Ketika antibiotik kehilangan daya, peradaban medis kehilangan salah satu fondasinya. **NANOFRONTIERS** membawa pembaca dari biologi resistensi, biofilm, dan pertarungan patogen–sistem imun menuju dunia nanopartikel, nanocarrier, nanozyme, smart dressing, theranostics, dan AI. Buku ini tidak memandang nanoteknologi sebagai solusi ajaib, melainkan sebagai platform yang harus dibuktikan melalui mekanisme, keamanan, standardisasi, regulasi, ekonomi, dan One Health.

Ditulis sebagai referensi lintas disiplin, buku ini menghubungkan mikrobiologi, farmakologi antimikroba, imunologi, regenerative medicine, ilmu material, artificial intelligence, kesehatan masyarakat, kebijakan kesehatan, dan geopolitik inovasi. Pembaca akan menemukan bagaimana material nano dapat menembus biofilm, mengaantarkan antibiotik secara presisi, memodulasi respons imun, mengaktifkan terapi fototermal-fotodinamik, membantu diagnosis cepat, sekaligus menghadirkan pertanyaan baru tentang nanotoxicology, resistome, akses, dan keadilan teknologi.

NANOFRONTIERS adalah peta konseptual menuju perang melawan AMR pada 2030-2050: lebih presisi, lebih terintegrasi, dan lebih bertanggung jawab.

NANOFRONTIERS I

Resistensi Antimikroba dan Nanomedisin

NANOFRONTIERS I

Resistensi Antimikroba dan Nanomedisin

Edisi 1



Zakia Asrifah Ramly
Dito Anurogo
Muh Ihya U Rahawarin

NANOFRONTIERS I: RESISTENSI ANTIMIKROBA DAN NANOMEDISIN

Zakia Asrifah Ramly, M.Si., CPS.
Dito Anurogo, M.D., M.Sc., Ph.D
Muhammad Ihya U. Rahawarin, M.D., Sp.B-ET., FICS., FINACS., AIFO-K., CPM., CLM

PT Andalas Global Research Center

Penerbit PT Andalas Global Research Center

Judul	: **Nanofrontiers I: Resistensi Antimikroba dan Nanomedisin**
Penulis	: Zakia A., Dito A., Muhammad I.
Editor	: Fitri Arianti Saputri, S.H.
Ilustator	: Rahmat Purnomo, S.Kom.
Penerbit	: **PT Andalas Global Research Center** Jl. Mulia 2, No. 52A, Sariharjo, Ngaglik, Sleman, Dareah Istimewa Yogyakarta 55581
Telp	: +62 811 7488 066
Email	: globalpublisherofficial@gmail.com
Website	: www.andalaspress.com
ISBN	: xxxx

Anggota Ikatan Penerbit Indonesia (IKAPI)
ix + 95 halaman; 14,8 cm x 21 cm

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

Diterbitkan oleh PT Andalas Global Research Center, Yogyakarta, 2026

KATA PENGANTAR

Resistensi antimikroba merupakan salah satu ujian terbesar bagi kedokteran modern karena mengancam efektivitas intervensi yang selama beberapa dekade dianggap rutin. Ketika infeksi tidak lagi dapat ditangani dengan pilihan yang aman, cepat, dan terjangkau, dampaknya menjalar ke pembedahan, transplantasi, kemoterapi, perawatan intensif, kesehatan ibu dan anak, serta ketahanan sistem kesehatan. Analisis global terbaru menunjukkan bahwa beban bacterial AMR akan tetap besar hingga pertengahan abad ini bila tindakan pencegahan, akses terapi, dan inovasi tidak membaik secara substansial.

Nanoteknologi menawarkan cara baru untuk memikirkan masalah tersebut. Ia dapat menghasilkan material dengan aktivitas antimikroba intrinsik, membawa antibiotik ke lokasi yang sulit dijangkau, menembus biofilm, memodulasi respons imun, mengaktifkan terapi berbasis cahaya atau ultrasound, serta menggabungkan diagnosis dan terapi. Namun potensi itu tidak boleh dipisahkan dari isu nanotoxicology, resistome, manufacturing,

standardisasi, regulasi, biaya, dan akses. Keunggulan di laboratorium belum tentu berarti manfaat klinis, dan material yang membunuh bakteri dengan efektif belum tentu aman bagi jaringan manusia atau lingkungan.

NANOFRONTIERS disusun untuk mempertemukan mikrobiologi, farmakologi antimikroba, imunologi, nanomedisin, regenerative medicine, artificial intelligence, One Health, kebijakan kesehatan, dan geopolitik inovasi. Buku ini sengaja bergerak dari mekanisme dasar menuju translasi klinis dan horizon 2030-2050. Pembaca diajak melihat bahwa masa depan pengendalian AMR kemungkinan bukan berupa satu 'peluru ajaib', melainkan ekosistem intervensi presisi yang menggabungkan surveillance, diagnostik cepat, stewardship, bahan cerdas, terapi kombinasi, host-directed therapy, dan tata kelola global.

