

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Landasan Teori**

##### **2.1.1. Rumah Sakit**

Rumah sakit adalah fasilitas pelayanan kesehatan yang menyediakan beragam layanan, mulai dari rawat inap, rawat jalan, hingga gawat darurat. Rumah sakit umum dirancang untuk menangani berbagai macam penyakit. Secara keseluruhan, tujuan rumah sakit adalah memenuhi kebutuhan dan harapan pasien agar masalah kesehatan mereka dapat ditangani secara efektif (Listiyono, 2015).

##### **2.1.2. Diabetes Mellitus (DM)**

*Diabetes Melitus* (DM) adalah suatu kondisi di mana tubuh mengalami gangguan metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat akibat resistensi insulin, yang mengakibatkan peningkatan kadar gula darah. DM dianggap sebagai penyakit serius karena dapat menyebabkan berbagai komplikasi kesehatan, seperti gagal ginjal, kerusakan saraf, dan luka yang lambat sembuh (Millah, 2021).

*Diabetes melitus* yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan saraf dan pembuluh darah. Pada tahun 2014, sekitar 9% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas didiagnosis menderita diabetes melitus. Secara global, penyakit ini menyebabkan sekitar 1,5 juta kematian, dan sayangnya, lebih dari 80% kematian ini terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (Khairunnisa, 2018).

*Diabetes melitus* (DM) memiliki beberapa jenis, termasuk tipe 1, tipe 2, diabetes gestasional, dan lainnya. Sebagian besar penderitanya, sekitar 90,95%, menderita diabetes tipe 2, yang dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti obesitas, pola makan yang sulit dicerna dan diserap, kadar lemak darah yang tinggi, dan kurangnya aktivitas fisik (Millah, 2021).

### **2.1.3. Luka Gangren/Ulkus Diabetikum**

Gangren diabetik adalah kondisi di mana luka di kaki membusuk akibat penyumbatan pembuluh darah di kaki, yang menyebabkan luka membesar. Gejala umumnya meliputi jaringan mati berwarna hitam dan bau busuk akibat infeksi bakteri (Millah, 2021).

### **2.1.4. Mikroba**

Istilah "mikroba" atau "mikroorganisme" merujuk pada organisme yang sangat kecil sehingga tidak dapat dilihat dengan mata telanjang. Mikroorganisme umumnya berukuran kurang dari 0,1 mm, sementara batas penglihatan manusia hanya 0,1 mm (Winarno & Winarno, 2017).

Mikroorganisme sering dianggap sebagai organisme kecil yang hanya menyebabkan infeksi, mencemari makanan, atau memicu penyakit serius seperti AIDS (Hidayat et al., 2018).

Pada akhir abad ke-20, para peneliti melakukan studi mendalam tentang struktur mikroskopis sel dan nukleusnya. Berdasarkan temuan ini, Hackel, seorang ahli zoologi Jerman, mengelompokkan mikroba

pada abad ke-9 menjadi dua kategori berdasarkan struktur selnya yaitu, *eukariota* dan *prokariota*.

*Eukariota* adalah sel dengan nukleus yang jelas dan terpisah dari sitoplasma oleh membran nukleus, sementara *prokariota* adalah sel yang nukleus dan sitoplasmanya tidak dapat dibedakan dengan jelas. (Winarno & Winarno, 2017).

#### **2.1.5. Bakteri**

Bakteri adalah organisme mikroskopis yang terdiri dari satu sel dan tidak memiliki membran inti. Mereka biasanya memiliki dinding sel tetapi tidak memiliki klorofil. Meskipun ukurannya kecil, bakteri memainkan peran penting dalam kehidupan sehari-hari. Beberapa jenis bakteri bermanfaat, terutama dalam industri makanan. Namun, beberapa bakteri berbahaya karena dapat merusak makanan dan menyebabkan penyakit pada manusia (Umarudin *et al.*, 2020).

#### **2.1.6. *Staphylococcus aureus***

Nama *Staphylococcus* berasal dari kata "*staphyle*" yang berarti sekelompok anggur, dan "*coccus*" yang berarti bulat. Bakteri ini merupakan bakteri Gram-positif dengan sel bulat berukuran sekitar 1  $\mu\text{m}$ . *Staphylococcus* bersifat patogen, tidak motil, dan mampu menghasilkan enzim katalase (Umarudin *et al.*, 2020).

