

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. *Klebsiella pneumoniae*

a. Taksonomi dan Morfologi

Kingdom	: Bacteria
Phylum	: Proteobacteria
Class	: Gammaproteobacteria
Order	: Enterobacterales
Family	: Enterobacteriaceae
Genus	: <i>Klebsiella</i>
Species	: <i>Klebsiella pneumoniae</i>

(Podschun dan Ullmann, 1998 dalam Hu dkk., 2020)

Genus *Klebsiella* mencakup berbagai spesies. Bakteri *Klebsiella pneumoniae* merupakan spesies yang paling sering ditemukan dalam kasus infeksi pada manusia (Podschun dan Ullmann, 1998 dalam Hu dkk., 2020).

Bakteri *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri berbentuk basil pendek dengan panjang sekitar 1–2 μm dan lebar 0,5–0,8 μm . Bakteri ini tergolong bakteri non-motil dan memiliki kapsul tebal yang memberikan tampilan halus pada permukaan koloni di media kultur. Kapsul tebal pada bakteri *Klebsiella pneumoniae*

bertanggung jawab untuk melindungi diri dari fagositosis (Broberg dkk., 2014 dalam Estell dkk., 2016).

Dalam media agar, bakteri *Klebsiella pneumoniae* menunjukkan ciri mukoid. Hal tersebut ditentukan oleh lapisan kapsul polisakarida yang melekat pada membran luar bakteri dan kemampuan bakteri untuk memfermentasi laktosa. Bakteri *Klebsiella pneumoniae* termasuk dalam keluarga Enterobacteriaceae (Magill dkk., 2014 dalam Woods dkk., 2022).



Gambar 1. Bakteri *Klebsiella pneumoniae* dalam Media MCA

Sumber: (Batra, 2018).

b. Patogenesis dan Patologi

Patogenesis *Klebsiella pneumoniae* dimulai dengan kolonisasi pada permukaan mukosa saluran pernapasan atau saluran pencernaan. Bakteri *Klebsiella pneumoniae* menggunakan faktor virulensinya berupa kapsul tebal polisakarida. Selain itu, bakteri ini juga memproduksi adhesin yang mendukung bakteri

menempel pada epitel inang, yang memungkinkan bakteri masuk ke dalam jaringan (Paczosa dan Meccas, 2016).

Kapsul polisakarida memainkan peran penting dalam virulensi oleh *Klebsiella pneumoniae*. Kapsul ini berfungsi untuk menghindari sistem kekebalan tubuh selama infeksi, dengan memberikan perlindungan pada bakteri dari proses pelabelan oleh sel kekebalan tubuh dan kematian serum (Domenico dkk., 1994 dalam Ikeda dkk., 2018).

Kapsul polisakarida diproduksi oleh lokus yang bertanggung jawab untuk sintesis dalam sel bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan berperan sebagai struktur yang berada di permukaan luar sel bakteri. Kapsul polisakarida berhubungan dengan membran luar. Kapsul ini tersusun dari unit berulang yang terdiri dari empat sampai enam jenis gula, serta asam uronat (Palusiak, 2022). Analisis serologis telah mengidentifikasi 77 kapsul yang berbeda (Ørskov dan Ørskov, 1984 dalam Martin dan Bachman, 2018).

Infeksi yang disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae* menyebabkan respons inflamasi. Reaksi ini dapat mengakibatkan kerusakan pada jaringan lokal dan sistemik. Pada kasus pneumonia akibat *Klebsiella pneumoniae*, infeksi sering menyebabkan terbentuknya abses di paru-paru, nekrosis jaringan, serta produksi sputum yang kental dan berdarah (dikenal sebagai “currant jelly

sputum”). Hal ini terjadi karena pelepasan enzim proteolitik yang merusak matriks ekstraseluler di jaringan paru (Ashurst dan Dawson, 2023).