Semoga buku ini dapat menjadi pijakan konseptual bagi mahasiswa, dokter, apoteker, mikrobiolog, peneliti biomedis, ilmuwan material, engineer, praktisi kesehatan masyarakat, regulator, serta pengambil kebijakan untuk menilai nanoteknologi secara kritis, proporsional, dan berbasis bukti.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR iii
DAFTAR ISI v
BAB I RESISTENSI ANTIMIKROBA: ANCAMAN DI ERA MODERN
....1
BAB II DUNIA MIKROBA DAN MEKANISME RESISTENSI 57
BAB III KETERBATASAN TERAPI ANTIMIKROBA KONVENSIONAL
..... 87
BAB IV SISTEM IMUN DALAM MENGHADAPI INFEKSI 113
BAB V INTERAKSI PATOGEN DAN SISTEM IMUN PADA INFEKSI
RESISTEN 151
BAB VI NANOTEKNOLOGI DAN NANOMEDISIN 172
BAB VII NANOMATERIAL ANTIMIKROBA DARI LOGAM HINGGA
BIOMATERIAL 195
BAB VIII SINTESIS DAN KARAKTERISASI NANOPARTIKEL 254
GLOSARIUM 312
DAFTAR PUSTAKA.....348

BAB I
Resistensi Antimikroba: Ancaman di Era Modern

Resistensi antimikroba (antimicrobial resistance/AMR) adalah perubahan kemampuan mikroorganisme sehingga obat yang sebelumnya efektif tidak lagi mampu menghambat atau membunuhnya pada paparan yang secara klinis relevan. AMR bukan sekadar persoalan resep antibiotik; ia merupakan fenomena evolusi yang dipercepat oleh tekanan seleksi, transmisi, kelemahan pencegahan infeksi, kualitas obat, limbah antimikroba, perdagangan dan mobilitas manusia, serta ketimpangan akses layanan. Karena itu, pembahasan AMR harus bergerak dari molekul ke populasi dan dari bangsal rumah sakit ke peternakan, lingkungan, industri farmasi, dan tata kelola global.

Catatan Evidensi

GBD AMR 2024 membedakan kematian associated with AMR dari attributable to AMR dan memproyeksikan sekitar 1,91 juta kematian attributable per tahun pada 2050 dalam skenario referensi. WHO BPPL 2024 mengelompokkan 15 famili patogen bakteri resisten ke prioritas kritis, tinggi, dan sedang.

1.1 Konsep Dasar Antimicrobial Resistance

1.1.1 Pengertian Resistensi Antimikroba

Antimicrobial Resistance (AMR) atau resistensi antimikroba adalah kondisi ketika mikroorganisme, seperti bakteri, virus, jamur, atau parasit, mengalami perubahan sehingga tidak lagi memberikan respons yang memadai terhadap obat antimikroba yang sebelumnya efektif untuk menghambat pertumbuhan atau membunuhnya.

Menurut konsep biologis, resistensi merupakan kemampuan suatu mikroorganisme untuk bertahan terhadap konsentrasi antimikroba yang sebelumnya mampu menghambat pertumbuhan atau mengeliminasi mikroorganisme tersebut. Resistensi dapat berkembang melalui mutasi genetik spontan atau perolehan gen resistensi dari mikroorganisme lain.

AMR merupakan istilah luas yang mencakup beberapa bentuk resistensi berdasarkan jenis mikroorganisme dan obat yang digunakan.

- Resistensi antibiotik (Antibiotic Resistance): kemampuan bakteri untuk bertahan terhadap antibiotik yang digunakan dalam pengobatan infeksi bakteri.
- Resistensi antivirus (Antiviral Resistance): kemampuan virus untuk mengalami perubahan yang mengurangi efektivitas obat antivirus.
- Resistensi antijamur (Antifungal Resistance): kemampuan jamur untuk bertahan terhadap obat antijamur.
- Resistensi antiparasit (Antiparasitic Resistance): kemampuan parasit untuk bertahan terhadap obat yang digunakan dalam pengobatan infeksi parasit, seperti malaria.

Resistensi antimikroba perlu dibedakan dari kegagalan terapi secara umum. Kegagalan terapi dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti ketidakpatuhan pasien, dosis yang tidak sesuai, gangguan penyerapan obat, interaksi obat, gangguan sistem imun, atau kesalahan diagnosis. Sebaliknya, resistensi antimikroba secara khusus berkaitan dengan karakteristik mikroorganisme yang

menyebabkan obat tidak lagi memiliki aktivitas yang memadai pada kondisi tertentu.

Resistensi juga tidak berarti bahwa setiap mikroorganisme yang terpapar antimikroba akan menjadi resisten. Mikroorganisme yang memiliki sifat sensitif tetap dapat dihambat atau dibunuh oleh obat yang sesuai. Namun, paparan antimikroba dapat menyeleksi mikroorganisme yang memiliki sifat resisten sehingga mikroorganisme tersebut mempunyai peluang lebih besar untuk bertahan hidup dan berkembang biak.