#### 2.1.6.1. Klasifikasi

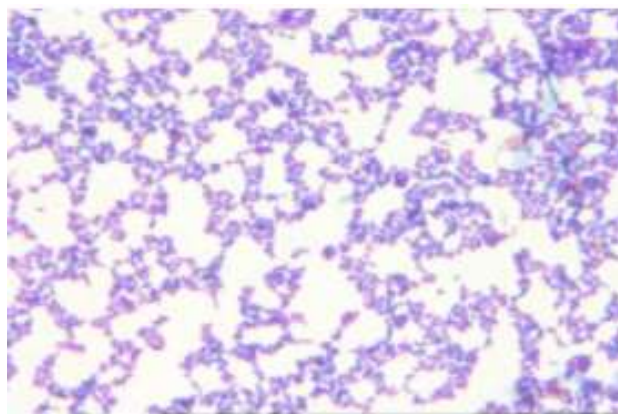
Berikut adalah klasifikasi dari bakteri *Staphylococcus aureus* (Umarudin *et al*, 2017):

Kingdom : *Bacteriaceae*  
Divisi : *Firmicutes*  
Kelas : *Bacili*  
Ordo : *Bacilliales*  
Famili : *Staphylococcaciae*  
Genus : *Staphylococcus*  
Spesies : *Staphylococcus aureus*

#### 2.1.6.2. Morfologi

*Staphylococcus aureus* adalah bakteri Gram-positif berbentuk bulat dengan ukuran antara 0,7 dan 1,2 mm, tumbuh dalam kelompok tidak beraturan menyerupai kelompok anggur. Bakteri ini bersifat anaerob fakultatif dan tidak memiliki kemampuan gerak. Suhu optimal untuk pertumbuhannya adalah 37°C, meskipun pada suhu 20–25°C, koloni yang dihasilkan tampak lebih jelas. Koloni-koloni ini berbentuk bulat, halus, sedikit menonjol, berkilau, dan warnanya bervariasi dari abu-abu hingga kuning keemasan.

*Staphylococcus aureus* bersifat invasif dan dapat menyebabkan hemolisis, menghasilkan enzim koagulase, mencairkan gelatin, dan membentuk pigmen keemasan. Lebih lanjut, bakteri ini mampu menghancurkan sel darah merah (hemolisis) dan memfermentasi manitol (Umarudin *et al.*, 2017).



**Gambar 1.** Morfologi *Staphylococcus aureus* (Tankeshwar, 2022)

#### **2.1.6.3. Patogenesis dan Gejala Klinis**

Patogenesis *Staphylococcus aureus* didorong oleh berbagai faktor virulensi, seperti toksin, enzim, dan pengubah respons imun, yang disekresikan ke lingkungan sekitarnya. Ekspresi faktor-faktor ini diatur oleh gen spesifik di dalam bakteri. Di antara faktor-faktor virulensi ini, toksin merupakan komponen terpenting karena membantu *S. aureus* menghindari penghancuran oleh sistem imun inang (Idrees *et al.*, 2021).

Infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan berbagai penyakit, termasuk *pneumonia*, *meningitis*, *endokarditis*, dan infeksi kulit. Infeksi ini dapat diobati dengan

berbagai antibiotik, seperti *Ampisilin*, *Penisilin*, *Tetrasiklin*, *Kloksasilin*, *Sefalosporin*, *Vankomisin*, dan *Metisilin* (Umarudin *et al.*, 2020).

#### **2.1.6.4. Identifikasi *Staphylococcus aureus***

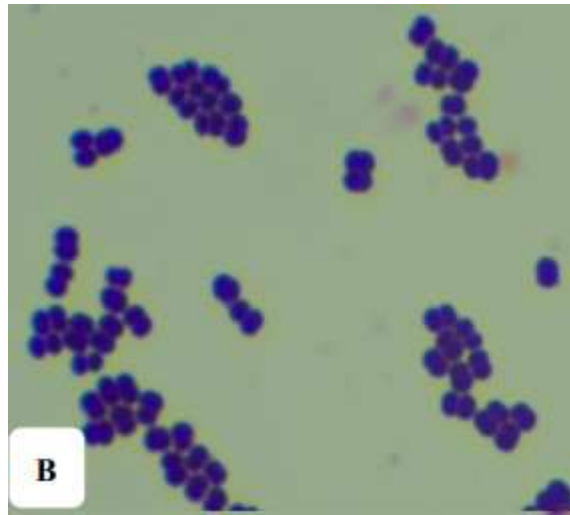
##### **a. Identifikasi *Staphylococcus aureus***

Isolasi *Staphylococcus aureus* dilakukan menggunakan media *Mannitol Salt Agar* (MSA). Prosedur ini melibatkan pengambilan 1-2 loop sampel dan menggoreskannya ke permukaan media. Media kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 hingga 48 jam. Hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya koloni berwarna kuning, yang menunjukkan bahwa bakteri tersebut mampu memfermentasi manitol menjadi asam, sehingga mengubah warna media dari merah menjadi kuning (Mazhar *et al.*, 2024).

