ketat karena berisiko menimbulkan nefrotoksisitas dan ototoksisitas, sehingga pemantauan fungsi ginjal serta uji sensitivitas sangat dianjurkan sebelum pemberian.

7. Resistensi

Resistensi antibiotik merupakan kondisi ketika mikroorganisme tetap mampu bertahan hidup dan berkembang biak meskipun telah diberikan antibiotik dalam dosis terapeutik sesuai kadar hambat minimal. Kadaan ini terjadi akibat perubahan mekanisme pada bakteri yang mengakibatkan penurunan efektivitas senyawa kimia yang digunakan untuk mencegah maupun mengobati infeksi. Secara umum, mekanisme

kerja antibiotik dikelompokkan menjadi tiga, yaitu antibiotik yang menargetkan dinding sel bakteri, antibiotik yang menghambat sintesis protein, dan antibiotik yang memengaruhi DNA atau proses replikasi DNA. Golongan antibiotik yang menyerang dinding sel bakteri antara lain β -laktam (penisilin, sefalosporin, karbapenem, dan monobaktam), glikopeptida, daptomisin, serta kolistin. Sementara itu, antibiotik yang bekerja dengan menghalangi sintesis protein meliputi rifamisin, aminoglikosida, makrolida dan ketolida, tetrasiklin serta glisilsiklin, kloramfenikol, klindamisin, streptogramin, linezolid, dan nitrofurantoin. Adapun antibiotik yang menargetkan DNA atau proses replikasi DNA mencakup sulfonamid, kuinolon, dan metronidazol (Anggita *et al.*, 2022).

8. Mekanisme Resistensi Antibiotik

Strategi untuk mengatasi resistensi melibatkan pengembangan antibiotik baru, penggunaan adjuvan seperti inhibitor beta-laktamase, dan pendekatan non-antibiotik seperti vaksin dan terapi berbasis fag. Pendekatan holistik berbasis "*One Health*" juga ditekankan untuk mengendalikan resistensi melalui kerjasama antar sektor manusia, hewan, dan lingkungan.

a. Enzim Inaktivasi Antibiotik

Bakteri menghasilkan enzim seperti beta-laktamase yang dapat menghancurkan antibiotik beta-laktam, termasuk varian baru seperti karbapenemase. Enzim ini berperan penting dalam resistensi *Klebsiella pneumoniae* (Kidd *et al.*, 2017).

b. Modifikasi Target Antibiotik

Mutasi gen seperti *gyrA* dan *parC* mengubah target antibiotik seperti fluoroquinolon, mengurangi kemampuannya untuk mengikat dan menghentikan replikasi DNA bakteri (Kherroubi *et al.*, 2024).

c. Peningkatan Efusi Antibiotik

Pompa efusi, seperti sistem RND (*resistance-nodulation-division*), ditemukan pada *Pseudomonas aeruginosa*, berperan dalam membuang berbagai jenis antibiotik keluar dari sel (Lorusso *et al.*, 2022).

d. Perubahan Permeabilitas Membran

Modifikasi porin, seperti hilangnya OprD pada *Pseudomonas aeruginosa*, menghambat masuknya karbapenem ke dalam bakteri (Elfadadny *et al.*, 2024).

e. Transfer Gen Horizontal

Proses seperti konjugasi, transduksi, atau transformasi memungkinkan gen resistensi menyebar antarbakteri, bahkan lintas spesies (Michaelis & Grohmann, 2023).

9. Uji Sensitifitas

Uji sensitivitas dimulai pada tahun 1977 ketika Organisasi Kesehatan Dunia mengadakan pertemuan di Jenewa untuk membahas peningkatan resistensi antibiotik pada infeksi manusia dan hewan. Tes ini akan membantu tenaga medis, khususnya dokter, dalam menentukan antibiotik yang paling efektif untuk mengobati infeksi. Ada dua

pendekatan dasar untuk melakukan pengujian antimikroba difusi dan pengenceran. Metode untuk menguji kemanjuran antimikroba bervariasi tergantung pada susunan kimiawi dan organisasi struktural suatu zat (Nesvizhskiy *et al.*, 2016).

10. Uji Anti Bakteri

Uji antibakteri bertujuan untuk menilai kemampuan suatu bahan atau senyawa dalam menghambat atau membunuh bakteri patogen. Proses ini melibatkan berbagai teknik laboratorium, seperti metode difusi cakram untuk mengukur zona hambat, mikrodilusi untuk menentukan konsentrasi hambat minimum (MIC), dan metode agar untuk mendeteksi kemampuan bakteri membentuk koloni setelah paparan senyawa tertentu. Uji ini penting untuk menilai efektivitas senyawa alami, antibiotik, atau kombinasi terapi dalam mengatasi bakteri resisten (Sulistyarsi & Pribadi 2018).

a. Uji Pengenceran (Dilusi)