1.1.2 Perbedaan Resistensi Alami dan Resistensi Didapat

Berdasarkan asal-usulnya, resistensi antimikroba dapat dibedakan menjadi resistensi alami (intrinsic resistance) dan resistensi didapat (acquired resistance).

A. Resistensi alami (*Intrinsic resistance*)

Resistensi alami merupakan sifat bawaan suatu spesies mikroorganisme yang secara alami tidak sensitif terhadap jenis antimikroba tertentu. Sifat ini dapat berkaitan dengan struktur sel, karakteristik fisiologis, atau ketiadaan target molekuler yang diperlukan oleh obat.

Sebagai contoh, bakteri *Mycoplasma pneumoniae* secara alami tidak sensitif terhadap antibiotik golongan beta-laktam karena tidak memiliki dinding sel peptidoglikan yang menjadi target utama antibiotik tersebut. Demikian pula, bakteri Gram-negatif memiliki membran luar yang dapat membatasi masuknya sejumlah antibiotik sehingga berkontribusi terhadap resistensi intrinsik terhadap obat tertentu.

Resistensi alami merupakan karakteristik biologis yang dapat ditemukan pada seluruh atau sebagian besar anggota spesies tertentu. Keberadaannya tidak selalu menunjukkan bahwa mikroorganisme tersebut baru saja terpapar antimikroba.

B. Resistensi didapat (*Acquired resistance*)

Resistensi didapat merupakan resistensi yang muncul pada mikroorganisme yang sebelumnya sensitif terhadap antimikroba tertentu atau memiliki tingkat sensitivitas yang berbeda. Resistensi ini terjadi akibat perubahan materi genetik atau perolehan gen resistensi dari mikroorganisme lain.

Resistensi didapat dapat berkembang melalui dua mekanisme utama, yaitu:

1. Mutasi kromosomal, yaitu perubahan pada urutan DNA mikroorganisme yang dapat mengubah struktur target obat, meningkatkan produksi protein tertentu, atau memengaruhi mekanisme masuk dan keluarnya obat.
2. Transfer gen horizontal (horizontal gene transfer), yaitu perpindahan materi genetik antarmikroorganisme yang memungkinkan penyebaran gen resistensi, termasuk antarbakteri yang berbeda.

Sebagai contoh, mutasi pada gen yang mengode DNA girase dapat menyebabkan resistensi bakteri terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon. Sementara itu, perolehan gen bla yang mengode enzim beta-laktamase tertentu dapat menyebabkan resistensi terhadap berbagai antibiotik beta-laktam.

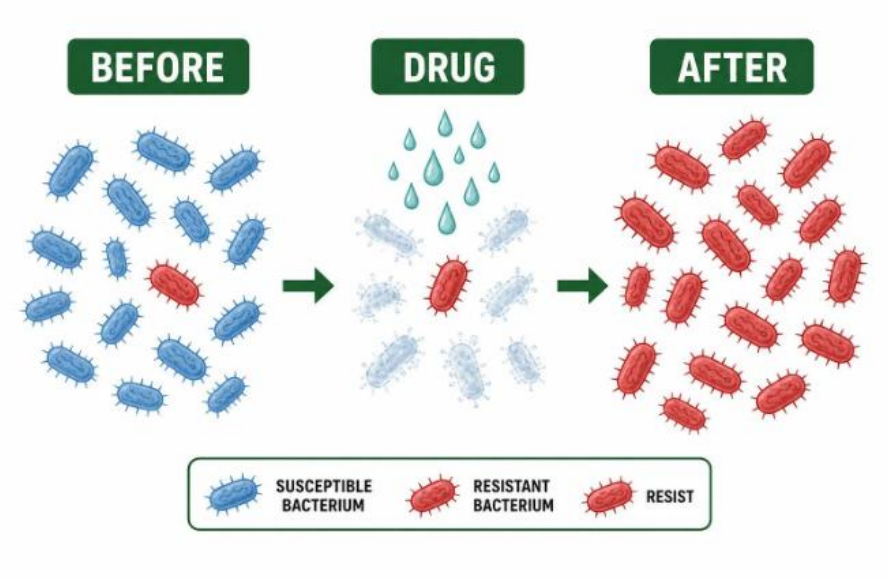
Tabel 1.1 Perbandingan resistensi alami dan resistensi didapat

Aspek	**Resistensi alami**	**Resistensi didapat**
Asal	Karakteristik bawaan mikroorganisme	Mutasi atau perolehan gen resistensi
Mekanisme	Struktur dan fisiologi alami	Perubahan genetik atau transfer gen
Distribusi	Umumnya khas spesies atau kelompok tertentu	Dapat bervariasi antargalur dalam satu spesies

Hubungan dengan paparan obat	Tidak harus didahului paparan obat	Dapat terseleksi dan menyebar akibat tekanan antimikroba
Contoh	Mycoplasma tidak memiliki target dinding sel beta-laktam	E. coli memperoleh gen ESBL

1.1.3 **Proses Seleksi dan Penyebaran Resistensi**

Tekanan seleksi merupakan salah satu faktor penting dalam perkembangan resistensi antimikroba. Ketika populasi mikroorganisme terpapar antimikroba, mikroorganisme yang sensitif umumnya lebih mudah dihambat atau dieliminasi, sedangkan mikroorganisme yang memiliki mekanisme resistensi dapat bertahan hidup.