##### **b. Pewarnaan Gram**

Pewarnaan Gram adalah teknik laboratorium yang digunakan untuk membedakan bakteri Gram positif dan Gram negatif. Dalam prosedur ini, bakteri Gram positif akan menyerap pewarna gentian violet dan tampak ungu, sementara bakteri Gram

negatif akan mewarnai diri mereka sendiri dengan karbol fuchsin, sehingga tampak merah muda (Bulele *et al.*, 2019)



**Gambar 2.** Pewarnaan gram *Staphylococcus aureus* (Abdilah, 2022)

c. Uji Koagulase

Identifikasi *Staphylococcus aureus* secara spesifik dapat dilakukan melalui uji koagulase, yang berfungsi membedakannya dari spesies *Staphylococcus* lainnya. Jika hasil uji menunjukkan positif, maka hal tersebut mengindikasikan adanya *Staphylococcus aureus*. Sebaliknya, spesies lain seperti *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus intermedius*, dan jenis *Staphylococcus* lainnya umumnya memberikan hasil negatif. Uji ini dilakukan untuk mendeteksi keberadaan enzim koagulase yang menempel pada dinding sel bakteri (Umarudin *et al.*, 2020).



**Gambar 3.** Uji Koagulase *Staphylococcus aureus* (Umarudin *et al.*, 2020)

d. Uji Katalase

Uji katalase dilakukan dengan menambahkan larutan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) 3% pada koloni bakteri yang telah ditempatkan di atas kaca objek. Setelah itu, campuran diaduk secara perlahan menggunakan ose. Reaksi positif ditandai dengan terbentuknya gelembung udara sebagai hasil dari proses reaksi kimia (Umarudin *et al.*, 2020).



**Gambar 4.** Uji Katalase *Staphylococcus aureus* (Umarudin *et al.*, 2020)

**2.1.7. *Escherichia coli***

*Escherichia coli* merupakan bakteri dari kelompok koliform yang secara alami hidup di dalam saluran pencernaan manusia dan hewan, sehingga sering disebut sebagai koliform fekal. Bakteri ini memiliki kemampuan untuk memfermentasi laktosa, menghasilkan asam dan gas,



baik pada suhu 37°C maupun  $44,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$  dalam waktu 48 jam. *E. coli* termasuk dalam famili *Enterobacteriaceae*, bersifat Gram negatif, berbentuk batang, dan tidak membentuk spora. Kehadirannya sebagai koliform fekal menjadi indikator adanya pencemaran yang berasal dari tinja (Muchlis *et al*, 2017).

*Escherichia coli* merupakan salah satu mikroorganisme yang paling sering ditemukan pada infeksi kaki diabetik, khususnya pada penderita ulkus diabetikum. Kehadirannya lebih sering dijumpai pada kasus dengan tingkat PEDIS yang lebih tinggi, yang mengindikasikan adanya keterkaitan antara *E. coli* dan tingkat keparahan luka. Kondisi ini biasanya dipicu oleh luka terbuka pada ekstremitas bawah serta adanya kontaminasi dari feses, yang dapat memperparah kondisi ulkus diabetik (Rinaldo & Farhanah, 2017).

#### 2.1.7.1. Klasifikasi

Berikut adalah klasifikasi dari bakteri *Escherichia coli* :

Divisi	:	<i>Protophyta</i>
Kelas	:	<i>Schizomycetes</i>
Bangsa	:	<i>Eubacteriales</i>
Keluarga	:	<i>Enterobacteriaceae</i>
Marga	:	<i>Eschercia</i>
Jenis	:	<i>Escherichia coli</i> (Umarudin <i>et al</i> , 2020).

### 2.1.7.2. Morfologi

*Escherichia coli* merupakan anggota famili *Enterobacteriaceae* dengan karakteristik Gram-negatif dan berbentuk batang kecil yang dikenal sebagai kokobasil. Bakteri ini memiliki flagela dan berukuran lebar sekitar 0,4–0,7  $\mu\text{m}$  serta panjang sekitar 1,4  $\mu\text{m}$ , dilapisi oleh kapsul atau lapisan lendir. Ukurannya mencapai panjang sekitar 2  $\mu\text{m}$  dengan diameter sekitar 0,7  $\mu\text{m}$  dan lebar antara 0,4 hingga 0,7  $\mu\text{m}$ . *E. coli* bersifat anaerob fakultatif. Koloni yang terbentuk berbentuk bulat, cembung, berpermukaan halus, serta memiliki tepi yang jelas (Umarudin *et al*, 2020).



**Gambar 5.** Morfologi *Escherichia coli* (Umarudin *et al*, 2020).

### 2.1.7.3. Patogenesis dan Gejala Klinis

*Escherichia coli* merupakan penyebab diare yang paling umum ditemukan di dunia. *Escherichia coli* diklasifikasikan berdasarkan sifat virulensinya, dan tiap grup menyebabkan menyebabkan penyakit melalui mekanisme yang berbeda.

Berdasarkan sifat virulensinya, dapat dibedakan sebagai berikut :

1. *E. coli* enteropatogenik (EPEC)

EPEC adalah penyebab utama diare pada bayi, khususnya di negara-negara berkembang. Infeksi oleh EPEC biasanya menimbulkan diare cair yang dapat sembuh tanpa pengobatan, namun dalam beberapa kasus dapat berkembang menjadi kondisi yang berkepanjangan.

