

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae adalah genus *Klebsiella* yang paling sering terisolasi. Nama ini diberikan karena dapat menyebabkan pneumonia dan bahkan pada mulanya disangka penyebab utama *classic lobar pneumonia*. Seperti *enterobacteriaceae* oportunistik yang lain, *Klebsiella pneumoniae* dapat menginfeksi tempat lain di samping saluran pernafasan. Spesies lain dari *Klebsiella* dapat juga menyebabkan penyakit yang sama namun sangat jarang terisolasi (Dzen *et al*, 2003).

2.1.1 Epidemiologi

Klebsiella pneumoniae pertama kali ditemukan oleh Carl Friedlander, seorang patologis dan mikrobiologis dari Jerman. Pada tahun 1882, Carl Friedlander membantu penemuan bakteri penyebab pneumonia dengan mengidentifikasi bakteri *Klebsiella pneumonia* dari paru-paru orang yang meninggal karena pneumonia. Karena jasanya, *Klebsiella pneumoniae* sering pula disebut bakteri Friedlander (Ayuningtyas,2008).

Klebsiella pneumoniae adalah bakteri Gram negatif yang berbentuk batang (basil). *Klebsiella pneumoniae* merupakan bakteri fakultatif anaerob. *Klebsiella pneumoniae* dapat memfermentasikan laktosa. *Klebsiella pneumoniae* akan menunjukkan hasil negatif pada tes indol. *Klebsiella pneumoniae* dapat mereduksi nitrat. Habitat alami dari *Klebsiella pneumoniae* adalah di tanah, namun banyak ditemukan di mulut, kulit, dan sel usus (Ayuningtyas,2008).

Klebsiella pneumoniae dapat menyebabkan proses infeksi akut yang mengenai jaringan paru-paru (alveoli) atau sering disebut dengan pneumonia. Umumnya *Klebsiella pneumoniae* menyerang orang dengan kekebalan tubuh lemah, seperti alkoholis, orang dengan penyakit diabetes dan orang dengan penyakit kronik paru-paru (Ayuningtyas,2008).

2.1.2 Taksonomi

Kingdom	:	Bacteria
Phylum	:	Proteobacteria
Class	:	Gamma proteobacteria
Order	:	Enterobacteriales
Family	:	Enterobacteriaceae
Genus	:	<i>Klebsiella</i>
Species	:	<i>Klebsiella pneumoniae</i>



Gambar 2.1 *Klebsiella pneumoniae* (Encyclopedia of Life,2010)

2.1.3 Morfologi dan Identifikasi

Bakteri *Klebsiella* merupakan bakteri Gram negatif yang berbentuk batang (basil) dan tergolong pada bakteri yang tidak dapat melakukan pergerakan (non-motil) (Dzen *et al*, 2003). Basil enterik bisa memiliki kapsul yang jelas seperti yang terlihat pada genus *Klebsiella*, atau sebagai selaput yang tidak jelas disebut *slime layer*, atau sama sekali tidak memiliki kapsul. Fimbria atau pili terdapat pada kebanyakan spesies dan bertanggung jawab pada perlekatan antara bakteri, perlekatan pada sel hospes dan bakteriofaga, dinding selnya terdiri atas murein, lipoprotein, fosfolipid, protein, dan lipopolisakarida (LPS) dan tersusun sebagai lapisan-lapisan. Lapisan *murein-lipoprotein* merupakan 20% dari dinding sel dan bertanggung jawab pada rigiditas seluler. 80% sisanya berikatan dengan lipid dan lipoprotein untuk membentuk lipid bilayer. LPS mengandung rantai polisakarida khusus yang menentukan antigenitas dari

berbagai spesies dan yang bertanggung jawab pada aktivitas endotoksik (Dzen *et al*, 2003).

2.1.4 Struktur Antigen

Klebsiella memiliki antigen O dan K. Antigen polisakarida K adalah yang paling berguna untuk penggolongan secara serologis (*serologic typing*). Terdapat 77 antigen K yang diketahui dan tidak satupun dari serotip tampak lebih cenderung menyebabkan penyakit tertentu atau lebih virulen dari pada serotip yang lain. Antigen K dari *klebsiella* merupakan kapsul polisakarida yang tampak dengan jelas seperti pada pneumokokus (Dzen *et al*, 2003).