Gambar 1.1 Proses seleksi resistensi

Proses seleksi resistensi dapat dijelaskan melalui beberapa tahapan:

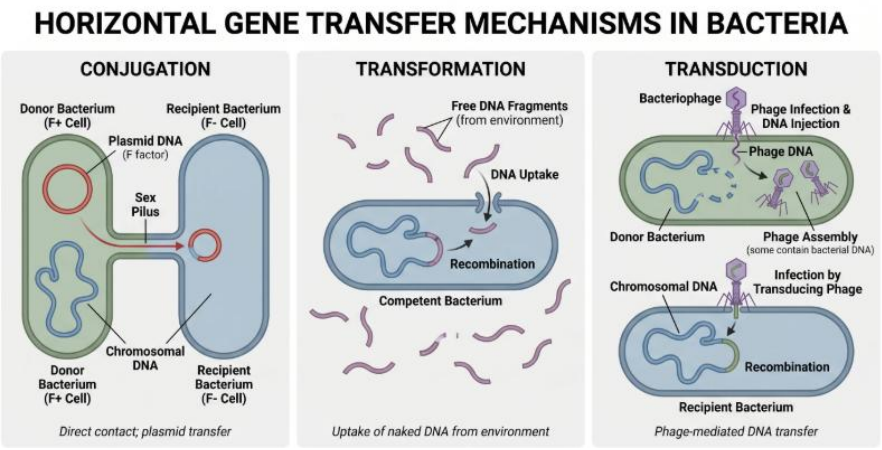
1. Variasi genetik dalam populasi: mikroorganisme memiliki variasi genetik yang dapat memengaruhi sensitivitas terhadap antimikroba.
2. Paparan antimikroba: penggunaan antimikroba memberikan tekanan seleksi terhadap populasi mikroorganisme.
3. Eliminasi mikroorganisme sensitif: mikroorganisme yang sensitif mengalami hambatan pertumbuhan atau kematian akibat paparan obat.
4. Kelangsungan hidup mikroorganisme resisten: mikroorganisme yang memiliki sifat resisten memiliki peluang lebih besar untuk bertahan hidup.
5. Perbanyakan mikroorganisme resisten: mikroorganisme yang bertahan dapat berkembang biak dan meningkatkan proporsi populasi resisten.
6. Penyebaran resistensi: mikroorganisme resisten dapat berpindah antarinang atau menyebarkan gen resistensi kepada mikroorganisme lain melalui mekanisme transfer gen horizontal.

Proses tersebut tidak selalu berlangsung secara berurutan atau menghasilkan resistensi yang sama pada setiap lingkungan. Faktor seperti konsentrasi obat, durasi paparan, karakteristik mikroorganisme, dan kondisi lingkungan turut memengaruhi seleksi resistensi.

1.1.5 Transfer Gen Horizontal pada Bakteri

Transfer gen horizontal merupakan salah satu mekanisme utama penyebaran resistensi antibiotik pada bakteri. Berbeda dengan transfer gen vertikal yang terjadi dari sel induk kepada keturunannya, transfer gen horizontal memungkinkan perpindahan materi genetik antarbakteri yang tidak memiliki hubungan keturunan langsung.

Terdapat tiga mekanisme utama transfer gen horizontal.



Gambar 1.2 Mekanisme utama transfer gen horizontal

A. Transformasi (transformation)

Transformasi merupakan proses pengambilan DNA bebas dari lingkungan oleh bakteri yang kompeten secara alami atau memperoleh kemampuan tersebut dalam kondisi tertentu. DNA yang masuk dapat berintegrasi ke dalam kromosom atau dipertahankan sebagai materi genetik ekstrakromosomal, bergantung pada jenis bakteri dan DNA yang terlibat.

B. Transduksi (transduction)

Transduksi merupakan perpindahan materi genetik antarbakteri melalui perantaraan bakteriofag, yaitu virus yang menginfeksi bakteri. Dalam kondisi tertentu, bakteriofag dapat membawa DNA bakteri dari satu sel ke sel lain sehingga memungkinkan penyebaran gen yang berpotensi memberikan sifat resistensi.

C. Konjugasi (conjugation)

Konjugasi merupakan perpindahan materi genetik antarbakteri melalui kontak langsung yang dimediasi oleh struktur atau sistem transfer tertentu. Proses ini sering melibatkan plasmid konjugatif yang membawa gen resistensi antibiotik.

Plasmid, transposon, integron, dan elemen genetik bergerak lainnya memiliki peranan penting dalam penyebaran gen resistensi.

Plasmid dapat membawa beberapa gen resistensi sekaligus sehingga memungkinkan penyebaran resistensi terhadap berbagai kelompok antibiotik. Integron berperan dalam menangkap dan mengekspresikan kaset gen, termasuk gen resistensi, sedangkan transposon dapat berpindah di antara lokasi DNA tertentu.