2. *E. coli* enterotoksigenik (ETEC)

ETEC dikenal sebagai penyebab utama diare yang sering dialami oleh para pelancong (diare pelancong) dan juga berkontribusi signifikan pada kasus diare pada bayi di negara berkembang. Bakteri ini memproduksi dua jenis toksin, yaitu eksotoksin yang mudah rusak oleh panas (LT) dan enterotoksin yang tahan panas (ST).

3. *E. coli* penghasil toksin Shiga (STEC)

STEC dinamakan berdasarkan toksin sitotoksik yang dihasilkannya. Infeksi bakteri ini dapat menyebabkan kolitis hemoragik yang ditandai oleh diare berdarah, serta sindrom uremik hemolitik, kondisi serius yang dapat mengakibatkan gagal ginjal akut, anemia hemolitik mikروangiopati, dan penurunan jumlah trombosit.

#### 4. *E. coli* enteroinvasif (EIEC)

EIEC menyebabkan penyakit yang gejalanya mirip dengan shigellosis. Infeksi oleh EIEC biasanya ditemukan pada anak-anak di negara berkembang serta wisatawan yang mengunjungi daerah tersebut. Bakteri ini menyerang sel epitel pada lapisan mukosa usus, memicu timbulnya penyakit.

#### 5. *E. coli* enteroagregatif (EAEC)

EAEC dapat mengakibatkan diare baik yang bersifat akut maupun kronis dan berlangsung lebih dari dua minggu di negara berkembang. Di negara maju, EAEC dikenal sebagai penyebab infeksi yang ditularkan melalui makanan. Bakteri ini menghasilkan toksin yang serupa dengan ST dan juga hemolisin (Umarudin *et al*, 2020).

### 2.1.7.4. Identifikasi *Escherichia coli*

#### 1. Isolasi *Escherichia coli*

Media *MacConkey Agar* (MCA) disiapkan sebagai media selektif dan diferensial yang digunakan untuk pertumbuhan bakteri Gram negatif. Setelah media siap, sampel bakteri diinokulasikan dengan cara menggoreskan menggunakan jarum inokulasi steril pada permukaan media MCA. Media kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 18 jam untuk mendukung pertumbuhan koloni bakteri. Setelah inkubasi, koloni *Escherichia*

*coli* O157 yang tidak dapat memfermentasi sorbitol akan muncul sebagai koloni berwarna bening atau transparan, berbeda dengan koloni bakteri lain yang mampu memfermentasi sorbitol dan menghasilkan warna merah muda pada media. Perbedaan warna koloni ini digunakan sebagai indikator untuk mengidentifikasi secara spesifik keberadaan *E. coli* O157 (Suardana et al., 2016).



**Gambar 6.** *Escherichia coli* pada media MCA (Umarudin et al, 2020).

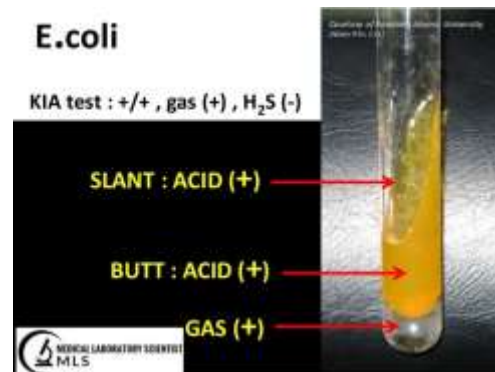
## 2. Uji Biokimia

### a. Uji *Kligler's Iron Agar* (KIA)

*Kligler's Iron Agar* (KIA) merupakan media padat yang digunakan untuk mendeteksi bakteri Gram-negatif berdasarkan kemampuannya memfermentasi dekstrosa dan laktosa serta menghasilkan gas hidrogen sulfida ( $H_2S$ ) (Usman, 2015).

Pada uji KIA terhadap *Escherichia coli*, media menunjukkan warna kuning pada bagian lereng dan dasar, menandakan bakteri tersebut dapat memfermentasi glukosa,

serta diikuti dengan produksi gas sebagai hasil dari aktivitas metaboliknya (Apriani *et al*, 2023).



**Gambar 7.** E. coli pada Media KIA (Apriani *et al*, 2023)

b. Uji *Lysine Iron Agar* (LIA)

Uji ini dilakukan untuk mengidentifikasi bakteri enterik dengan mengamati kemampuan mereka dalam melakukan dekarboksilasi dan memproduksi hidrogen sulfida. Media *Lysine Iron Agar* (LIA) dan *Kligler's Iron Agar* (KIA) digunakan sebagai alat untuk membedakan berbagai jenis bakteri dalam keluarga *Enterobacteriaceae* (Umarudin *et al.*, 2020).