c. Temuan Klinis

Bakteri *Klebsiella pneumoniae* adalah salah satu mikroorganisme yang dapat menyebabkan pneumonia (Podschun dan Ullmann, 1998 dalam Hu dkk., 2020). Organisme ini juga dapat menyebabkan infeksi di saluran kemih (ISK). Pasien yang menggunakan kateter untuk waktu yang lama berisiko terinfeksi *Klebsiella pneumonia* dengan gejala seperti rasa sakit saat berkemih, adanya darah dalam urine (uremia) dan rasa sakit di area perut bagian bawah. Infeksi yang lebih serius dapat menyebabkan reaksi inflamasi sistemik (SIRS) dan kegagalan pada organ-organ tubuh. Infeksi sistemik oleh bakteri *Klebsiella pneumoniae* dapat berupa bakteremia dan sepsis, terutama pada individu dengan daya tahan tubuh yang lemah (Shon dkk., 2013 dalam Struve dkk., 2015).

2. Media *Mueller Hinton Agar*

Media *Mueller Hinton Agar* dikenal sebagai media baku yang dipakai dalam pengujian kepekaan terhadap antibiotik. Media ini dipilih karena mampu memberikan hasil yang stabil dalam pengujian sensitivitas bakteri terhadap antibiotik (Murray dan Zeiting, 1983 dalam Uwizeyimana dkk., 2020).

Selain itu, media MHA memiliki pH yang sesuai (7,3) untuk mendukung pertumbuhan beberapa bakteri patogen. Media ini tidak mengandung zat penghambat yang mempengaruhi aktivitas antibiotik. Komposisi media MHA sesuai untuk difusi antibiotik (Aruan dan Andrareas, 2024). Bahan yang terkandung dalam media *Muller Hinton Agar* meliputi agar 17,0 g/L, pati 1,5 g/L, asam kasamino 17,5 g/L dan ekstrak tulang sapi 300,0 g/L (Cappucino dan Sherman, 2014).

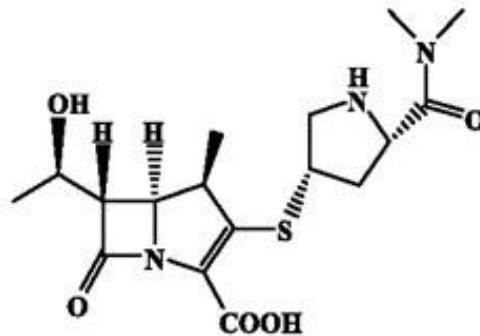
3. Antibiotik

Antibiotik adalah zat atau bahan kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme yang menghalangi pertumbuhan mikroba lain. Antibiotik adalah senyawa yang diproduksi secara alami oleh organisme tertentu dalam jumlah yang sangat terbatas. Antibiotik mampu menghancurkan atau menghalangi pertumbuhan mikroba lainnya (Pelzcar, 1988).

Zat-zat antibiotik dapat dikategorikan menjadi dua jenis berdasarkan cara kerja mereka terhadap bakteri. Obat bakterostatik adalah jenis obat yang, dalam dosis yang aman bagi tubuh, hanya menghambat pertumbuhan bakteri, contohnya: kloramfenikol, sulfonamida, tetrasiklin dan lain-lain. Obat bakterisidal termasuk obat yang mampu membunuh bakteri karena aksinya yang cepat, seperti: penisilin, sefalosporin, aminoglikosida, fusidin, asam nalidiksat dan lain-lain. Obat bakterisidal dianggap lebih efektif daripada dengan obat bakterostatik (Gupte, 1990).

a. Meropenem

Meropenem adalah antibiotik yang memiliki spektrum luas dan termasuk dalam kelas karbapenem, sering digunakan untuk mengobati infeksi serius yang disebabkan oleh bakteri. Obat ini bekerja dengan menghambat pembentukan dinding sel bakteri, yang menyebabkan kematian bakteri (Papp-Wallace dkk., 2011 dalam He dkk., 2022).



Gambar 2. Struktur Meropenem

Sumber: Tomasello dkk. (2015).

Gambar di atas merupakan struktur meropenem. Rumus molekul meropenem adalah $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ dengan berat molekul meropenem 383,4625 g/mol. Meropenem adalah bubuk kristal putih yang sulit larut dalam air. Meropenem memiliki cincin beta-laktam, yang membuatnya rentan terhadap degradasi hidrolitik dan formulasinya berbentuk bubuk yang digunakan dalam suntikan (Tomasello dkk., 2015).