Kemampuan transfer gen horizontal menyebabkan resistensi tidak hanya menyebar melalui perkembangbiakan bakteri resisten, tetapi juga melalui perpindahan determinan genetik di antara bakteri yang berbeda. Hal ini menjadi salah satu alasan mengapa pengendalian AMR memerlukan pendekatan yang melibatkan pengawasan mikrobiologi, pengendalian infeksi, serta pengelolaan lingkungan.

1.1.6 Klasifikasi Resistensi Antimikroba

Resistensi antimikroba dapat diklasifikasikan berdasarkan jumlah dan jenis kelompok antimikroba yang tidak lagi efektif terhadap suatu mikroorganisme.

Kategori	Pengertian
MDR (Multidrug-Resistant)	Tidak sensitif terhadap setidaknya satu agen dalam tiga atau lebih kategori antimikroba yang relevan.
XDR (Extensively Drug-Resistant)	Tidak sensitif terhadap setidaknya satu agen dalam hampir semua kategori antimikroba yang relevan, dengan tetap sensitif terhadap hanya satu atau dua kategori.
PDR (Pandrug-Resistant)	Tidak sensitif terhadap seluruh agen dalam seluruh kategori antimikroba yang relevan.

Klasifikasi MDR, XDR, dan PDR harus menggunakan definisi operasional yang sesuai dengan spesies mikroorganisme, kategori obat yang diuji, dan pedoman interpretasi yang digunakan. Istilah tersebut tidak boleh ditentukan hanya berdasarkan jumlah antibiotik

yang menunjukkan hasil resisten tanpa mempertimbangkan kategori antimikrobanya.

Dalam praktik laboratorium, hasil uji kepekaan antimikroba umumnya diinterpretasikan sebagai sensitif (*susceptible*), sensitif dengan peningkatan paparan (*susceptible, increased exposure*), atau resisten (*resistant*), sesuai dengan sistem breakpoint yang digunakan, seperti EUCAST atau CLSI. Oleh karena itu, penentuan kategori MDR, XDR, dan PDR memerlukan hasil uji yang valid dan interpretasi berdasarkan standar yang sesuai.

1.1.7 Perbedaan Resistensi, Toleransi, dan Persistensi

Resistensi, toleransi, dan persistensi merupakan fenomena yang berbeda meskipun ketiganya dapat menyebabkan mikroorganisme tetap hidup setelah terpapar antimikroba.

- Resistensi: peningkatan kemampuan mikroorganisme untuk tumbuh pada konsentrasi antimikroba yang lebih tinggi, umumnya ditandai dengan peningkatan minimum inhibitory concentration (MIC).
- Toleransi: kemampuan suatu populasi mikroorganisme untuk bertahan hidup lebih lama selama paparan antimikroba tanpa harus mengalami peningkatan MIC.
- Persistensi: kemampuan sebagian kecil subpopulasi mikroorganisme untuk bertahan terhadap paparan antimikroba dalam keadaan fisiologis tertentu, sementara mayoritas populasi yang secara genetik serupa dapat terbunuh.

Resistensi umumnya melibatkan perubahan yang dapat diwariskan dan memengaruhi konsentrasi obat yang mampu menghambat pertumbuhan, sedangkan toleransi dan persistensi lebih berkaitan dengan dinamika kelangsungan hidup selama paparan obat. Ketiganya dapat berkontribusi terhadap kegagalan eradikasi mikroorganisme dan kekambuhan infeksi, tetapi memerlukan pendekatan penelitian dan interpretasi yang berbeda.

1.1.8 Pemeriksaan Laboratorium untuk Mengidentifikasi Resistensi

Laboratorium mikrobiologi klinik memiliki peranan penting dalam mendeteksi resistensi antimikroba, menentukan pola kepekaan mikroorganisme, serta menyediakan informasi yang diperlukan untuk pemilihan terapi dan pengawasan AMR.

Beberapa metode yang digunakan antara lain:



1. Metode difusi cakram (disk diffusion): antibiotik dalam cakram diletakkan pada permukaan media agar yang telah diinokulasi dengan bakteri uji. Setelah inkubasi, diameter zona hambat diukur dan diinterpretasikan menggunakan breakpoint standar.

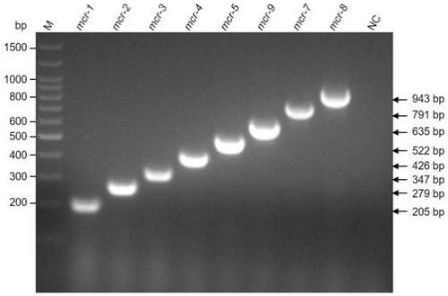
2. Metode dilusi (broth dilution atau agar dilution): bakteri dipaparkan pada berbagai konsentrasi antibiotik untuk menentukan MIC, yaitu konsentrasi terendah yang menghambat pertumbuhan bakteri secara visual sesuai metode pengujian.