**Gambar 8.** E. coli Media LIA (Sulistiani & Hafiludin, 2022)

c. Uji *Sulfide Indol Motility* (SIM)

Media SIM digunakan untuk mendeteksi adanya sulfida dan indol sekaligus menilai kemampuan isolat bakteri dalam menguraikan triptofan. Media ini juga berfungsi untuk menguji motilitas, yaitu kemampuan bakteri bergerak (Effendi, 2020).

Hasil positif pada uji indol terlihat dari perubahan warna merah pada media setelah ditambahkan indikator Ehrlich atau Fehling, serta munculnya kabut di sekitar area tusukan. Selain itu, keberadaan gas  $H_2S$  ditandai dengan terbentuknya endapan hitam pada media (Mahon et al., 2015).

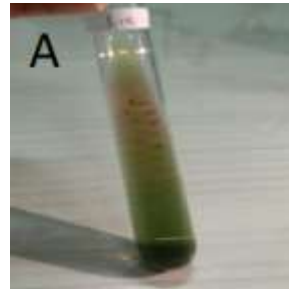


**Gambar 9.** *E. coli* pada Media SIM (Effendi, 2020)

d. Uji *Simmons Citrat Agar* (Sitrat)

Uji sitrat bertujuan untuk menilai kemampuan bakteri dalam menggunakan natrium sitrat sebagai sumber karbon utama. Di dalam media ini, garam amonium berfungsi sebagai satu-satunya sumber nitrogen saat sitrat tersedia. Bakteri yang dapat mengabsorpsi sitrat akan memanfaatkan garam amonium dan memproduksi amonia, yang mengurangi

keasaman dan menaikkan pH media, sehingga warna media berubah menjadi biru seiring dengan kenaikan pH (Mahon et al., 2015).



**Gambar 10.** *E. coli* pada Media Citrat (Kartikasari et al., 2019)

#### **2.1.8. Definisi Uji Sensitivitas**

Pengujian sensitivitas mikroba adalah metode yang dipakai untuk menemukan dan mengidentifikasi sumber alami yang berpotensi sebagai agen antimikroba, dengan kemampuan menghambat atau membunuh bakteri walaupun pada konsentrasi rendah (Ramadhani & Roslina, 2020).

Uji kerentanan antibiotik merupakan metode untuk menilai respons bakteri terhadap berbagai jenis antibiotik. Tujuan uji ini adalah menentukan efektivitas antibiotik dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Hasil pengujian diperoleh dengan mengukur diameter zona hambat di sekitar antibiotik; semakin besar zona hambat, semakin tinggi kemampuan antibiotik dalam menekan pertumbuhan bakteri. Oleh sebab itu, diperlukan standar khusus guna mengklasifikasikan bakteri sebagai resisten atau sensitif terhadap antibiotik yang diuji (Kurniawan et al., 2023).



### 2.1.9. Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah senyawa kimia yang dihasilkan oleh jamur atau bakteri, berfungsi untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme penyebab penyakit dengan tingkat toksisitas yang rendah bagi manusia. Namun, penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat menyebabkan dampak negatif, seperti munculnya resistensi mikroba terhadap berbagai antibiotik, peningkatan risiko efek samping, serta dalam kasus yang parah, kematian (Pratiwi, 2017).

Mekanisme kerja antibiotic dapat dikelompokkan menjadi 3 kategori, yaitu : (Anggita *et al.*, 2022)

#### 1. Antibiotik yang Menargetkan Dinding Sel Bakteri

Dinding sel bakteri merupakan salah satu sasaran utama agen antimikroba. Struktur ini tersusun atas peptidoglikan, yaitu polimer berulang yang terdiri dari dua jenis gula, yaitu *N-asetilglukosamin* dan asam *N-asetilmuramat*. Kekuatan dinding sel ditunjang oleh rantai peptida samping yang membentuk ikatan silang antar unit peptidoglikan, memberikan stabilitas tambahan. Walaupun susunan dasar peptidoglikan pada bakteri Gram positif dan Gram negatif serupa, yakni berupa rangkaian disakarida dan peptida yang saling terhubung melalui ikatan glikosidik membentuk struktur seperti jala, perbedaan utama terletak pada ketebalannya. Bakteri Gram positif memiliki lapisan peptidoglikan yang jauh lebih tebal dibandingkan dengan bakteri Gram negatif.