Sedangkan antigen O tersusun dari senyawa lipopolisakarida (LPS). LPS terdiri dari dinding sel bakteri enterik terdiri dari 3 *regions* (Dzen *et al*, 2003):

- *Regions I* adalah antigen O-spesifik atau antigen dinding sel, merupakan polimer dari unit-unit oligosakarida yang terdiri atas tiga atau empat monosakarida.
- *Regions II* adalah yang melekat pada antigen O, terdiri dari *core polysaccharide* yang konstan terdapat dalam genus tertentu tetapi berbeda antara spesies.
- *Regions III* merupakan lipid A, melekat pada *regions II* melalui 2-keto-3-deoksioktonat (KDO). Unit dasar dari lipid A adalah disakarida yang melekat pada lima atau enam asam lemak. Secara struktural, lipid A mengikatkan LPS ke lapisan murein-lipoprotein dari dinding sel.

Selain bisa digunakan sebagai pertanda serologic, LPS dapat berperan sebagai faktor virulensi penting karena toksik (endotoksin). Disamping itu antigen O dapat meningkatkan perlekatan organisme pada hospes. Karbohidrat pada *regions I* dari LPS pada spesies tertentu bakteri enterik berperan pada perlekatan bakteri tersebut ke jaringan hospes pada waktu proses infeksi dan dapat melindungi bakteri terhadap proses eliminasi oleh komplemen dalam serum (Dzen *et al*, 2003).

Bagaimanapun juga, untuk mengetahui sarana epidemiologis pada investigasi kejadian luar biasa yang disebabkan oleh mikroorganisme ini didapat dari penggolongan secara serologis. (Dzen *et al*, 2003).

2.1.5 Patogenesis *Klebsiella pneumoniae*

Pertahanan hospes terhadap invasi bakteri tergantung pada fagositosis oleh *polymorphonuclear granulosit* dan efek bakterisida serum, sebagian besar dimediasi oleh protein komplemen. Terdapat 2 jalur aktivasi komplemen yaitu jalur klasik dan alternatif, tetapi akhir-akhir ini tidak memerlukan imunoglobulin untuk melawan antigen bakteri, yang tampaknya menjadi jalur yang lebih aktif dalam infeksi *Klebsiella pneumoniae* (Umeh, 2009).

Data terkini dari studi praklinis menunjukkan peran *neutrofil myeloperoksidase* dan *lipopolysaccharide* mengikat protein dalam pertahanan hospes terhadap infeksi *Klebsiella pneumoniae*. *Myeloperoksidase neutrofil* diduga menengahi inaktivasi *oksidatif elastase*, sebuah enzim yang terlibat dalam patogenesis berbagai penyakit yang menghancurkan jaringan. Protein pengikat *Lipopolysaccharide* memfasilitasi pemindahan komponen dinding sel bakteri ke sel-sel inflamasi (Umeh, 2009).

Bakteri melemahkan kekebalan hospes melalui beberapa cara. Mereka memiliki kapsul polisakarida, yang merupakan penentu utama pathogenesis mereka. Kapsul kompleks terdiri dari polisakarida asam. Lapisan yang sangat besar melindungi bakteri dari fagositosis oleh *polymorphonuclear granulosit*. Di samping itu, kapsul bakteri mencegah kematian yang disebabkan oleh faktor-faktor serum bakterisida. Hal ini dicapai terutama dengan menghambat aktivasi atau pengambilan komponen pelengkap, terutama C3b. Ini mungkin fimbrial atau nonfimbrial, masing-masing dengan spesifisitas reseptor berbeda. Ini membantu mikroorganisme untuk menempel pada sel hospes, yang sangat penting untuk proses infeksi (Umeh, 2009).

Lipopolysaccharides (LPS) merupakan faktor lain pathogenesis bakteri. Bakteri mampu mengaktifkan pelengkap, yang menyebabkan pengendapan selektif C3b ke molekul LPS di lokasi yang jauh dari membran sel bakteri. Hal ini menghambat pembentukan serangan membran kompleks (C5b-C9), yang mencegah kerusakan membran dan kematian sel bakteri (Umeh, 2009).

Selain itu enterotoksin juga memiliki peran tersendiri. Enterotoksin adalah toksin yang biasanya berpengaruh pada usus kecil, menyebabkan pengeluaran cairan ke dalam lumen usus dan terjadinya diare. Toksin ini mirip toksin kolera, sementara yang lain berbeda nyata dalam hal struktur dan cara kerjanya (Dzen *et al*, 2003).

Kapsul dari *Klebsiella pneumoniae* seperti halnya pneumokokus berfungsi untuk menghindari fagositosis. Meskipun tipe lain dari antigen K yaitu antigen Vi tidak dapat mencegah fagositosis, namun bisa berfungsi protektif dengan cara lain untuk mencegah destruksi intraselular terhadap sel bakteri (Dzen *et al*, 2003).

