

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Resistensi Antibiotik**

Resistensi antibiotik muncul ketika bakteri berkembang dan mampu menghindari efek antibiotik melalui berbagai cara. Penyebaran gen yang menyebabkan resistensi antibiotik menjadi masalah besar dalam ekologi dan kesehatan masyarakat. Beberapa bakteri dapat menonaktifkan antibiotik dengan mengubah struktur senyawa obat tersebut sehingga tidak lagi bekerja. Jenis bakteri lain bisa memompa antibiotik keluar dari selnya, dan sebagian lagi dapat mengubah permukaan luar atau reseptornya sehingga antibiotik tidak dapat menempel. Berbagai cara ini memungkinkan sebagian bakteri tetap hidup meskipun diberi antibiotik tertentu, lalu berkembang menjadi bakteri yang resisten dan dapat menularkan sifat tersebut ke bakteri lain saat berkembang biak. Bakteri juga bisa menjadi kebal akibat perubahan atau mutasi pada materi genetiknya (Yacob Habboush & Guzman, 2023). Secara umum, mekanisme resistensi antibiotik dibagi menjadi empat kategori utama berikut:

##### **1. Resistensi Intrinsik**

Bakteri dapat bertahan terhadap antibiotik karena memiliki sifat bawaan yang terbentuk melalui proses evolusi dengan cara mengubah struktur atau komponen penting di dalam tubuhnya. Contohnya, antibiotik yang menargetkan pembentukan dinding sel, seperti penisilin, tidak akan mempan pada bakteri yang memang tidak memiliki dinding sel.

##### **2. Resistensi yang Diperoleh**

Bakteri dapat mendapatkan kemampuan baru untuk melawan antibiotik tertentu yang sebelumnya masih efektif. Resistensi ini dapat muncul karena terjadi mutasi genetik yang membuat bakteri tetap hidup, atau karena bakteri menerima DNA dari bakteri lain yang sudah kebal.

### 3. Perubahan Genetik

Perubahan pada DNA bakteri dapat memengaruhi produksi proteinnya sehingga muncul struktur atau reseptor baru yang membuat antibiotik tidak mampu mengenalinya. Bakteri yang hidup pada lingkungan yang sama bisa memiliki faktor genetik bawaan yang memengaruhi genom bakteri lain. Contohnya adalah resistensi pada *Escherichia coli* (E. coli) dan *Haemophilus influenzae* terhadap obat trimetoprim.

### 4. Transfer DNA

Bakteri dapat saling bertukar materi genetik dan memindahkan DNA yang membawa sifat resistensi melalui proses transfer gen horizontal. Umumnya, bakteri memperoleh DNA dari luar melalui tiga mekanisme utama:

- a. **Transformasi:** bakteri menyerap DNA bebas dari lingkungannya
- b. **Transduksi:** DNA dipindahkan melalui perantara bakteriofag
- c. **Konjugasi:** DNA ditransfer melalui kontak langsung antar bakteri (Yacob Habboush & Guzman, 2023).