Pada bakteri Gram-negatif, lapisan peptidoglikan sangat tipis, terdiri dari satu hingga beberapa lapisan dengan ketebalan hanya beberapa nanometer. Sebaliknya, bakteri Gram-positif memiliki lapisan peptidoglikan yang jauh lebih tebal, berkisar antara 30 hingga 100 nanometer, dan terbentuk dari banyak lapisan. Ikatan silang antar rantai peptida dalam struktur peptidoglikan dibentuk dengan bantuan enzim yang dikenal sebagai *Penicillin-Binding Protein* (PBP). Enzim ini mengenali pasangan asam amino *D-alanil-D-alanin* pada ujung rantai peptida dan memfasilitasi penggabungan langsung antara rantai tersebut. Selain itu, pengikatan juga dapat terjadi secara tidak langsung melalui pembentukan jembatan peptida yang tersusun atas residu glisin. Variasi jumlah dan tipe PBP dapat ditemukan antar spesies bakteri, meskipun bakteri dari spesies yang sama umumnya menunjukkan pola PBP yang mirip. Beberapa kelas antibiotik yang bekerja dengan menargetkan dinding sel bakteri antara lain adalah golongan  $\beta$ -laktam, *glikopeptida*, *daptomisin*, dan *kolistin*.

## **2. Antibiotik yang Menghalangi Sintesis Protein**

Untuk berkembang biak, bakteri memerlukan energi yang mereka peroleh melalui proses sintesis protein. Tahapan ini mencakup beberapa langkah penting. Pertama-tama, bakteri memerlukan komponen esensial seperti RNA, asam amino, dan nukleosida trifosfat yang berenergi tinggi. Setelah tersedia,

informasi genetik dalam DNA akan ditranskripsi menjadi RNA oleh enzim tertentu, kemudian RNA tersebut diterjemahkan menjadi protein.

Agar bakteri dapat tumbuh dan membentuk koloni baru, mereka harus secara aktif memanfaatkan sumber daya di lingkungannya. Proses sintesis protein berlangsung terus-menerus melalui dua tahapan utama: transkripsi DNA menjadi mRNA dan translasi mRNA menjadi protein. Kedua proses ini sangat penting bagi kelangsungan hidup dan reproduksi sel bakteri, sehingga menjadi target utama kerja antibiotik. Beberapa jenis antibiotik yang menghambat sintesis protein meliputi golongan *Aminoglikosida*, *Makrolide*, *Tetrasiklin*, *Glisilsiklin*, *Kloframfenikol*, dan *Lincosamid*.

### **3. Antibiotik yang Menargetkan DNA atau Replikasi DNA**

Bakteri berkembang biak untuk meningkatkan peluang bertahan hidup terhadap respons sistem imun tubuh inang, yang terus berupaya menyingkirkan patogen tersebut. Mekanisme reproduksi utama bakteri adalah pembelahan biner, proses mirip mitosis di mana satu sel membelah menjadi dua sel anak yang identik. Untuk menjalankan proses ini, bakteri harus mensintesis sejumlah biomolekul penting guna membentuk sel baru.

Salah satu senyawa penting dalam proses ini adalah *tetrahidrofolat* (THF), yang berfungsi sebagai kofaktor dalam

berbagai reaksi biokimia, khususnya dalam biosintesis nukleotida. Sintesis THF dalam sel bakteri dimulai oleh kerja enzim dihidropteroat sintase, yang menggabungkan dihidropterin pirofosfat dengan *para-aminobenzoat* (PABA) untuk menghasilkan dihidropteroat. Senyawa ini kemudian dikonversi menjadi dihidrofolat dan selanjutnya direduksi menjadi THF oleh enzim dihidrofolat reduktase.

Berbeda dengan manusia yang memperoleh folat prekursor THF melalui makanan, bakteri tidak mampu mengambil folat dari lingkungannya sehingga harus mensintesisnya secara mandiri. Inilah mengapa jalur sintesis THF menjadi titik lemah yang potensial untuk diserang oleh agen antimikroba.

Meskipun sistem kekebalan tubuh berperan penting dalam melawan infeksi bakteri, kemampuan bakteri untuk bereplikasi dengan cepat memberi mereka keunggulan untuk berkembang sebelum sistem imun sepenuhnya bereaksi. Oleh karena itu, berbagai antibiotik dikembangkan untuk mengganggu proses replikasi bakteri. Contohnya termasuk kelompok *Rifamisin*, *Sulfa*, *Kuinolon*, dan *Metronidazol*.

## **2.1.10. Mekanisme Resistensi Antibiotik**

### **2.1.10.1. Definisi**

Resistensi antibiotik merujuk pada kemampuan mikroba untuk bertahan dari pengaruh antibiotik yang sebelumnya efektif

dalam menghentikan atau membunuhnya. Proses resistensi ini dapat muncul melalui berbagai cara yang berbeda, bergantung pada jenis bakteri dan tipe antibiotik yang digunakan.

Mekanisme resistensi antibiotik meliputi berbagai cara yang diterapkan oleh bakteri untuk bertahan hidup di lingkungan yang terpapar antibiotik. Contohnya adalah perubahan pada protein pengikat penisilin (PBP) pada *Staphylococcus aureus*, yang mengakibatkan bakteri tersebut menjadi resisten terhadap antibiotik dari kelompok *beta-laktam* (Kurnianto & Syahbanu, 2023). Penggunaan antibiotik yang benar sangat diperlukan untuk memperlambat perkembangan resistensi ini.