2.1.6 Manifestasi Klinis *Klebsiella pneumoniae*

Bila bakteri *Klebsiella pneumoniae* menyerang manusia maka manifestasi klinis yang didapat adalah (Umeh, 2009) :

1. Pada paru-paru menyebabkan pneumonia. Dan dapat menyebabkan komplikasi terjadinya pembentukan abses, empyema, dan *pleural adhesions*.
2. Bila menyerang pada *urinary tract* maka akan menyebabkan *frequency, urgency, dysuria, hesitancy, low back pain*, dan *suprapubic discomfort*.
3. Pada infeksi nosokomial dapat menyebabkan bacteremia, infeksi pada luka, *cholecystitis*, dan *catheter-associated bacteriuria*.

2.1.7 Resistensi *Klebsiella pneumoniae* terhadap Antimikroba

Klebsiella pneumoniae merupakan bakteri yang memiliki resistensi terhadap antibiotika tertentu karena merupakan salah satu bakteri penghasil *Extended spectrum beta lactamase* (ESBL), sehingga bakteri tetap dapat bertahan hidup dalam tubuh manusia. ESBL adalah enzim yang mempunyai kemampuan untuk menghidrolisis antibiotika golongan penicillin, cephalosporin generasi satu, dua, dan tiga, serta golongan aztreonam (namun bukan cephameycin dan carbapenem). ESBL paling banyak dihasilkan oleh Enterobacteriaceae, terutama *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli*. (Paterson & Bonomo ,2005).

Prevalensi ESBL *Klebsiella pneumoniae* di Indonesia mencapai 33,3%. Pada tahun 2010 telah dilakukan penelitian di RSUD dr. Saiful Anwar Malang tentang ESBL. Dari 76 isolat *Klebsiella pneumoniae* ditemukan 44 (57,9%) *Klebsiella pneumoniae* ESBL. Meropenem sebagai antibiotika pilihan untuk bakteri ESBL, telah menunjukkan terjadinya resistensi terhadap *Klebsiella pneumoniae* ESBL sebesar 5%, berarti strain *Klebsiella pneumoniae* ini mampu memproduksi carbapenemase yang disebut dengan *Klebsiella pneumoniae*

carbapenemase producing bacteria (KPC) yaitu suatu enzim yang dapat menginaktivkan carbapenem. (Sanarto & Aulia, 2010)

2.1.8 Pengobatan

Mayoritas isolat *Klebsiella pneumoniae* memproduksi beta laktamase yang menginaktivasi penisilin dan karbanisilin tetapi tidak merusak sefalosporin. Antibiotik lain seperti aminoglikosida, polimiksin, kuinolon dan lain-lain biasanya efektif terhadap organisme ini. Meskipun pada infeksi nosokomial *Klebsiella pneumoniae* seringkali resisten terhadap berbagai jenis antibiotik. Sampai saat ini antibiotik yang paling efektif untuk mengobati *Klebsiella pneumoniae* adalah sefalosporin generasi kedua dan ketiga spektrum yang diperluas. Pada suatu penelitian tentang kepekaan terhadap antibiotika, 18% isolat dari penderita yang dirawat di rumah sakit lebih dari 15 hari, resistensi terhadap antibiotik. Sementara hanya 4% isolat dari masyarakat yang menunjukkan multiresisten (Jawetz, *et al*, 2001)

Pada *compromised host*, kepekaan terhadap infeksi meningkat oleh karena penyakit, terapi atau kecelakaan seperti luka bakar. Kondisi yang memicu antara lain; (1) kerusakan kulit atau mukosa yang berfungsi sebagai barier terhadap kontak lingkungan sekitar, selain itu iritasi yang terlalu lama oleh karena canula atau kateter juga meningkatkan kepekaan terhadap infeksi, (2) supresi sistem imun. Adanya luka bakar, luka bedah, trauma injeksi, prosedur diagnostik, invasif (pemberian anestesi, tracheotomi), ventilator, terapi intravena dan kateter urin dapat merusak pertahanan lini pertama dan membuat individu lebih rentan terhadap infeksi nosokomial sebab kulitnya tidak efektif sebagai barier terhadap mikroorganisme.

Pada individu sehat, sel limfosit T memberikan resistensi terhadap penyakit dengan membunuh mikroba secara langsung, mobilisasi sel fagosit dan limfosit lain, dan mensekresi bahan kimia untuk membunuh mikroba patogen. Limfosit B, yaitu sel yang memproduksi antibodi juga memberikan proteksi melawan infeksi. Antibodi yang dihasilkan berperan dalam menetralkan toksin, menghambat perlekatan bakteri patogen ke sel host dan membantu melisis mikroba. Obat-obatan, terapi radiasi, terapi steroid, luka bakar, diabetes, leukimia, penyakit ginjal, stress, dan malnutrisi dapat menekan limfosit B (Ross, 1999).