## B. Extended Spectrum Beta- Lactamase (ESBL)

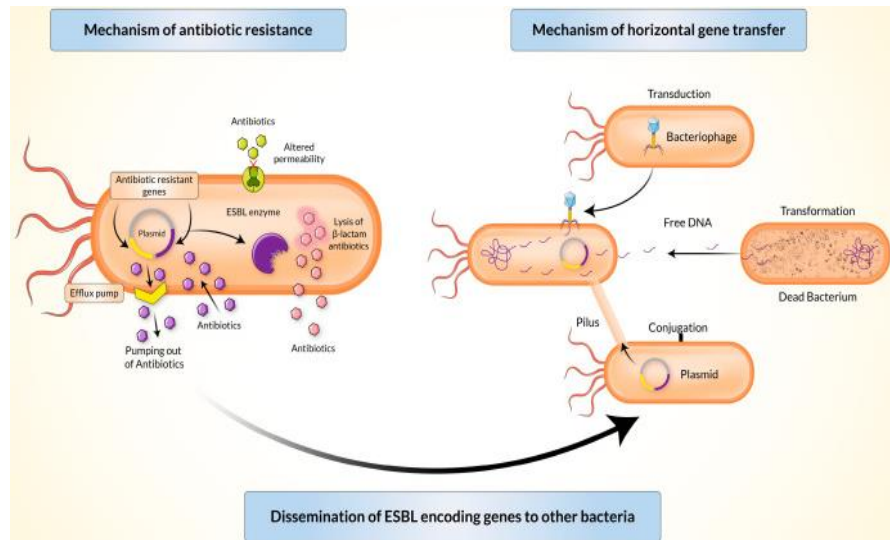
### 1. Pengertian

*Extended spectrum beta-lactamase* (ESBL) adalah enzim penghidrolisis yang disekresikan oleh beberapa bakteri Gram-negatif dari famili Enterobacteriaceae dan

enzim yang mempunyai kemampuan dalam menghidrolisis antibiotika golongan penicillin, cephalosporin generasi satu, dua, dan tiga serta golongan monobactam dan menyebabkan resistensi ke seluruh antibiotik (Shaikh et al., 2015).

## **2. Mekanisme Resistensi ESBL**

Bakteri Gram-negatif memiliki strategi pertahanan yang sangat efektif dalam menangkal efek antibiotik golongan beta-laktam, seperti penisilin dan sefalosporin. Salah satu mekanisme utamanya adalah melalui sekresi enzim beta-laktamase ke dalam ruang periplasma. Enzim ini bekerja dengan cara mengikat antibiotik secara lebih kuat dibandingkan target aslinya, sehingga obat tersebut dinonaktifkan sebelum sempat merusak dinding sel bakteri. Secara genetik, kemampuan resistensi ini tidak hanya tersimpan di dalam kromosom bakteri, tetapi juga dapat dibawa oleh elemen genetik bergerak (*Mobile Genetic Elements*) seperti plasmid, integron, atau transposon. Fenomena resistensi ini terus berkembang melalui proses mutasi genetik maupun akuisisi gen antar-bakteri, baik dalam spesies yang sama maupun lintas spesies, yang memungkinkan penyebaran sifat kebal antibiotik terjadi secara cepat di lingkungan rumah sakit (Husna et al., 2023).



**Gambar 1. Mekanisme Resistensi *Extended spectrum beta-lactamase***  
(Sumber: Husna et al., 2023)

Integron merupakan komponen genetik pada bakteri yang pertama kali diidentifikasi pada akhir 1980-an dan berperan krusial sebagai 'kendaraan' bagi perpindahan gen resistensi, baik antar spesies yang sejenis maupun berbeda. Proses ini berlangsung melalui perolehan urutan gen yang menempel pada transposon atau plasmid konjugatif, yang selanjutnya disebarluaskan melalui mekanisme transfer gen horizontal (*Horizontal Gene Transfer*) seperti transformasi, transduksi, dan konjugasi.

Secara spesifik, gen pengkode beta-laktamase tipe TEM biasanya dibawa dan dipopulasikan oleh transposon tertentu seperti Tn1, Tn2, atau Tn3, sedangkan tipe SHV memiliki fleksibilitas untuk menetap pada kromosom maupun plasmid. Adapun tipe CTX-M lebih sering menyebar melalui mekanisme konjugasi yang sangat dinamis. Hingga saat ini, telah dikenal lima klasifikasi utama integron mulai dari *intI1* hingga *intI5* yang semuanya memegang peranan vital dalam mendistribusikan gen resistensi antibiotik di populasi bakteri. Keberadaan kelas-kelas integron ini secara signifikan meningkatkan daya tahan bakteri terhadap tekanan antibiotik, terutama melalui kemampuan transfer gen yang sangat cepat di lingkungan mikroba (Husna et al., 2023).