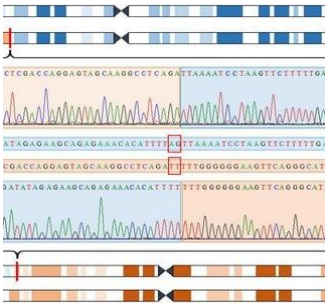




3. Metode gradien difusi: menggunakan strip yang mengandung gradien konsentrasi antibiotik untuk menentukan MIC berdasarkan titik perpotongan pertumbuhan bakteri dengan skala pada strip.

4. Metode molekuler: mendeteksi gen atau mutasi yang berhubungan dengan resistensi, misalnya mecA pada MRSA atau gen karbapenemase tertentu pada bakteri Gram-negatif.





5.Whole-genome sequencing (WGS): menganalisis genom mikroorganisme untuk mengidentifikasi determinan resistensi, hubungan kekerabatan isolat, dan potensi jalur penyebaran resistensi.

Pemeriksaan fenotipik menunjukkan respons aktual mikroorganisme terhadap antimikroba dalam kondisi uji, sedangkan pemeriksaan genotipik mengidentifikasi determinan genetik yang diketahui berkaitan dengan resistensi. Kedua pendekatan tersebut saling melengkapi. Deteksi gen resistensi tidak selalu menunjukkan tingkat ekspresi atau fenotipe resistensi yang sama, sementara pemeriksaan fenotipik dapat menunjukkan resistensi yang mekanisme genetiknya belum sepenuhnya diketahui.

Hasil pemeriksaan laboratorium perlu diinterpretasikan bersama informasi klinis pasien, lokasi infeksi, riwayat penggunaan antibiotik, dan pedoman terapi yang berlaku. Dengan demikian, pemeriksaan kepekaan antimikroba tidak hanya berfungsi sebagai alat diagnostik, tetapi juga merupakan komponen penting dalam program antimicrobial stewardship dan pengendalian infeksi.

1.2 Sejarah Perkembangan Resistensi Antimikroba

1.2.1 Era Sebelum Penemuan Antibiotik

Sebelum antibiotik ditemukan dan digunakan secara luas, penyakit infeksi merupakan salah satu penyebab utama kesakitan dan kematian manusia. Infeksi bakteri seperti pneumonia, tuberkulosis,

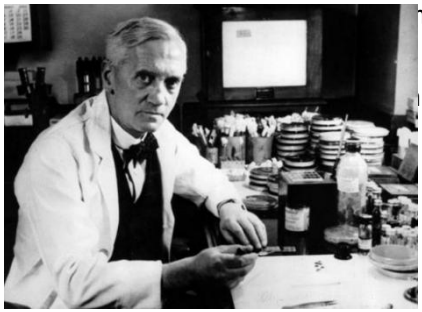
infeksi luka, sepsis, dan infeksi pascapersalinan sering kali menyebabkan komplikasi berat yang sulit ditangani.

Pada masa tersebut, pengobatan penyakit infeksi masih bergantung pada perawatan suportif, tindakan pembedahan, penggunaan bahan alami, serta berbagai metode pengobatan yang efektivitasnya belum didukung oleh bukti ilmiah yang memadai. Infeksi ringan sekalipun dapat berkembang menjadi kondisi yang mengancam jiwa, khususnya pada individu dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah.

Meskipun antibiotik modern belum tersedia, resistensi terhadap senyawa antimikroba sebenarnya telah berkembang jauh sebelum manusia menggunakan antibiotik untuk pengobatan. Mikroorganisme telah memiliki mekanisme pertahanan alami terhadap senyawa antimikroba yang dihasilkan oleh organisme lain di lingkungan. Temuan gen resistensi pada mikroorganisme lingkungan menunjukkan bahwa resistensi merupakan bagian dari evolusi biologis yang telah berlangsung dalam jangka waktu yang sangat panjang.

1.2.2. Penemuan Penisilin dan Awal Era Antibiotik

Tonggak penting dalam sejarah pengobatan infeksi terjadi pada tahun 1928 ketika Alexander Fleming menemukan aktivitas antibakteri dari

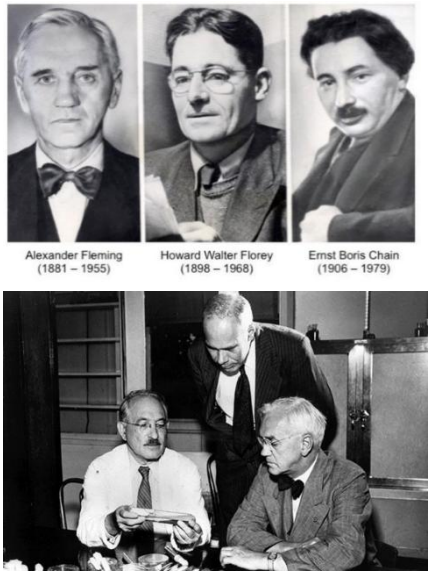


mbat pertumbuhan Staphylococcus kemudian dikenal sebagai penisilin ntibiotik modern.