Strain baru *Klebsiella pneumoniae* kebal terhadap berbagai jenis antibiotik dan sampai saat ini masih dilakukan penelitian untuk menemukan obat yang tepat untuk menghambat aktivitas atau bahkan membunuh bakteri tersebut.

2.2. Tanaman Sambiloto

2.2.1 Taksonomi Tanaman Sambiloto

Taksonomi tumbuhan sambiloto adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae (tumbuh-tumbuhan)
Superdivisi	: Spermatophyta (tumbuhan berdaun)
Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Subkelas	: Gamopetalae
Ordo	: Personales
Famili	: Acanthaceae
Subfamili	: Acanthoidae
Genus	: <i>Andrographis</i>
Spesies	: <i>Andrographis paniculata</i> (Prapanza <i>et al.</i> , 2003)

Tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata*) termasuk dalam genus *Andrographis*. Sebanyak 28 spesies termasuk dalam genus ini, tetapi hanya sedikit yang berkhasiat obat dan yang paling sering digunakan adalah *Andrographis paniculata*. Nama ilmiah sambiloto adalah *Andrographis paniculata*. memiliki beberapa sinonim, yaitu *Justicia paniculata*, Burm., *Justicia stricta*, Lamk., dan *Justicia latebrosa*, Russ. Tanaman yang digolongkan jenis perdu atau semak ini termasuk keluarga Acanthaceae atau jeruju-jerujuan dimana juga terdiri dari tiga subfamili, yaitu Nelsoniodeae, Thumbergiodeae, dan Acanthoidae. Sambiloto termasuk ke dalam subfamili Acanthoidae. Adanya daun pelontar dalam buahnya adalah hal yang membedakan subfamili Acanthoidae dengan subfamili lainnya yang dapat membuat biji akan terlontar dengan sendirinya jika sudah masak (Prapanza *et al.*, 2003)

2.2.2 Morfologi Tanaman Sambiloto

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) tergolong tanaman terna (perdu) yang tumbuh diberbagai habitat (Dalimunthe, 2009). Memiliki beberapa ciri yang khas pada bagian tanamannya dimana dengan tinggi yang bervariasi antara 30-50 cm dari pangkal batang hingga ujung tajuknya tanaman ini memiliki bunga berwarna putih keunguan, daun berbentuk lanset (pedang) dan memiliki banyak cabang pada batangnya (Prapanza *et al.*, 2003). Secara morfologi, tanaman sambiloto terdiri dari beberapa organ penting, yaitu sebagai berikut :

1. Daun

Tumbuhan sambiloto memiliki daun tunggal dengan bentuk kecil dan berbentuk seperti pedang (lanset), dengan ujung runcing, tepi yang rata, bertangkai pendek dan letaknya silang berhadapan. Panjang daun sekitar 2-8 cm dan lebar 1-3 cm. bagian permukaan atas daun berwarna hijau tua dan permukaan bawahnya berwarna hijau muda. (Prapanza *et al.*, 2003).

2. Batang dan akar

Batang disertai banyak cabang berbentuk segi empat (kwardrangulars) dengan nodus yang membesar (Prapanza *et al.*, 2003). Pada pangkal batang, penampang melintangnya berbentuk bulat. Pada batang muda, batang akan berbentuk segi empat dan setelah tua berbentuk bulat (Pujiasmanto *et al.*, 2007).



Gambar 2.2 Sambiloto (*Andrographis paniculata*.)

3. Bunga dan buah

Bunga majemuk berbentuk tandan di ketiak daun dan ujung batang, kelopak berbentuk lanset berbagi lima dengan pangkal berlekatan berwarna hijau, benang sari dua berbentuk bulat panjang dengan kepala sari bulat berwarna ungu dan putik yang pendek berkepala ungu kecoklatan, mahkota lonjong bagian dalam berwarna putih bernoda ungu dan bagian luar merah berambut (Pujiasmanto *et al.*, 2007).

Buahnya berbentuk bulat panjang, dengan pangkal dan ujung tajam. Panjangnya sekitar 2 cm dimana setiap buah terdiri dari dua rongga. Setiap rongga berisi 3-7 biji kecil dengan warna coklat muda yang berbentuk gepeng (Prapanza *et al.*, 2003).



Gambar 2.3 bunga sambiloto
(Lukita, 2003)

2.2.3 Kandungan Kimia Tanaman Sambiloto

Sambiloto sebagai tanaman herbal semua bagian tanamannya bisa dimanfaatkan sebagai obat karena mengandung berbagai macam kandungan bahan kimia di dalamnya (Prapanza *et al.*, 2003). Herba sambiloto mengandung laktone yang terdiri dari deoksiandrografolid, andrografolid, homoandrografolid, dan 14-deoksi-11,12-didehidroandrografolid. Juga terdapat laktane, aldehid, mineral (kalium, kalsium, natrium), asam kersik dan damar (Widyawati, 2007). Disamping itu tanaman sambiloto juga mengandung flavanoid, saponin, dan tannin (Dalimunthe, 2009).