### C. Bakteri *Escherichia coli*

#### 1. Pengertian

*Escherichia coli* (*E. coli*) adalah bakteri Gram negatif yang secara alami terdapat di dalam usus manusia sebagai bagian dari flora normal. Dalam kondisi normal, bakteri ini umumnya tidak berbahaya dan tidak memiliki sifat virulensi. Namun, keberadaannya di luar saluran pencernaan dapat menimbulkan berbagai penyakit. Bakteri ini dapat menjadi penyebab infeksi saluran kemih (ISK), pneumonia, bakteremia, hingga peritonitis. Dengan demikian, meskipun *E. coli* berperan penting dalam keseimbangan ekosistem usus, keberadaannya di luar saluran cerna dapat berubah menjadi patogen yang membahayakan kesehatan (Matthew Mueller & Tainter, 2023).

#### 2. Klasifikasi

Klasifikasi dari *Escherichia coli* adalah sebagai berikut :

Domain: [Pseudomonadati](#)

Filum : [Pseudomonadota](#)

Kelas : [Gammaproteobacteria](#)

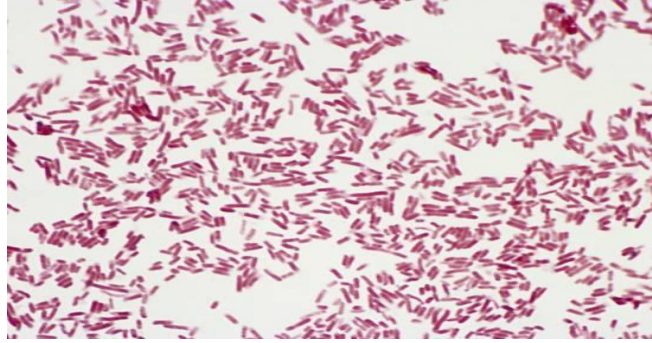
Ordo : [Enterobacterales](#)

Famili : [Enterobacteriaceae](#)

Genus : [Escherichia](#)

Spesies : [Escherichia coli](#) (Reimer et al., 2025b).

#### 3. Morfologi



**Gambar 2. Morfologi *Escherichia coli***  
(Sumber: Aryal, 2024)

*Escherichia coli* (*E. coli*) adalah bakteri Gram negatif berbentuk batang, berukuran  $1,0\text{--}1,5\text{ }\mu\text{m} \times 2,0\text{--}6,0\text{ }\mu\text{m}$ , bersifat fakultatif anaerob (dapat hidup dengan atau tanpa oksigen), serta mampu bertahan di lingkungan miskin nutrisi. Secara biokimia, *E. coli* dapat memproduksi indol, tidak memfermentasi sitrat, dan negatif pada uji urease. Bakteri ini merupakan flora normal usus manusia dan hewan, tetapi juga dapat bertahan di luar tubuh, misalnya di tanah dan air, bahkan pada kondisi sulit seperti suhu ekstrem, pH rendah, tekanan osmotik, pendinginan, dan pembekuan. Habitat *E. coli* ada dua, yaitu di dalam usus yang hangat, kaya nutrisi, dan anaerob, serta di luar tubuh dengan kondisi beragam, lebih dingin, aerob, dan miskin nutrisi. *E. coli* memiliki waktu generasi 30–87 menit tergantung suhu, dengan pertumbuhan optimal pada  $37^{\circ}\text{C}$  (Rahayu et al., 2018)

#### 4. Patogenesis

Penyakit usus akibat *Escherichia coli* (*E. coli*) terjadi ketika bakteri ini masuk ke dalam tubuh melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi, lalu mampu melewati sistem pertahanan tubuh manusia. Sebagai bakteri Gram negatif, *E. coli* memiliki struktur dinding sel yang khas, yaitu terdiri dari membran dalam, lapisan peptidoglikan, dan membran luar. Membran luar ini mengandung lapisan lipid ganda,

protein, serta lipopolisakarida (LPS) yang dapat menimbulkan reaksi toksik saat bakteri mengalami kerusakan atau lisis. Selain itu, setiap strain *E. coli* patogen memiliki faktor virulensi tertentu yang membuatnya berbahaya, dan faktor-faktor ini biasanya dikodekan oleh plasmid, transposon, atau bakteriofag (Koes Irianto, 2019).