Gambar 1.3. Penemuan Penisilin: (Kiri) Alexander Fleming saat bekerja di St Mary's Hospital, London; (Kanan) Sampel asli jamur *Penicillium notatum* yang diberi tulisan tangan oleh Fleming, *"The mould which makes Penicillin"*

Fleming memublikasikan temuannya pada tahun 1929. Namun, penisilin belum langsung dapat digunakan secara luas karena proses pemurnian, produksi, dan pengujian klinis masih memerlukan pengembangan lebih lanjut.



Gambar 1.4. Para penerima Hadiah Nobel Fisiologi atau Kedokteran tahun 1945 atas penemuan dan pengembangan penisilin: Alexander Fleming, Howard Walter Florey, dan Ernst Boris Chain (kiri), serta momen pertemuan Selman Waksman, Penicillin Research Scientist, dan Alexander Fleming di laboratorium (kanan).

Pada akhir 1930-an hingga awal 1940-an, Howard Florey dan Ernst Boris Chain, bersama tim peneliti di Oxford, berhasil mengembangkan metode untuk memurnikan dan menguji penisilin sehingga dapat

digunakan dalam pengobatan. Produksi penisilin kemudian ditingkatkan secara besar-besaran selama Perang Dunia II untuk menangani infeksi bakteri pada tentara dan masyarakat.

Penggunaan penisilin memberikan perubahan besar dalam dunia kedokteran. Infeksi yang sebelumnya memiliki tingkat kematian tinggi dapat ditangani dengan tingkat keberhasilan yang lebih baik. Penemuan ini kemudian mendorong penelitian untuk menemukan berbagai jenis antibiotik baru.



Gambar 1.5. Sir Alexander Fleming (1881–1955), ilmuwan penemu penisilin, sedang mengamati biakan mikrob pada cawan petri.

Namun, seiring dengan meningkatnya penggunaan penisilin, muncul pula laporan mengenai bakteri yang mampu bertahan terhadap obat tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa keberhasilan antibiotik sejak awal telah disertai tantangan berupa perkembangan resistensi.

1.2.3 Munculnya Resistensi terhadap Antibiotik

Resistensi terhadap penisilin mulai dilaporkan bahkan sebelum antibiotik tersebut digunakan secara luas dalam praktik klinis. Pada tahun 1940, peneliti Ernst Chain dan Edward Abraham mengidentifikasi enzim yang mampu menginaktivasi penisilin, yang kemudian dikenal sebagai penisilinase, salah satu jenis beta-laktamase.

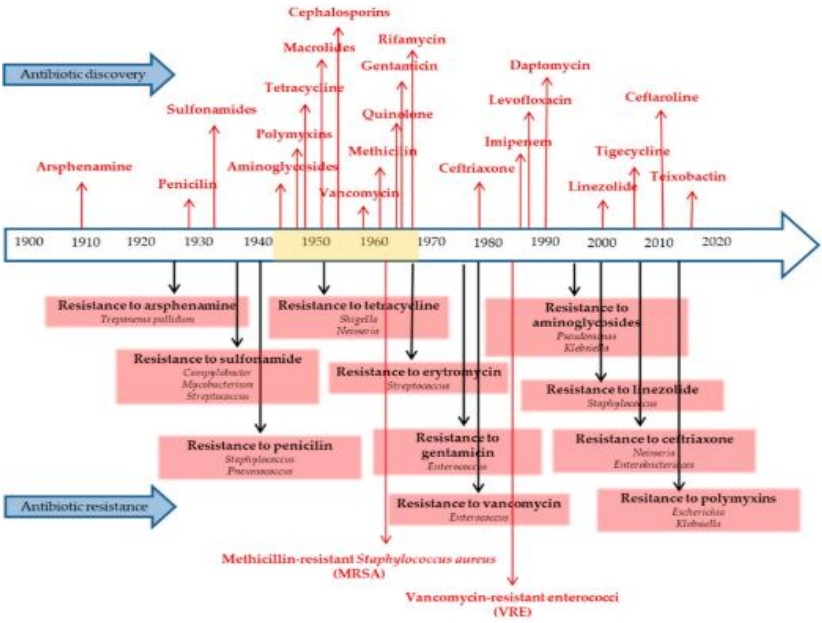
Pada tahun 1940-an dan 1950-an, resistensi penisilin pada *Staphylococcus aureus* semakin menjadi perhatian klinis. Penyebaran

galur *S. aureus* penghasil penisilinase mengurangi efektivitas penisilin terhadap infeksi stafilokokus.

Perkembangan ini mendorong pencarian antibiotik baru yang mampu mengatasi bakteri resisten. Metisilin diperkenalkan pada akhir 1950-an untuk menangani infeksi stafilokokus yang menghasilkan penisilinase. Namun, pada tahun 1961, *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin mulai dilaporkan di Inggris. Bakteri tersebut kemudian dikenal sebagai *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).

Kemunculan MRSA merupakan salah satu contoh penting bahwa pengembangan antibiotik baru tidak selalu dapat menghentikan perkembangan resistensi. Bakteri dapat memperoleh mekanisme resistensi baru melalui perubahan genetik dan seleksi alam.