#### **2.1.10.2. Klasifikasi Mekanisme Resistensi**

##### **a. Mutasi Genetik**

Bakteri dapat mengalami mutasi pada gen target antibiotik, yang mengakibatkan perubahan struktur target sehingga antibiotik tidak dapat berikatan dengan efektif. Contohnya, mutasi pada *Penicillin-Binding Proteins* (PBPs) dapat mengurangi afinitas antibiotik beta-laktam seperti penisilin (Reygaert, 2018).

##### **b. Modifikasi Enzimatik**

Bakteri dapat menghasilkan enzim yang dapat menginaktivasi antibiotik. Sebagai contoh, enzim beta-laktamase dapat memecahkan struktur kimia antibiotik beta-laktam, menjadikannya tidak efektif. Selain itu, proses seperti fosforilasi

dan asetilasi, yang sering terjadi pada golongan aminoglikosida, juga dapat mengubah molekul antibiotik (Anggita et al., 2022)

c. Pengurangan Penetrasi Antibiotik

Beberapa bakteri mencegah antibiotik masuk ke dalam sel dengan mengubah permeabilitas membran luar atau mengurangi jumlah porin, yaitu saluran yang memungkinkan molekul masuk ke dalam sel. Mutasi yang terjadi pada gen OprD pada *Pseudomonas aeruginosa* menghambat penerimaan imipenem (Tille, 2017).

d. Efflux Pump

Mekanisme ini melibatkan pengeluaran aktif antibiotik dari sel bakteri sebelum obat tersebut mencapai targetnya. Bakteri menggunakan pompa efflux untuk memompa keluar senyawa berbahaya, termasuk antibiotik, sehingga konsentrasi obat di dalam sel tetap rendah dan tidak efektif (Pratiwi, 2017).

e. Horizontal Gene Transfer (HGT)

HGT memungkinkan bakteri untuk mendapatkan gen resistensi dari bakteri lain di lingkungan mereka. Proses ini termasuk transformasi (pengambilan DNA dari lingkungan), transduksi (transfer gen melalui virus bakteriofag), dan konjugasi (transfer gen melalui kontak langsung antar bakteri) (Sultan & Salman, 2023).

### 2.1.10.3. Faktor Penyebab Resistensi

#### a. Penggunaan Antibiotik yang Tidak Tepat

Penggunaan antibiotik yang tidak tepat terjadi ketika antibiotik memang dibutuhkan, tetapi cara penggunaannya tidak sesuai. Contohnya, seseorang mungkin menghentikan konsumsi antibiotik ketika merasa sudah sembuh, meskipun belum menyelesaikan dosis yang dianjurkan oleh dokter. Kasus lain termasuk membeli antibiotik tanpa resep (*over the counter*/OTC), mengonsumsi dosis yang tidak sesuai, menyimpan antibiotik untuk digunakan di lain waktu saat sakit, atau menggunakan resep milik orang lain tanpa berkonsultasi terlebih dahulu dengan tenaga medis (Pratiwi, 2017).

#### b. Penggunaan Antibiotik yang Berlebihan

Penggunaan antibiotik yang tidak tepat, secara berlebihan, atau dalam jangka waktu yang terlalu lama dapat menyebabkan mikroorganisme menjadi resisten terhadap antibiotik tertentu (Vita, dkk, 2021). Dalam peternakan, antibiotik sering digunakan untuk mencegah penyakit dan meningkatkan pertumbuhan hewan, yang dapat menyebabkan penyebaran bakteri resisten ke manusia (Pratiwi, 2017).

#### c. Mutasi Genetik Bakteri

Perubahan genetik pada kromosom DNA bakteri, atau masuknya materi genetik baru yang spesifik, dapat mengganggu

efektivitas kerja antibiotik. Resistensi antibiotik yang diperoleh ini bisa bersifat relatif maupun mutlak. Contoh resistensi yang terjadi, antara lain *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap ceftazidime, *Haemophilus influenzae* yang resisten terhadap Imipenem dan Ampisilin, serta *Pseudomonas aeruginosa* yang juga kebal terhadap Ciprofloxacin (Pratiwi, 2017).

#### d. Penularan Gen Resistensi

Penelitian yang dilakukan oleh Joosten et al. (2020) terhadap 102 juta rumah tangga di negara-negara Eropa yang memelihara kucing menunjukkan bahwa pemahaman mereka tentang faktor risiko penularan resistensi antibiotik antara hewan dan manusia masih terbatas.