*Escherichia coli enterotoksigenik* (ETEC), *Escherichia coli enterotoksigeni* (enterotoxigenic *Escherichia coli*, ETEC) memproduksi toksin LT (Heat-Labile Toxin) dan toksin ST (Heat-Stable Toxin). Toksin-toksin ini bekerja pada enterosit untuk menstimulasi sekresi cairan, menyebabkan terjadinya diare. Toksin LT memiliki 70% homologi dengan toksin kolera. Toksin ini labil terhadap panas (LT), dan seperti toksin kolera, meningkatkan adenosin monofosfat siklik (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) lokal pada sel enterik. Toksin ST bersifat stabil terhadap panas dan menstimulasi guanil monofosfat siklik. *Escherichia coli* yang memiliki enterotoksin-enterotoksin ini berhubungan dengan *traveller's diarrhoea* (diare yang terjadi pada pelancong) penyakit diare cair yang singkat.

*Escherichia coli enteroagregatif* (EAggEC). Beberapa strain *Escherichia coli* dapat melekat ke sel enterik dan menyebabkan agregasi sel enterik tersebut. Bakteri ini tidak menginvasi sel, dan dikenal sebagai *Escherichia coli* enteroagregatif (enteroaggregative *Escherichia coli*, EAggEC) serta dapat menyebabkan diare kronik. Bakteri ini diselubungi dengan struktur fibril yang diduga memerantarai penempelan. Strain mengekspresikan toksin yang menyerupai ST atau toksin yang menyerupai hemolisin.

*Escherichia coli enteropatogenik* (EPEC). *Escherichia coli* dengan karakteristik ini merupakan yang pertama dikenali sebagai patogen primer yang

menyebabkan wabah diare di tempat perawatan anak. Penempelan berhubungan dengan hilangnya mikrovili dan disebabkan oleh pengaturan ulang dari aktin sel pejamu.

*Escherichia coli enterohemoragik* (EHEC) Strain ini memproduksi verotoksin yang dinamakan demikian karena aktivitasnya pada sel vero in vitro. Diare berdarah yang disebabkan dapat dipersulit oleh hemolisis dan gagal ginjal akut: sindrom hemolitik-uremik. Organisme ini komensal pada sapi dan ditransmisikan ke manusia melalui buruknya higiene di tempat pemotongan hewan dan tempat produksi makanan, Toksin yang serupa (toksin Shiga), merupakan determinan virulensi utama pada *Shigella dysenteriae* (Koes, 2019).

#### **D. Bakteri *Klebsiella pneumoniae***

##### **1. Pengertian**

*Klebsiella pneumoniae* merupakan bakteri Gram-negatif, berkapsul, tidak bergerak, dan bersifat anaerob fakultatif. Bakteri ini pertama kali ditemukan oleh Edwin Klebs pada tahun 1875 dari saluran pernapasan pasien pneumonia, lalu dijelaskan lebih lanjut oleh Carl Friedländer pada tahun 1882, sehingga sempat dikenal sebagai basil Friedländer. Genus *Klebsiella* memiliki beberapa spesies, antara lain *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella rhinoscleroma*, dan *Klebsiella pneumoniae*. Dari ketiganya, *K. pneumoniae* merupakan spesies yang paling sering menjadi penyebab infeksi oportunistik maupun infeksi terkait tindakan medis, sehingga memiliki dampak klinis penting. Pada manusia, bakteri ini umumnya dapat hidup secara normal di rongga hidung dan saluran pencernaan tanpa menimbulkan gejala. Namun, dalam kondisi tertentu seperti penurunan imunitas, diabetes, penggunaan glukokortikoid, atau pasca



transplantasi organ, kolonisasi dapat berkembang menjadi infeksi serius (Chang et al., 2021).