2.2.3.1 Andrografolid

Andrografolid adalah komponen utama dalam sambiloto yang memiliki multiefek farmakologis. Zat aktif ini mampu menghambat pertumbuhan sel kanker hati, payudara dan prostat. Sebagai koleretik, andrografolid dapat meningkatkan

aliran empedu, garam empedu, dan asam empedu. Selain itu, zat yang terasa pahit ini juga bisa meningkatkan produksi antibodi (Prapanza *et al.*, 2003). Dari efek farmakologis yang dimiliki dimana salah satunya adalah mampu merangsang daya tahan seluler (fagositosis) dan memproduksi antibodi, ekstrak sambiloto sudah dimanfaatkan sebagai salah satu zat penghambat HIV (Human immunodeficiency Virus) karena sudah terdapat dalam bentuk obat dan dipatenkan dengan merek Andro Vir TM (Winarto, 2004).

2.2.3.2 Flavonoid

Senyawa ini berfungsi sebagai anti inflamasi, anti alergi dan aktifitas anti kankernya serta antioksidan. Flavonoid telah dipelajari sejak 1948 dan efek antioksidannya belum ada yang mempertentangkan. Flavonoid yang bersifat lipofilik membentuk kompleks dengan protein ekstraseluler, dan dengan dinding sel kuman, serta merusak membran sel kuman (Soebowo, 1993).

Senyawa fenol dan turunannya (flavonoid) merupakan salah satu antibakteri yang bekerja dengan mengganggu fungsi membran sitoplasma. Pada konsentrasi rendah dapat merusak membran sitoplasma yang menyebabkan bocornya metabolit penting yang menginaktifkan sistem enzim bakteri, sedangkan pada konsentrasi tinggi mampu merusak membran sitoplasma dan mengendapkan protein sel (Volk dan Wheller, 1993)

2.2.3.3 Saponin

Senyawa saponin dapat larut dalam lemak dan larut dalam air, senyawa ini akan terkonsentrasi pada selaput sel yaitu bagian yang halus dan penting. Saponin adalah senyawa penurun tegangan permukaan yang kuat, saponin bekerja sebagai antimikroba dengan mengganggu stabilitas membran sel bakteri sehingga menyebabkan sel bakteri mengalami lisis (Hayati, 2010).

2.2.3.4 Tannin

Tannin menyebabkan denaturasi protein dengan membentuk kompleks dengan protein melalui kekuatan nonspesifik seperti ikatan hidrogen dan efek hidrofobik sebagaimana pembentukan ikatan kovalen, menginaktifkan adhesion kuman (molekul untuk menempel pada sel inang), menstimulasi sel-sel fagosit yang berperan dalam respon imun selular (Soebowo, 1993).

2.2.4 Kegunaan Sambiloto dan Hasil Ikutannya

Bagian-bagian dari tanaman sambiloto juga memiliki kegunaan sebagai bahan obat-obatan untuk mengobati beberapa jenis penyakit karena mengandung zat-zat yang berkhasiat untuk menyembuhkan penyakit, dan memiliki kegunaan antara lain sebagai berikut:

- Antiinfeksi sehingga bisa digunakan sebagai antibiotik
- Merangsang daya tahan sel (fagositosis) darah putih sehingga efektif untuk mengobati infeksi
- Bersifat bakteriostatik pada *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *shigella dysenteriae*.
- Penghilang rasa nyeri, pereda demam, penghilang bengkak
- Antiracun (detoksikasi)
- Menghambat pertumbuhan trofosit plasenta.
- Bersifat kholeritis (meningkatkan sekresi empedu dalam hati)
- Bersifat anti trombosis dan trombolisis
- Mempunyai efek anti histamin
- Menurunkan kadar glukosa dalam darah
- Berfungsi sebagai hepatoprotektor
- Berperan dalam kondensasi sitoplasma sel tumor

Selain itu, sambiloto juga mengandung fitokimia dimana dapat bermanfaat sebagai antimikroba.. Jenis fitokimia yang terkandung dalam sambiloto adalah fitokimia saponin dan polifenol (Harmanto, 2007).

2.3 Antimikroba

Preparat antimikroba merupakan substansi yang menghambat pertumbuhan mikroorganisme (mikroba) atau membunuhnya. Definisi yang luas ini meliputi kisaran zat-zat kimia dengan berbagai ragam toksisitas terhadap manusia (Ester, 2002).