Proses aksinya melibatkan penghambatan pembentukan dinding sel bakteri dengan mengikat protein yang mengandung

penisilin (penicillin-binding proteins/PBPs), yang sangat penting dalam transpeptidasi selama pembentukan dinding sel bakteri. Dengan demikian, meropenem mengakibatkan lisis dan kematian bakteri. Antibiotik ini tahan terhadap sebagian besar beta-laktamase, termasuk *extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) dan beberapa jenis karbapenemase. (Zhanel dkk. 2007 dalam Tang dkk., 2024).

b. Uji Sensitivitas Antibiotik

Uji sensitivitas antibiotik adalah pemeriksaan kepekaan bakteri terhadap obat-obatan antibiotika. Metode pengujian tergantung pada jenis bakteri yang diteliti, obat yang diterapkan dan media yang dipilih (Soemarno, 1987).

Uji sensitivitas atau kepekaan antibiotik bertujuan untuk mengevaluasi sensitivitas antibiotik dalam menghentikan perkembangan bakteri penyebab infeksi. Uji sensitivitas antibiotik sangat penting untuk mengidentifikasi antibiotik yang paling sensitif untuk digunakan dalam pengobatan klinis (Jorgensen dan Ferraro, 2009 dalam Kassim dkk., 2016).

c. Metode Uji Sensitivitas Antibiotik

1) Metode Dilusi

Metode dilusi adalah metode yang dapat digunakan untuk mengukur KHM (Kadar Hambat Minimum) dan KBM (Konsentrasi Bunuh Minimum). Dalam metode dilusi,

digunakan antibiotik dengan konsentrasi yang berkurang secara bertahap, baik di media cair maupun padat. Selanjutnya, media tersebut diinokulasi dengan bakteri yang diuji dan diinkubasi. Setelah itu, antibiotik dilarutkan pada tingkat yang cukup untuk menghambat dan membunuh bakteri. Uji ini bisa memerlukan waktu dan penggunaannya bisa terbatas. Metode dilusi berfungsi untuk mengetahui aktivitas antimikroba dalam ukuran kuantitatif. Terdapat dua jenis metode dilusi, yaitu dilusi cair dan padat. Dilusi cair terbagi menjadi makrodilusi dan mikrodilusi, yang prinsip kerjanya sama tetapi berbeda dalam volumenya (Brooks dkk., 2005).

a) Metode Dilusi padat

Pada metode dilusi padat, antibiotik yang sesuai dengan konsentrasi pengenceran akan ditambahkan ke dalam agar, sehingga memerlukan penanaman agar yang sesuai dengan jumlah pengenceran, dan satu penanaman agar untuk kontrol tanpa penambahan antibiotik. Konsentrasi terendah dari antibiotik yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri dikenal sebagai konsentrasi hambat minimum (Soleha, 2015).

Metode dilusi ini memiliki kelebihan efektivitas dalam penggunaan media, potensi untuk meningkatkan identifikasi akhir KHM dan meningkatkan jumlah

antibiotik yang dapat digunakan. Kelemahan metode dilusi ini berupa kesulitan dalam menjaga suhu agar dan bakteri, titik akhir tidak selalu dapat dianalisis dengan mudah dan sulit untuk memeriksa keaslian inokulum. Metode ini bisa sangat melelahkan dan membutuhkan banyak sumber daya ekonomi serta teknis ketika metode ini tidak diotomatisasi (Wiegand dkk. 2008 dalam Vassallo dkk., 2020).

b) Metode Dilusi Cair

Metode dilusi cair sering diterapkan di rumah sakit, pusat layanan kesehatan masyarakat, di bidang virologi, imunologi, mikrobiologi dan industri farmasi, serta dalam perlindungan makanan untuk mengidentifikasi mikroba yang dapat tumbuh di media bakteriologis dan membentuk koloni. Tujuan dari teknik pengenceran berurutan adalah untuk menentukan kadar suatu organisme, baik bakteri maupun virus, dari sampel yang tak diketahui dengan cara menghitung jumlah koloni yang berhasil dibudidayakan, yang kemudian akan diukur setelahnya (Zaini, 2021).