## 2. Klasifikasi

Domain : Pseudomonadati

Filum : Pseudomonadota

Kelas : Gammaproteobacteria

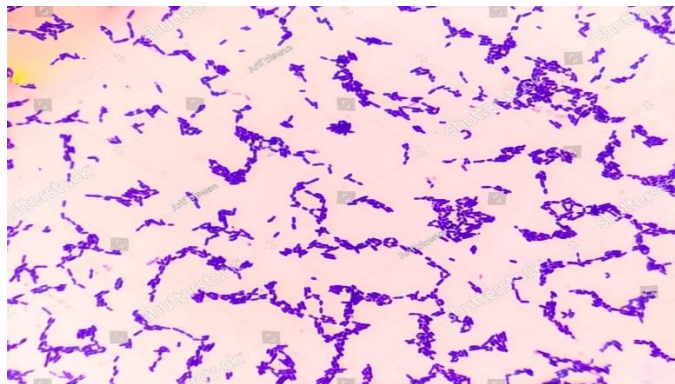
Ordo : Enterobacterales

Famili : Enterobacteriaceae

Genus : *Klebsiella*

Spesies : *Klebsiella pneumoniae* (Reimer et al., 2025a).

## 3. Morfologi



Gambar 3. Morfologi *Klebsiella Pneumoniae*  
(Sumber: Biswas, 2023)

*Klebsiella pneumoniae* merupakan bakteri Gram-negatif yang memiliki genom aksesori berupa plasmid dan lokus gen pada kromosom. Genom tambahan ini berperan penting dalam membedakan strain *K. pneumoniae* menjadi tiga kelompok utama, yaitu strain oportunistik, hipervirulen, dan strain yang resistan terhadap berbagai antibiotik. Keberadaan faktor genetik ini juga yang membedakan *K. pneumoniae* dari spesies lain yang masih berkerabat dekat, seperti *Klebsiella variicola* dan *Klebsiella*

*quasipneumoniae*. Pada kondisi tertentu, beberapa strain *K. pneumoniae* dapat bersifat oportunistik dengan menginfeksi pasien yang kritis atau memiliki sistem imun lemah. Bakteri ini dikenal sebagai penyebab umum infeksi terkait pelayanan kesehatan, terutama pneumonia, infeksi saluran kemih (ISK), dan infeksi aliran darah (Rakanita, 2023).

#### 4. Patogenesis

*Klebsiella pneumoniae* memiliki kapsul yang tersusun dari polisakarida asam kompleks, dan kapsul ini berperan besar dalam menentukan tingkat patogenisitasnya. Fungsi kapsul adalah melindungi bakteri dari proses fagositosis dan serangan protein bakterisida dalam serum. Selain itu, kapsul juga membantu bakteri menempel pada sel inang melalui struktur perlekatan berupa fimbria maupun non-fimbria, yang keduanya sangat penting dalam memulai proses infeksi (John V. Ashurst & Dawson, 2023).

Pertahanan tubuh terhadap invasi bakteri terutama bergantung pada dua mekanisme, yaitu granulosit polimorfonuklear yang berfungsi memfagositosis (memakan dan menghancurkan) bakteri, serta protein komplemen dalam serum yang memiliki sifat membunuh bakteri. Pada infeksi *Klebsiella pneumoniae*, jalur alternatif aktivasi komplemen bekerja lebih aktif (Bengoechea & Pessoa, 2019). Selain itu, enzim mieloperoksidase dari neutrofil dan protein pengikat lipopolisakarida juga berperan penting dalam melawan infeksi bakteri ini.

#### E. Antibiotik

Antibiotik merupakan salah satu agen yang sangat penting dalam pelayanan kesehatan modern untuk mengatasi infeksi bakteri. Namun, penggunaan antibiotik tidak selalu dikenal seperti saat ini. Sejak zaman kuno, manusia telah berupaya menemukan

berbagai cara untuk mengobati infeksi dengan memanfaatkan bahan-bahan yang tersedia, seperti pewarna alami, jamur, dan bahkan logam berat, yang pada masa itu diyakini memiliki efek penyembuhan. Dalam dunia medis, berbagai jenis mikroorganisme memiliki peran penting sebagai penyebab penyakit, di antaranya bakteri, virus, jamur, dan parasit. Dari berbagai mikroorganisme tersebut, antibiotik secara khusus dirancang untuk menargetkan bakteri, sehingga penggunaannya ditujukan untuk pengobatan dan pencegahan infeksi bakteri (Patel et al., 2025).