Obat antimikroba yang ideal adalah yang memperlihatkan toksisitas selektif. Istilah ini berarti bahwa obat ini merugikan parasit tanpa merugikan inang. Dalam banyak hal, toksisitas selektif berarti *relative* daripada *absolute*, berarti bahwa suatu obat dapat merusak parasit dalam konsentrasi yang dapat ditoleransi oleh inang (Katzung, 1995).

Obat antimikroba sering disebut bakterostatik atau bakteriosidal. Istilah “bakteriostatik” menggambarkan suatu obat yang sewaktu-waktu menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Keberhasilan pengobatan ini sering bergantung pada partisipasi mekanisme pertahanan tubuh inang. Lebih jauh, efeknya dapat berubah: apabila obat dihilangkan, organisme akan tumbuh kembali, dan infeksi atau penyakit akan kambuh. Obat bakteriostatik yang khas adalah tetrasiklin atau sulfonamide (Katzung, 1995).

Istilah “bakteriosidal” digunakan untuk obat yang menyebabkan kematian mikroorganisme. Obat bakteriosidal yang khas adalah beta-laktam (penisilin, sefalosporin) dan aminoglikosida (Katzung, 1995).

Walaupun demikian, istilah “bakteriostatik” dan “bakteriosidal” adalah relatif, bukan absolute. Kadang-kadang pengobatan jangka panjang dengan obat-obat bakteriostatik dapat membunuh populasi bakteri tertentu (misalnya, kloramfenikol terhadap meningokokus), sedangkan dengan obat bakteriosidal mungkin gagal (misalnya, penisilin G terhadap enterokokus), baik in vitro maupun in vivo (Katzung, 1995).

Antimikroba yang ideal juga harus memenuhi syarat-syarat sebagai berikut :

- a. Mempunyai kemampuan untuk mematikan atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang luas (*broad spectrum antibiotic*).
- b. Tidak menimbulkan terjadinya resistensi dari mikroorganisme patogen.
- c. Tidak menimbulkan efek samping (*side effect*) yang buruk pada tubuh, seperti reaksi alergi, kerusakan syaraf, iritasi lambung, dan sebagainya.
- d. Tidak mengganggu keseimbangan flora normal tubuh seperti flora usus atau flora kulit (Brooks, 2007).

2.3.1 Mekanisme Kerja Obat Antimikroba

Mekanisme aksi obat antimikroba dapat dikelompokkan menjadi empat kelompok utama, yaitu :

2.3.1.1 Penghambatan terhadap Sintesis Dinding Sel

Bakteri memiliki lapisan luar yang rigid, yaitu dinding sel. Dinding sel berisi polimer mucopeptida kompleks (peptidoglikan) yang secara kimia berisi polisakarida dan campuran rantai polipeptida yang tinggi, polisakarida ini berisi

gula amino N-acetylglucosamine dan asam acetylmuramic (hanya ditemui pada bakteri). Dinding sel berfungsi mempertahankan bentuk mikroorganisme dan pelindung sel bakteri, yang mempunyai tekanan osmotik internal yang tinggi (3-5x lebih besar pada bakteri Gram positif daripada bakteri Gram negatif). Trauma pada dinding sel atau penghambatan dalam pembentukannya dapat menimbulkan lisis pada sel (Brooks, 2007).

Semua obat β -lactam menghambat sintesis dinding sel bakteri karena obat ini aktif melawan pertumbuhan bakteri. Langkah awal aksi obat ini menghambat sintesis dinding sel bakteri adalah berupa ikatan pada reseptor sel (Protein Pengikat Penisilin/Protein Binding Penicillin/PBP), setelah obat β -lactam melekat pada satu atau beberapa reseptor, reaksi transpeptidasi (meliputi hilangnya D-alanin dari pentapeptida) dihambat dan sintesis peptidoglikan dihentikan. Langkah selanjutnya meliputi perpindahan atau inaktivasi inhibitor enzim otolitik pada dinding sel. Aktivasi enzim litik ini menimbulkan lisis jika lingkungan isotonik, sedangkan dalam lingkungan hipertonik yang sangat ekstrim mikrobial berubah menjadi protoplas atau spheroplas, yang hanya ditutupi oleh membran sel yang fragil (Brooks, 2007).