Jika hewan peliharaan mengalami resistensi antibiotik, hal ini dapat berdampak pada pemiliknya, karena kedekatan antara hewan dan pemilik memungkinkan terjadinya kontaminasi silang dari bakteri hewan ke manusia. Akibatnya, jika pemilik hewan terinfeksi bakteri tersebut, pengobatan menjadi lebih sulit karena resistensi yang sudah terbentuk (Anggita & Ningtyas, 2022)

#### e. Kurangnya Edukasi dan Pengawasan

Pendidikan tentang penggunaan antimikroba yang tepat serta pencegahan infeksi merupakan hal yang sangat penting. Untuk



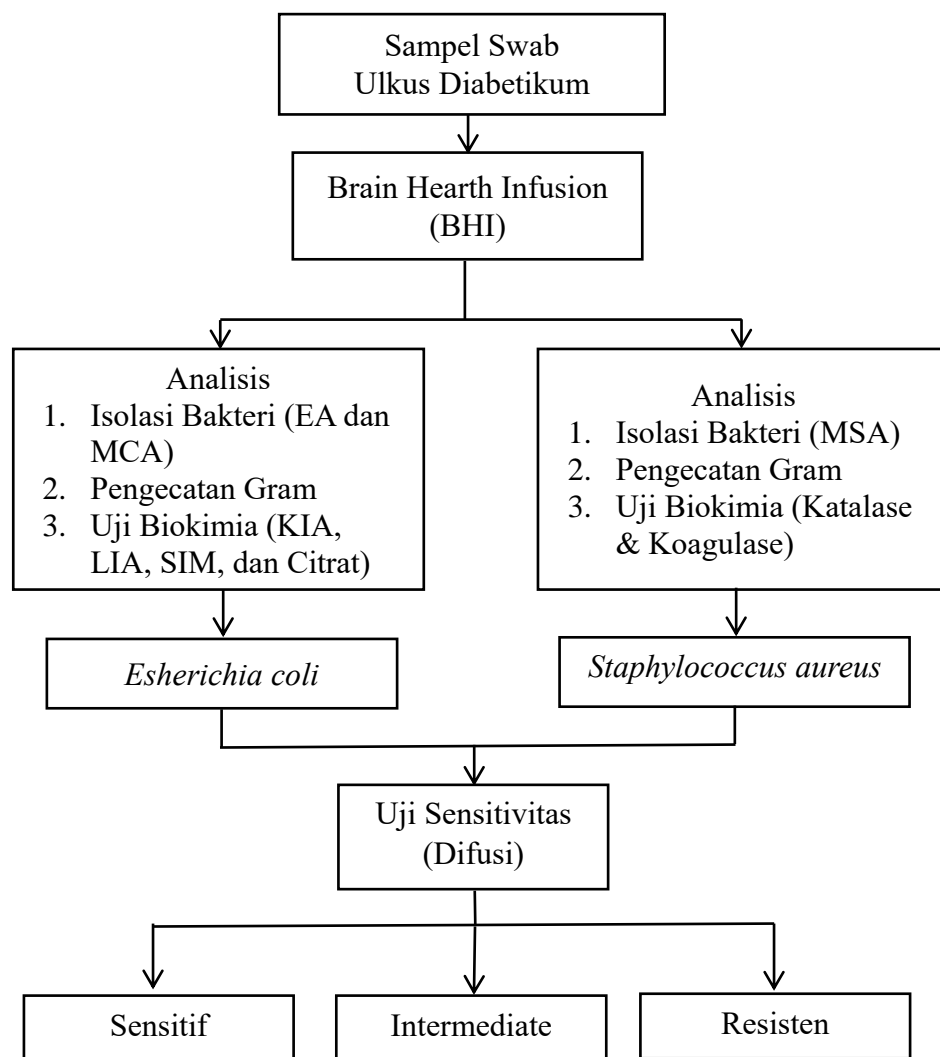
mencegah dampak negatif dari penggunaan antibiotik sebagai antimikroba, dibutuhkan penyuluhan atau informasi yang akurat mengenai cara penggunaan antibiotik yang benar. Tujuannya adalah meningkatkan pengetahuan dan pemahaman masyarakat agar mereka dapat menggunakan antibiotik secara bijak, sehingga kesalahan dalam penggunaannya dapat diminimalkan atau dihindari (Pratiwi, 2017).

#### **2.1.10.4. Dampak Resistensi Antibiotik**

Infeksi yang disebabkan oleh bakteri resisten terhadap antibiotik dapat mengancam keselamatan pasien karena infeksi tersebut sulit untuk diatasi dan berdampak pada meningkatnya biaya perawatan kesehatan. Pengeluaran untuk layanan kesehatan menjadi lebih besar akibat durasi sakit yang lebih panjang dan waktu rawat inap di rumah sakit yang lebih lama.

Dengan semakin banyaknya mikroorganisme yang kebal, opsi terapi menjadi semakin sedikit, terutama bagi penderita dengan infeksi berat atau sensitivitas terhadap antibiotik tertentu (Desrini, 2015).

## 2.2. Kerangka Berpikir



**Bagan 1. Kerangka Berpikir**