#### **F. Antibiotik Golongan $\beta$ -laktamase**

Antibiotik  $\beta$ -laktam mencakup beberapa golongan obat yang memiliki struktur cincin  $\beta$ -laktam, seperti penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, dan inhibitor  $\beta$ -laktamase. Secara umum, antibiotik  $\beta$ -laktam bersifat bakterisid dan banyak yang efektif terhadap bakteri Gram-positif maupun Gram-negatif (Pandey & Cascella, 2023). Obat ini bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri, khususnya pada tahap terakhir pembentukan peptidoglikan, yaitu heteropolimer yang memberikan kekuatan mekanik pada dinding sel bakteri.

Mekanisme kerja enzim  $\beta$ -laktamase dalam merusak cincin  $\beta$ -laktam dibedakan menjadi dua tipe utama :

1. Sebagian besar enzim  $\beta$ -laktamase memiliki gugus serin pada sisi aktifnya dan termasuk dalam kelas A, C, dan D. Gugus serin ini berinteraksi secara irreversibel dengan atom karbonil pada cincin  $\beta$ -laktam, menyebabkan cincin tersebut terbuka dan menjadi tidak aktif. Jenis enzim  $\beta$ -laktamase ini umumnya mampu menguraikan antibiotik golongan penisilin, sefalosporin, dan monobaktam.

2. Sebagian kecil enzim  $\beta$ -laktamase mengandung ion logam, biasanya seng ( $Zn^{2+}$ ), pada sisi aktifnya dan dikenal sebagai metallo- $\beta$ -laktamase (kelas B). Enzim jenis ini mampu menonaktifkan antibiotik penisilin, sefalosporin, dan karbapenem, tetapi tidak efektif terhadap monobaktam (Azizah et al., 2025).

## 1. Klasifikasi Antibiotik $\beta$ -Lactam

Penisilin merupakan antibiotik  $\beta$ -laktam yang memiliki struktur dasar berupa cincin  $\beta$ -laktam yang terikat pada cincin tiazolidin, membentuk inti asam 6-aminopenisililat (6-APA). Inti struktur ini memiliki berbagai modifikasi pada rantai sisi C-6, yang umumnya berakhiran "-*silin*", sehingga menghasilkan beragam turunan penisilin. Berdasarkan variasi rantai sisi tersebut, kelompok penisilin mencakup penisilin alami, penisilin resisten terhadap  $\beta$ -laktamase, aminopenisilin, karboksipenisilin, dan ureidopenisilin, yang masing-masing memiliki perbedaan spektrum antibakteri serta tingkat kerentanan terhadap enzim  $\beta$ -laktamase. Struktur dasar ini berperan penting dalam aktivitas antimikroba karena cincin  $\beta$ -laktam bekerja dengan menghambat enzim transpeptidase dalam proses sintesis dinding sel bakteri (Wright & Wilkowske, 1991)(Mato et al., 2024).

Sefalosporin merupakan salah satu golongan antibiotik  $\beta$ -laktam yang banyak digunakan dalam terapi infeksi bakteri, baik yang disebabkan oleh bakteri Gram-positif maupun Gram-negatif. Aktivitas antibakteri sefalosporin bekerja melalui penghambatan sintesis dinding sel bakteri. Berdasarkan perbedaan spektrum aktivitasnya, sefalosporin diklasifikasikan ke dalam lima generasi, di mana generasi awal memiliki aktivitas yang lebih dominan terhadap bakteri gram-positif, sedangkan generasi selanjutnya menunjukkan spektrum yang semakin luas terhadap bakteri gram-negatif. Secara klinis,

sefalosporin digunakan dalam pengobatan berbagai infeksi, termasuk infeksi kulit dan jaringan lunak, pneumonia, meningitis, serta infeksi lainnya sesuai dengan karakteristik masing-masing generasi. Meskipun memiliki mekanisme kerja yang serupa dengan penisilin, sefalosporin menunjukkan variasi spektrum antibakteri yang ditentukan oleh perbedaan struktur kimianya (Toai Bui et al., 2024).