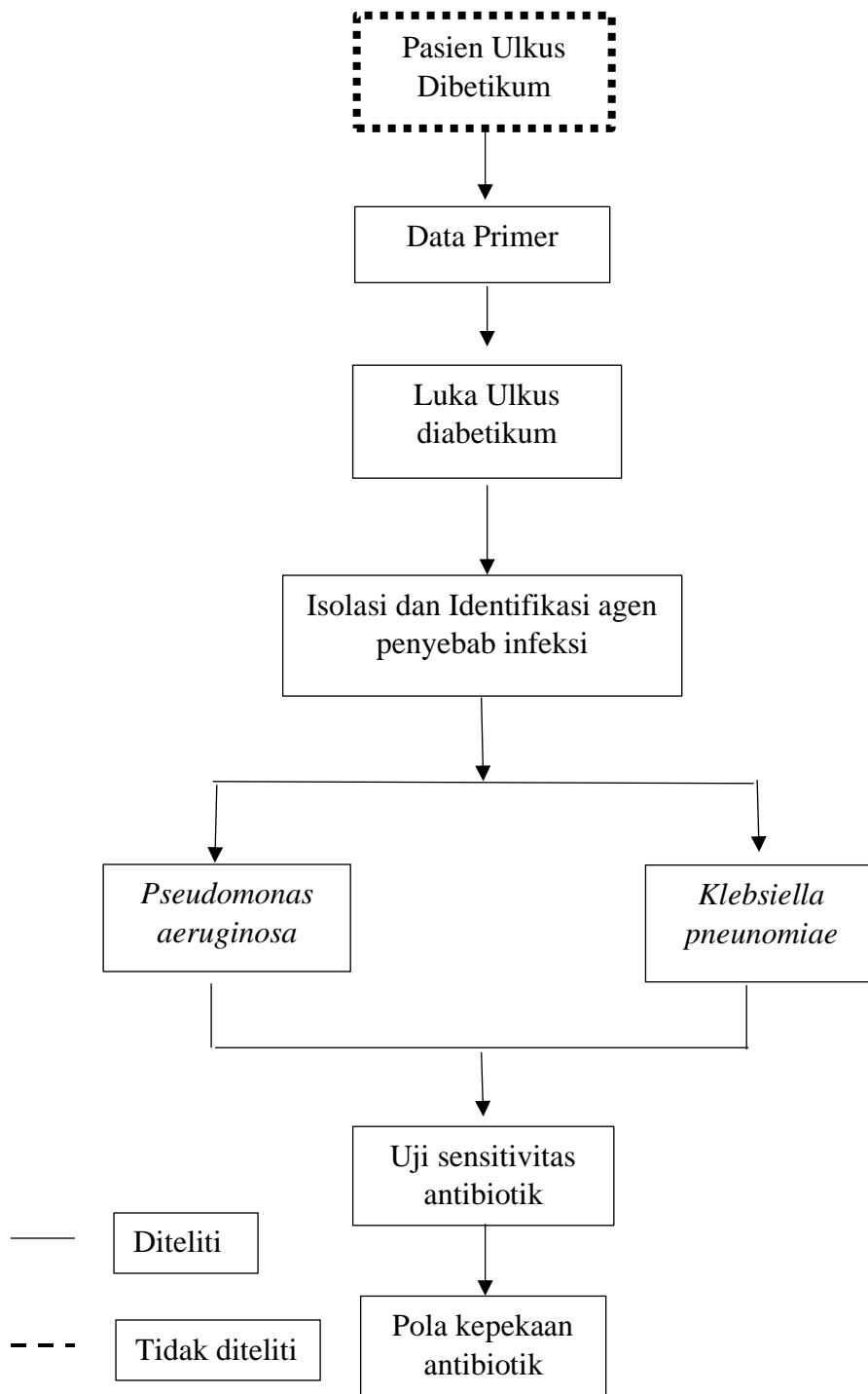
Metode pengenceran serial dalam media cair digunakan untuk menentukan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM/MIC) dan Konsentrasi Bakterisida Minimum (KBM/MBC). Proses ini dilakukan dengan menginokulasikan suspensi bakteri murni ke dalam media cair yang telah mengandung berbagai konsentrasi antibiotik. Konsentrasi terendah yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri ditetapkan sebagai nilai MIC, yang ditunjukkan dengan media tetap jernih.

Penentuan nilai MBC dilakukan dengan menumbuhkan bakteri pada media cair tanpa antibiotik, kemudian diinkubasi pada suhu 35–37 °C selama 18–24 jam. Media yang tetap jernih setelah inkubasi menandakan bahwa pertumbuhan bakteri benar-benar terhambat, dan konsentrasi tersebut ditetapkan sebagai MBC. Metode dilusi ini dianggap sebagai salah satu pendekatan paling akurat untuk menilai sensitivitas bakteri terhadap antibiotik (Sariadji *et al.*, 2018).

b. Uji Difusi Cakram

Pada metode difusi cakram, kertas cakram digunakan sebagai media untuk menyerap komponen antibakteri dari sampel uji. Setelah mikroorganisme diinokulasikan ke permukaan agar, kertas cakram yang telah mengandung antibiotik diletakkan di atas permukaan tersebut, lalu diinkubasi pada suhu 35 °C selama 18–24 jam. Efektivitas antibiotik dievaluasi dengan mengamati adanya zona hambat (zona jernih) di sekitar cakram. Semakin besar diameter zona jernih, semakin tinggi tingkat sensitivitas bakteri terhadap antibiotik yang diuji (Nurhayati *et al.*, 2020).

B. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 2.6 Kerangka Pikir