

BAB 1**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Klebsiella pneumoniae, dalam decade akhir ini, sering diidentifikasi sebagai penyebab utama pneumonia bakterial terkait penggunaan ventilasi pada pasien pasca operasi ataupun berbagai penyakit kritis yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) (Zheng *et al*, 2018, Nirwati *et al*, 2019, Buffet *et al*, 2021, Schulze *et al*, 2021). Studi surveilans dari RSUD Dr Soetomo, Surabaya, periode 2019-2020, menunjukkan *Klebsiella pneumoniae* sebagai bakteri Gram negatif utama yang menyebabkan infeksi nosokomial terkait ventilator pada pasien ICU. Penggunaan alat medis dalam jangka lama, seperti *endotracheal tube*, dikenal mampu menyediakan permukaan non-shedding pada kondisi lingkungan cair yang non steril, di mana memungkinkan terjadi gangguan pembersihan mukosa sehingga menurunkan pertahanan inang, mempromosikan percepatan pertumbuhan kolonisasi flora normal saluran nafas menjadi ketidakseimbangan dysbiosis yang dominan dalam membentuk lapisan biofilm yang persisten dan sangat sukar untuk ditembus oleh antibiotik (Summaiya *et al*, 2012, Jefferson, 2004, Pope *et al*, 2019).

Selain menghambat perfusi antibiotik melalui matriks biofilm, *Klebsiella pneumoniae* juga dikenal membawa plasmid yang menyandikan mekanisme resistensi antibiotika kelas aminoglikosida, fluoroquinolone dan ESBL (Tille *et al*, 2017). Mekanisme resistensi ini terjadi karena paparan terhadap antibiotik spektrum luas sebelumnya, dan fenomena *selective pressure*, di mana sebagai mekanisme pertahanan *Klebsiella pneumoniae* akan

selalu berusaha untuk meningkatkan *biological fitness cost* dengan meningkatkan daya virulensinya dan mempercepat tingkat pertumbuhannya (Tille *et al*, 2017, Johnson, 2018).

Zat besi adalah mikronutrien essensial yang dibutuhkan untuk kesehatan tumbuh kembang manusia maupun sel bakteri, di mana masih menjadi masalah kesehatan malnutrisi global dan di Indonesia, yang berusaha diberantas melalui program *Sustainable Development Goal-2* (SDG-2) dengan mendeteksi angka prevalensi kekurangan zat besi dan stunting pada balita dan angka prevalensi anemia defisiensi besi pada wanita usia produktif (Ernawati, F. Syauqy, A. Arifin, AY. Soekatri, MYE. Sandjaja, 2021, Riskesdas, 2018).

Sedangkan ketersediaan zat besi untuk bakteri tergantung pada lingkungan habitatnya. Pada habitat *in vivo*, dalam tubuh inang, sumber zat besi berasal dari penumpukan zat besi di saluran cerna inang yang tidak diekskresikan. Zat besi yang berada pada saluran cerna akan diserap kembali oleh sel enterosit dan sisanya yang tidak terserap akan digunakan oleh bakteri endogen *Enterobacteriaceae*, seperti *Klebsiella pneumoniae* untuk pertumbuhan dan pembentukan biofilm sebagai tahap siklus hidup bakteri tersebut (Burret *et al*, 2019). Ketersediaan zat besi pada sel epitel mukosa saluran nafas berasal dari pelepasan besi dari ikatan transferrin dan ferritin jaringan paru inang ke cairan saluran nafas untuk pembersihan sel mukosa atau disimpan ke sistem retikuloendotelial untuk penyimpanan jangka panjang (Ghio *et al*, 2006). Sebuah studi yang dilakukan oleh Gallo *et al*, 2012, menunjukkan bahwa *Klebsiella pneumoniae* dapat tumbuh menggunakan sumber energi dari Fe(III) sitrat, menghasilkan asam asetat dan karbondioksida, disertai reduksi Fe(III) menjadi Fe(II) dan produksi

eksopolisakarida yang tersusun dari rhamnose dalam konsentrasi tinggi yang memiliki sifat membentuk lapisan pada permukaan abiotik sehingga meningkatkan kemampuan pembentukan biofilmnya. Kemampuan menggunakan zat besi ini adalah faktor virulensi *Klebsiella pneumoniae* yang penting dan sebagai respon terhadap lingkungan yang miskin zat besi.

Klebsiella pneumoniae memiliki gen sintesa protein siderophore, senyawa berukuran kecil untuk *uptake* atau *chelating* zat besi, berupa senyawa enterobactin, salmochelin, aerobactin and yersiniabactin, (Lodge *et al*, 1986, Bengoechea *et al*, 2019, Parmanada *et al*, 2019, Effah *et al*, 2020). Sistem penyerapan zat besi afinitas tinggi ini adalah faktor virulensi utama *Klebsiella pneumoniae* dalam bertahan hidup selama kondisi infeksi, di mana terjadi keterbatasan nutrisi dan zat besi (Lodge *et al*, 1986, Parmanada *et al*, 2019, Effah *et al*, 2020). Setelah berhasil mengkolonisasi permukaan mukosa, *Klebsiella pneumoniae* akan membentuk biofilm dalam siklus hidup alami untuk bertahan hidup di lokasinya (Summayah *et al*, 2012, Jefferson, 2004, Tille *et al*, 2017, Johnson, 2018, Pope *et al*, 2019). Biofilm yang dibentuk oleh *Klebsiella pneumoniae* ini, dapat melepaskan sel-sel planktonik bakteri menggunakan pesinyalan quorum sensing sehingga terjadi translokasi, dan apabila disertai kondisi inang dengan penurunan sistem kekebalan tubuh dapat menyebabkan infeksi aliran darah lebih lanjut (Buffet *et al*, 2021, Schulze *et al*, 2021).

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh beberapa konsentrasi zat besi terhadap kecepatan pertumbuhan jumlah sel dan kemampuan membentuk biofilm pada bakteri Gram negatif *Klebsiella*

pneumoniae classic dan *ESBL*, sehingga dapat memberikan saran penanganan infeksi yang tepat.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang tersebut maka dapat dibuat rumusan masalah:

1. Apakah pemberian zat besi mempengaruhi jumlah sel *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ESBL* ?
2. Apakah pemberian zat besi mempengaruhi pembentukan biofilm oleh *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ESBL* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis pengaruh pemberian zat besi terhadap jumlah dan pembentukan biofilm oleh *Klebsiella pneumoniae*, *K. pneumoniae ESBL* .

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menghitung jumlah sel *Klebsiella pneumoniae*, *K. pneumoniae ESBL* yang diberi zat besi
2. Mengukur pembentukan biofilm oleh *Klebsiella pneumoniae*, *K. pneumoniae ESBL* yang diberi zat besi

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberi bukti adanya pengaruh pemberian zat besi terhadap jumlah dan pembentukan biofilm oleh *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ESBL*.

1.4.2 Manfaat praktis

Memberi penanganan infeksi dan pemberian suplemen zat besi dalam waktu yang lebih tepat.