2.3.1.2 Penghambatan terhadap Fungsi Membran Sel

Sitoplasma semua sel hidup dibatasi oleh membran sitoplasma, yang berperan sebagai barrier permeabilitas selektif, memiliki fungsi transport aktif, dan kemudian mengontrol komposisi internal sel. Jika fungsi integritas dari membran sitoplasma dirusak akan menyebabkan keluarnya makromolekul dan ion dari sel, kemudian sel rusak atau terjadi kematian. Membran sitoplasma bakteri mempunyai struktur berbeda dibanding sel binatang dan dapat dengan mudah dikacaukan oleh agen tertentu. Oleh sebab itu, kemoterapi selektif adalah yang sangat memungkinkan. Contoh dari mekanisme ini adalah polimiksin pada Gram negatif (Brooks, 2007).

2.3.1.3 Penghambatan terhadap Sintesis Protein

DNA, RNA dan protein memegang peranan sangat penting di dalam proses kehidupan normal sel. Hal ini berarti bahwa gangguan apapun yang terjadi pada pembentukan atau pada fungsi zat-zat tersebut dapat mengakibatkan kerusakan total pada sel. Tetrasiklin, kloramfenikol,

aminoglikosida, eritromisin dan linkomisin merupakan antibiotik yang dapat menghambat sintesis protein. Mekanisme kerjanya yaitu menghalangi terikatnya RNA pada tempat spesifik ribosom, selama pemanjangan rantai peptida. Bakteri mempunyai 70S ribosom, sedangkan sel mamalia mempunyai 80S ribosom yang mempunyai komposisi kimia dan spesifikasi fungsi yang berbeda. Inilah sebabnya antimikroba dapat menghambat sintesis protein dalam ribosom bakteri tanpa berpengaruh pada ribosom mamalia (Brooks, 2007).

2.3.1.4 Penghambatan terhadap Sintesis Asam Nukleat

Obat-obat yang memiliki aksi menghambat sintesis asam nukleat adalah rifampin, quinolon, pyrometamin, sulfonamid, dan trimetoprim. Mekanisme aksinya yaitu menghambat pertumbuhan bakteri dengan ikatan yang sangat kuat pada enzim DNA dependent RNA polymerase bakteri. Hal ini akan menghambat sintesis RNA bakteri. Resistensi pada obat-obat ini terjadi akibat perubahan pada RNA polymerase akibat mutasi kromosom yang sangat sering terjadi (Brooks, 2007).

2.3.2 Resistensi Mikroba terhadap Obat

Terdapat 4 jalur mekanisme resistensi antibiotik, yaitu penurunan permeabilitas terhadap antibiotik, adanya proses enzimatik, modifikasi letak reseptor obat, dan peningkatan sintesis metabolit antagonis terhadap antibiotik.

1. Perubahan permeabilitas

Antibiotik tidak dapat mencapai lokasi target yang dikehendaki. Keadaan ini berhubungan dengan penurunan permeabilitas dinding mikroorganisme terhadap antibiotik. Perubahan permeabilitas berhubungan dengan perubahan reseptor permukaan sel sehingga antibiotik kehilangan kemampuan untuk melakukan transportasi aktif guna melewati membran sel, dan akhirnya terjadi perubahan struktur dinding sel yang tidakspesifik. Sebagai contoh mekanisme ini terjadi pada Gram negatif. Bakteri Gram negatif mempunyai lapisan lipid pada membran luar dinding sel, membran luar tersebut terdiri dari protein porin yang berbentuk saluran, penuh berisi air. Perubahan yang terjadi pada porin akan menyebabkan penurunan permeabilitas terhadap antibiotik tertentu, misalnya golongan beta laktam (Hadinegoro, 1999).

2. Proses inaktivasi oleh enzim

Organisme patogen memacu terjadinya mekanisme biokimia, melalui proses enzimatik yang berperan mengurangi atau mengeliminasi antibiotik. Pada mikroorganisme yang telah mengalami mutasi, terjadi peningkatan aktifitas enzim atau terjadi mekanisme baru sehingga obat menjadi tidak aktif. Contoh, adanya β -laktamase menyebabkan penisilin dan sefalosporin menjadi inaktif, enzim asetilase menyebabkan golongan aminoglikosid tidak aktif melalui mekanisme fosforilasi, adenilasi, atau asetilasi. Modifikasi biokimia antibiotik oleh enzim bakteri merupakan suatu masalah yang sangat serius dalam pengobatan antibiotik dan kemoterapi (Hadinegoro, 1999).

3. Modifikasi lokasi reseptor sel target

Melalui mekanisme biokimiawi yang menyebabkan ikatan antara antibiotik dengan mikroorganisme tidak berlangsung lama, interaksi antara obat dengan sel target tidak terjadi. Pada mikroorganisme yang telah mengalami mutasi, perubahan biokimiawi ini terjadi selama fase pengobatan pasien. Contoh, resistensi yang terjadi pada pengobatan eritromisin, klindamisin, dan streptomisin (Hadinegoro, 1999).