Prinsip dasar dari metode dilusi cair melibatkan proses pengenceran sampel untuk menghasilkan sejumlah variasi konsentrasi pengenceran yang berbeda. Selanjutnya, setiap konsentrasi sampel tersebut ditambahkan suspensi bakteri. Metode dilusi cair memiliki kelebihan, yaitu

memperbesar kontak antara sampel dan bakteri karena luasnya permukaan media, yang memungkinkan pengujian bakteri menggunakan satu titik. Selain itu, metode dilusi ini lebih hemat biaya dan mudah untuk dilaksanakan. Namun, kelemahan yang muncul adalah konsentrasi sampel yang dihasilkan terbatas pada nilai tertentu, sehingga pada tingkat konsentrasi rendah mungkin bisa menimbulkan efek hambatan. Selain itu, metode dilusi ini juga meningkatkan kemungkinan terjadinya kesalahan saat mendistribusikan sampel, yang dapat berakibat pada ketidakakuratan hasil (Sari dkk., 2022).

2) Metode Difusi

Metode difusi adalah metode yang sering digunakan karena efisiensinya dalam menghemat waktu dan media yang digunakan. Prinsip kerja metode difusi cukup sederhana, yakni dengan menempatkan antibiotik di atas permukaan media padat yang telah diinokulasi dengan bakteri uji. Antibiotik tersebut akan menyebar melalui media agar. Setelah proses inkubasi dan pertumbuhan bakteri berlangsung, akan terlihat zona bening di sekitar antibiotik. Zona bening tersebut menunjukkan bahwa antibiotik mampu menghambat pertumbuhan bakteri. Semakin luas diameter zona hambat, semakin sensitif bakteri

terhadap antibiotik yang digunakan. Ukuran zona hambat diukur dalam milimeter (Brooks dkk., 2005).

a) Teknik cakram

Dengan semakin banyaknya antibiotik yang tersedia dan berguna untuk pengobatan penyakit menular, semakin penting untuk mengembangkan teknik yang tepat dan sederhana untuk menentukan kerentanan mikroorganisme terhadap antibiotik. Metode difusi cakram adalah metode difusi yang paling banyak digunakan untuk uji sensitivitas. Prosedur lain, seperti teknik pengenceran pelat dan difusi parit lebih sulit. Kedua teknik tersebut tidak menawarkan keuntungan untuk penggunaan rutin dan kurang lebih telah ditinggalkan (Bauer, 1959 dalam Schiller dkk., 2022). Metode difusi cakram adalah standar emas untuk menentukan kepekaan bakteri terhadap antibiotik (Khan dkk., 2019).

Prinsip metode ini didasarkan pada difusi antibiotik dari cakram ke media agar (Aruan dan Andrareas, 2024). Cakram yang dilekati antibiotik ditempatkan pada agar yang sudah diinokulasi dengan bakteri uji. Antibiotik menyerap kelembapan media dan berdifusi melalui media agar dan menghasilkan gradien konsentrasi antibiotik. Konsentrasi antibiotik di tepi cakram tinggi dan secara

bertahap berkurang seiring bertambahnya jarak dari cakram ke titik di mana tidak lagi menghambat organisme, yang kemudian tumbuh bebas (Tendencia, 2004 dalam Jamrin dkk., 2022). Pada metode difusi cakram, antibiotik terserap secara seragam dengan dosis standar. Hal ini menyebabkan antibiotik pada cakram memiliki jumlah kandungan lebih merata dan homogen. Antibiotik kontak langsung dengan permukaan media agar sehingga antibiotik langsung menyebar pada permukaan media agar (Scorzoni dkk., 2016).

Bakteri uji dioleskan pada permukaan lempeng media *Mueller Hinton Agar* dengan berdiameter 150 mm. Cakram antibiotik disiapkan dan diletakkan di atas permukaan agar yang sudah diinokulasi dengan bakteri uji. Media *Mueller Hinton Agar* diinkubasi selama kira-kira 16 hingga 24 jam pada temperatur suhu antara 35° hingga 37°C sebelum hasil ditentukan. Ukuran zona hambat tersebut berkaitan dengan kerentanan terhadap laju difusi obat di dalam media agar dan isolat (Jorgensen dan Ferraro, 2009 dalam Kassim dkk., 2016).