Monobaktam adalah antibiotik monosiklik -laktam yang dihasilkan oleh bakteri. Tidak seperti kebanyakan -laktam lainnya, cincin -laktam tidak terikat pada cincin lainnya. Monobaktam hanya efektif melawan bakteri Gram-negatif yang bersifat aerobik (Pandey & Cascella, 2023).

Karbapenem adalah jenis antibiotik beta-laktam yang dapat membunuh bakteri gram positif dan gram negatif, baik dalam lingkungan aerobik maupun anaerobik. Karbapenem pertama, tienamisin, ditemukan pada tahun 1970an (Bush & Bradford, 2016).

#### **G. Uji saring (*Screening*) Extended Spectrum $\beta$ -lactamase**

Uji saring (*screening*) terhadap enzim *extended spectrum betalactamase* (ESBL) adalah uji awal untuk mengetahui apakah isolat yang berhasil di isolasi adalah isolat yang resisten, intermediet atau sensitif. Pendeteksian dilakukan melalui teknik kultur fenotipik dengan antibiotik sebagai indikator resistensi. Jika isolat menunjukkan penurunan sensitivitas atau resistensi terhadap antibiotik  $\beta$ -laktam spektrum luas seperti ceftazidime atau cefotaxime, maka isolat tersebut dicurigai ESBL-positif dan perlu dilanjutkan ke uji konfirmasi (Noster, J. et al., 2021).

## H. Metode pemeriksaan bakteri penghasil ESBL

Sejak pertama kali ESBL dikenali pada akhir 1980-an dan awal 1990-an, berbagai metode deteksi telah dikembangkan. Sampai akhir 1990-an, belum ada pedoman internasional standar yang mapan, dan beberapa laboratorium eksperimen menggunakan pendekatan awal seperti *disk diffusion*, *MIC determination*, *double disc synergy*, dan deteksi gen sederhana. Seiring waktu, lembaga standar internasional seperti CLSI dan EUCAST mulai memberikan pedoman yang lebih terstandarisasi untuk skrining dan konfirmasi ESBL. Deteksi modern melibatkan kombinasi metode fenotipik (*disc diffusion*, *MIC*, *double disc synergy test*) serta metode genotipik (PCR untuk gen ESBL) untuk mendeteksi bakteri penghasil *Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase* (ESBL), metode pemeriksaan laboratorium dikategorikan menjadi metode fenotipik dan metode genotipik. Metode fenotipik digunakan untuk mengamati karakteristik pertumbuhan bakteri dan respons terhadap antibiotik, sedangkan metode genotipik memfokuskan pada deteksi gen pengkode ESBL melalui teknik molekuler. Adapun metode yang digunakan adalah sebagai berikut: (Aruhomukama, 2020a).

### 1) . Metode fenotipik

#### a. *Disc Diffusion Testing* (Difusi Cakram)

Metode *disc diffusion* merupakan salah satu metode fenotipik yang paling umum digunakan sebagai uji saring (screening) awal untuk mendeteksi bakteri penghasil *Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase* (ESBL). Prinsip metode ini didasarkan pada pengukuran zona hambat pertumbuhan bakteri terhadap antibiotik  $\beta$ -laktam, seperti cefotaxime atau ceftazidime, yang ditempatkan pada cakram antibiotik di atas media Mueller-Hinton agar yang telah diinokulasi dengan suspensi bakteri uji. Setelah