4. Peningkatan sintesis metabolit yang bersifat antagonis

Peningkatan kemampuan mikroba untuk membuat zat metabolit esensial yang bersifat antagonis terhadap antibiotik, dapat memutuskan kerja antibiotik. Sebagai contoh terjadinya resistensi terhadap kloramifenikol, trimetropim disebabkan oleh plasmid mediated.

Sampai saat ini baru diketahui empat faktor tersebut di atas yang dapat memutuskan kerja antibiotik, yang selanjutnya dapat menyebabkan resistensi; masih terdapat faktor fisiologi dari mikroorganisme, tetapi hanya sedikit berpengaruh yaitu replikasi genetik sel (*transcription, translocation*) (Hadinegoro, 1999).

2.4 Uji Sensitivitas Kuman terhadap Antimikroba

2.4.1 Metode Dilusi

Cara ini digunakan untuk menentukan KHM (Kadar Hambat Minimal) dan KBM (Kadar Bunuh Minimal) dari obat anti mikroba. Prinsipnya dengan menggunakan satu seri tabung reaksi yang diisi media cair dan sejumlah tertentu sel mikroba yang diuji. Kemudian masing-masing tabung diisi dengan obat yang

telah diencerkan secara serial. Ada satu tabung yang hanya diisi bahan aktif tanpa kuman sebagai kontrol negatif dan ada pula satu tabung yang hanya diisi oleh kuman biakan sebagai kontrol positif. Selanjutnya, seri tabung diinkubasikan pada suhu 37°C selama 18-24 jam dan diamati terjadinya kekeruhan pada tabung. Konsentrasi terendah obat pada tabung yang ditunjukkan dengan hasil biakan yang mulai tampak jernih (tidak ada pertumbuhan mikroba) adalah KHM obat. KHM ini adalah kemampuan dari agen antimikroba yang menghambat multiplikasi bakteri uji (sebagai bakterostatik). Untuk mengukur kemampuan antimikroba untuk membunuh mikroorganisme, perlu dilakukan tes aktivitas bakterisidal dengan menggunakan modifikasi dari tes dilusi tabung. Selanjutnya biakan dari semua tabung yang jernih diinokulasikan pada media agar padat, diinkubasikan dan keesokan harinya (22-24 jam) diamati ada tidaknya koloni mikroba yang tumbuh. Konsentrasi terendah obat pada biakan padat yang ditunjukkan dengan adanya pertumbuhan < 0,1% kontrol kuman disebut kadar bunuh minimal (KBM) dari bahan antimikroba (Dzen dkk, 2003).

2.4.2 Metode Difusi Cakram

Metode difusi cakram dilakukan dengan menjenuhkan obat ke dalam kertas saring (cakram kertas). Cakram kertas yang mengandung obat tertentu ditanam pada media perbenihan agar padat yang telah dicampur dengan mikroba yang diuji, kemudian diinkubasikan 37°C selama 18-24 jam. Selanjutnya diamati adanya zona jernih di sekitar cakram kertas yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan mikroba. Apabila ada zona inhibisi yang cukup luas (sesuai dengan skala yang dipakai), maka menunjukkan bahwa antimikroba bekerja efektif, tetapi apabila tidak ada zona inhibisi menunjukkan bahwa bakteri resisten terhadap antimikroba tersebut (Dzen dkk, 2003).

Untuk mengetahui hasil uji kepekaan terhadap antimikroba dapat dilakukan dua cara sebagai berikut:

1. Kirby Bauer, yaitu dengan membandingkan diameter dari area jernih (zona hambatan) di sekitar cakram dengan tabel standar yang dibuat oleh NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standard). Dengan table NCCLS ini dapat diketahui criteria sensitif, sensitif intermediet dan resisten.

- Joan Stokes, yaitu dengan membandingkan radius zona hambatan antara bakteri kontrol yang sudah diketahui kepekaannya terhadap obat tersebut dengan isolat bakteri yang diuji. Pada cara Joan Stokes, prosedur uji kepekaan untuk bakteri kontrol dan bakteri uji dilakukan bersama-sama dalam satu piring agar (Dzen dkk, 2003).

Interpretasi hasil dari metode difusi cakram ini tergantung dari perlakuan ketika tes. Variabel yang mempengaruhi antara lain dalamnya, pH, kandungan kation, suplemen, dan sumber dari agar Mueller Hinton; umur dan turbiditas inokulum bakteri; cara inokulum menyebar di cawan; suhu, udara, dan durasi inkubasi; metode pembacaan hasil; antimikroba yang berada pada cawan, umur dan kondisi penyimpanannya (Dzen dkk, 2003).