Metode difusi cakram lebih sering digunakan karena lebih mudah, lebih hemat biaya dan lebih cepat (Balouiri dkk., 2016). Kelemahan dari metode difusi cakram adalah

tidak cocok untuk pertumbuhan mikroba yang lambat (Astuti dkk., 2022). Selain itu, metode difusi cakram bersifat kualitatif, yang berarti bahwa uji tersebut tidak mengukur jumlah senyawa uji yang terdifusi dalam media agar (Bubonja-Šonje dkk., 2020).

b) Teknik Sumuran

Salah satu teknik yang sering diterapkan adalah sumuran. Teknik ini digunakan untuk menilai aktivitas antimikroba yang biasanya ditemukan pada tumbuhan. Prinsip metode sumuran didasarkan pada difusi antibiotik dari sumuran ke media agar. Permukaan agar diinokulasi dengan mikroba lalu dilakukan pembuatan lubang secara aseptik dengan ukuran 6 hingga 8 mm. Lubang tersebut dibuat sesuai dengan tujuan penelitian. Lubang-lubang ini ditujukan untuk larutan percobaan, larutan kontrol positif dan larutan kontrol negatif. Larutan antibiotik dimasukkan ke dalam lubang yang telah dibuat. Setelah itu, *plate* agar diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Setelah proses inkubasi, diameter daerah hambat diukur dan dicatat. Zat antimikroba akan menyebar dalam media agar, sehingga menghambat perkembangan mikroba yang sedang diuji (Balouiri dkk., 2016).

Metode difusi sumuran memiliki sensitivitas yang lebih besar daripada metode difusi cakram. Antibiotik akan melalui proses difusi pada agar yang menjadikannya lebih sensitif. Metode difusi sumuran bersifat kualitatif, yang berarti bahwa uji tersebut tidak mengukur jumlah senyawa uji yang terdifusi dalam media agar (Bubonja-Šonje dkk., 2020).