inkubasi selama 18–24 jam, diameter zona hambat di sekitar cakram antibiotik diukur dan dibandingkan dengan kriteria interpretasi yang ditetapkan oleh *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Isolat yang menunjukkan zona hambat lebih kecil dari nilai standar atau tidak sesuai dengan kriteria CLSI dianggap sebagai isolat suspek penghasil *Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase* ESBL dan memerlukan pemeriksaan lanjutan untuk konfirmasi. Metode ini memiliki kelebihan karena sederhana, relatif murah, serta mudah diimplementasikan di laboratorium mikrobiologi rutin. Namun, metode disc diffusion hanya berfungsi sebagai uji saring awal dan memiliki keterbatasan berupa kemungkinan hasil positif palsu apabila resistensi disebabkan oleh mekanisme lain selain produksi ESBL (Aruhomukama, 2020b).

b. Metode MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*)

Metode *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) merupakan metode fenotipik kuantitatif yang digunakan untuk menentukan konsentrasi terendah antibiotik yang masih mampu menghambat pertumbuhan bakteri. Dalam deteksi ESBL, pengukuran MIC dilakukan baik terhadap antibiotik  $\beta$ -laktam tunggal maupun antibiotik yang dikombinasikan dengan inhibitor  $\beta$ -laktamase, seperti asam klavulanat. Penurunan nilai MIC yang signifikan setelah penambahan inhibitor menunjukkan adanya aktivitas enzim ESBL pada isolat bakteri tersebut. Dibandingkan dengan metode disc diffusion, metoda MIC memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dan memberikan hasil yang lebih akurat karena bersifat kuantitatif. Meskipun demikian, metode ini memerlukan fasilitas laboratorium yang lebih lengkap, prosedur yang lebih kompleks, serta biaya yang relatif lebih tinggi sehingga

tidak selalu tersedia di semua laboratorium mikrobiologi klinik (Castanheira et al., 2021).

c. *Double Disc Synergy Test (DDST)*

*Double Disc Synergy Test (DDST)* merupakan metode fenotipik konfirmasi yang digunakan untuk mendeteksi produksi *Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase* (ESBL) berdasarkan interaksi sinergis antara antibiotik  $\beta$ -laktam dan inhibitor  $\beta$ -laktamase. Pada metode ini, cakram antibiotik  $\beta$ -laktam seperti cefotaxime atau ceftazidime diletakkan berdekatan dengan cakram yang mengandung amoksisilin-klavulanat pada media Mueller-Hinton agar yang telah diinokulasi bakteri uji. Hasil positif ESBL ditandai dengan adanya perluasan zona hambat antibiotik menuju cakram inhibitor, yang menunjukkan bahwa aktivitas antibiotik meningkat akibat penghambatan enzim  $\beta$ -laktamase oleh klavulanat. Metode DDST memiliki kelebihan berupa prosedur yang sederhana, biaya relatif rendah, serta interpretasi hasil yang cukup jelas. Namun, metode ini memiliki keterbatasan, terutama pada isolat yang juga memproduksi enzim AmpC atau memiliki tingkat resistensi yang tinggi, serta hasil yang dapat dipengaruhi oleh jarak antar cakram antibiotic (Lim et al., 2017).

2) Metode genotipik

*Molecular Testing (PCR / Sequencing)*

Pemeriksaan molekuler umumnya dilakukan dengan teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR) atau sekuensing DNA untuk mengidentifikasi gen ESBL spesifik, seperti bla\_CTX-M, bla\_TEM, dan SHV. Proses ini diawali dengan ekstraksi DNA dari isolat bakteri, kemudian dilakukan amplifikasi gen target



menggunakan primer spesifik. Keberadaan gen tersebut menunjukkan bahwa bakteri memiliki potensi genetik untuk memproduksi enzim *Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase* (ESBL)S. Metode molekuler memiliki keunggulan berupa tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi serta kemampuan untuk menentukan tipe ESBL secara akurat. Meskipun demikian, metode ini memerlukan fasilitas laboratorium molekuler yang memadai, tenaga terlatih, serta biaya yang lebih tinggi dibandingkan metode fenotipik, sehingga penggunaannya masih terbatas pada laboratorium tertentu (Aruhomukama, 2020a).