d. Zona Hambat

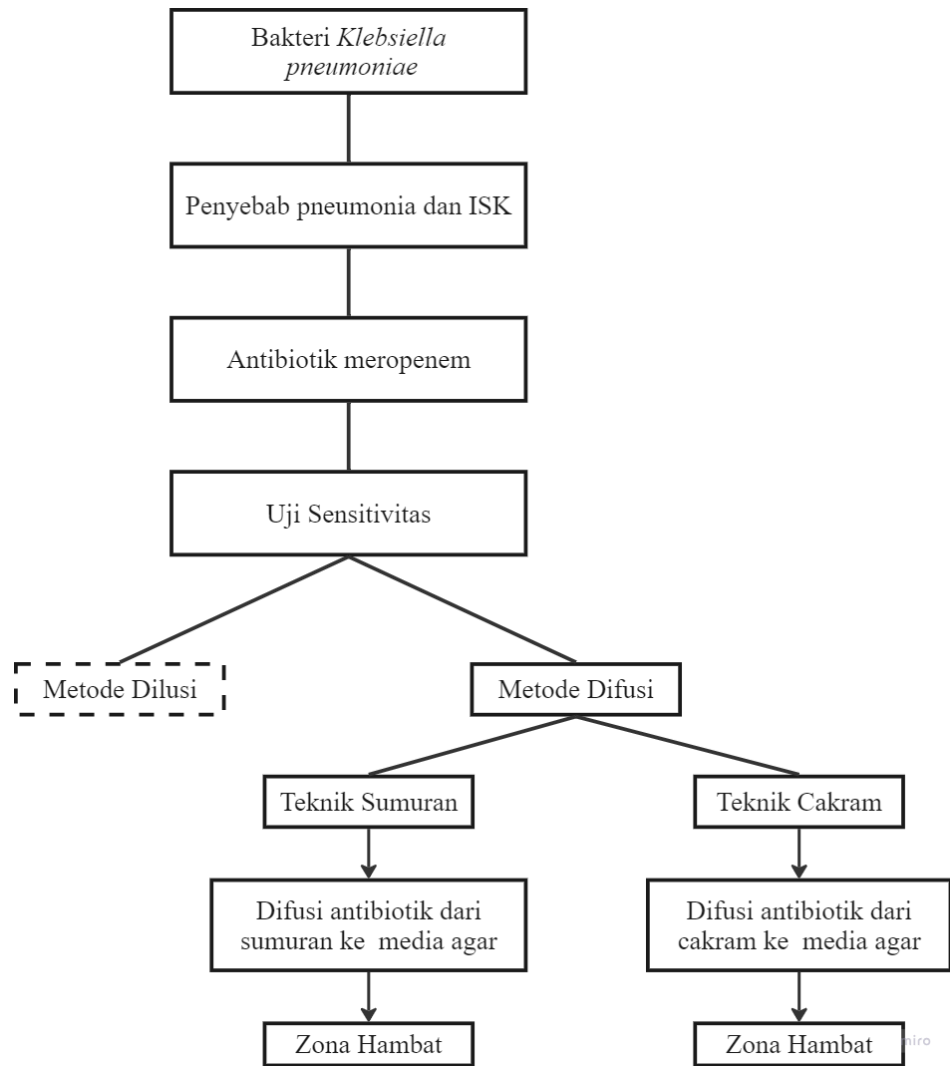
Zona hambat adalah zona atau cincin bening yang terbentuk di sekitar antibiotik setelah inkubasi (Tendencia, 2004 dalam Jamrin dkk., 2022). Zona hambat terjadi karena adanya kemampuan antibiotik untuk menghambat pertumbuhan bakteri (Hossain, 2024). Diameter zona hambat diinterpretasikan berdasarkan standar yang ditetapkan oleh *Clinical and Laboratory Standards Institute* dan *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (Jorgensen dan Ferraro, 2009 dalam Kassim dkk., 2016). Berikut kriteria zona hambat menurut CLSI (2020).

Tabel 1. Kriteria Zona Hambat

Diameter zona hambat	Kriteria zona hambat
≤ 19 mm	Resisten
20-22 mm	Intermediet
≥ 23 mm	Sensitif

Sumber: (CLSI, 2020).

B. Kerangka Teori



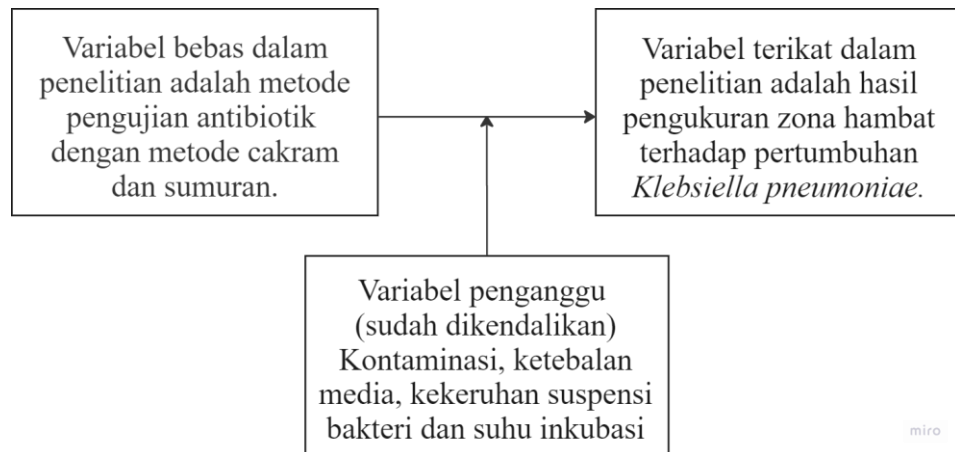
Keterangan

= diteliti

= tidak diteliti

Gambar 3. Kerangka Teori

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 4. Hubungan Antar Variabel

D. Hipotesis

Terdapat perbedaan hasil pengukuran zona hambat antara metode difusi sumuran dan metode difusi cakram pada uji sensitivitas *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik meropenem.