1.2.4 Era Penemuan Antibiotik dan Perkembangan Resistensi



Periode 1940-an hingga 1960-an sering disebut sebagai masa keemasan penemuan antibiotik (golden age of antibiotic discovery). Pada periode ini, berbagai kelompok antibiotik ditemukan dan dikembangkan, antara lain:

Tahun/periode	Perkembangan penting
1928	Fleming mengamati aktivitas antibakteri penisilin.
1940	Penisilinase diidentifikasi sebagai enzim yang dapat menginaktivasi penisilin.
1940-an	Penisilin mulai diproduksi dan digunakan secara luas.
1943	Streptomisin ditemukan oleh Albert Schatz, Selman Waksman, dan Elizabeth Bugie.
1940–1950-an	Berbagai antibiotik seperti tetrasiklin, kloramfenikol, dan eritromisin dikembangkan.
1950-an	Sefalosporin dikembangkan sebagai kelompok antibiotik beta-laktam.
1959	Metisilin diperkenalkan untuk menangani stafilokokus penghasil penisilinase.
1961	MRSA pertama kali dilaporkan di Inggris.
1960–1970-an	Perkembangan antibiotik baru berlanjut, disertai meningkatnya perhatian terhadap resistensi bakteri.
1980–1990-an	Resistensi terhadap berbagai antibiotik lini utama semakin menjadi persoalan klinis dan epidemiologis.
2000-an	Penyebaran organisme penghasil ESBL dan karbapenemase semakin menjadi perhatian global.

2010-an	Resistensi terhadap antibiotik pilihan terakhir, termasuk kolistin dan karbapenem, semakin diperhatikan.
2020-an	Penguatan surveilans global, pendekatan One Health, diagnostik cepat, serta penelitian antimikroba baru menjadi prioritas.

Catatan: tahun pada sejumlah kelompok antibiotik menunjukkan periode perkembangan atau penggunaan klinis, bukan selalu tahun penemuan pertama

1.2.5 Perkembangan Resistensi pada Era Modern

Memasuki akhir abad ke-20 dan awal abad ke-21, resistensi antimikroba semakin kompleks. Salah satu perkembangan penting adalah penyebaran bakteri penghasil extended-spectrum beta-lactamase (ESBL), yang mampu menginaktivasi berbagai antibiotik beta-laktam, termasuk sefalosporin generasi ketiga.

Selanjutnya, muncul dan menyebar bakteri penghasil karbapenemase yang memiliki kemampuan menginaktivasi karbapenem, yaitu kelompok antibiotik yang sering digunakan untuk menangani infeksi berat akibat bakteri Gram-negatif yang resisten terhadap obat lain.

Penyebaran gen resistensi melalui plasmid dan elemen genetik bergerak lainnya menyebabkan resistensi dapat berpindah di antara bakteri dan wilayah geografis yang berbeda. Mobilitas manusia, perdagangan internasional, pelayanan kesehatan, serta rantai pangan dapat berkontribusi terhadap penyebaran organisme dan determinan resistensi.

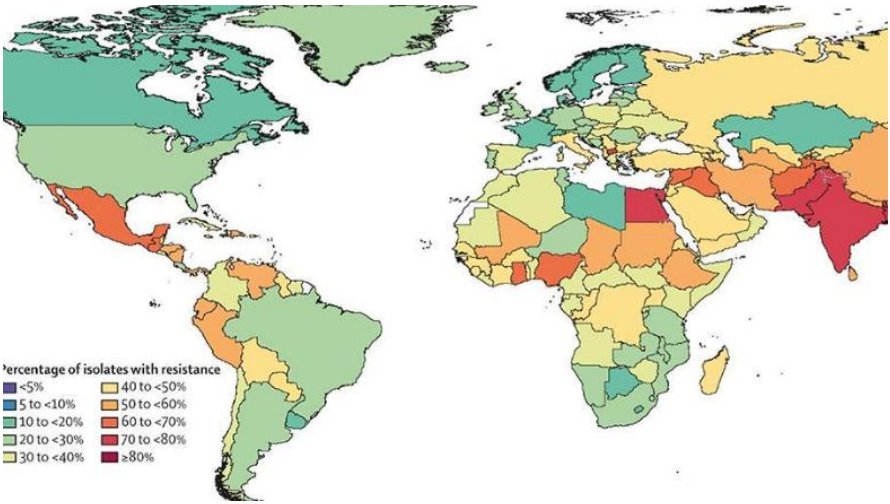
Resistensi juga berkembang pada kelompok mikroorganisme selain bakteri. Contohnya adalah Candida auris, jamur patogen yang dapat menunjukkan resistensi terhadap beberapa obat antijamur dan menyebabkan infeksi invasif,

terutama pada pasien yang dirawat di fasilitas kesehatan.

Pada era modern, AMR tidak lagi dipandang semata-mata sebagai persoalan pemilihan antibiotik, tetapi sebagai ancaman sistemik yang berkaitan dengan kesehatan masyarakat, ketahanan pangan, pembangunan ekonomi, dan keamanan kesehatan global

1.3 Epidemiologi dan Beban Global AMR

1.3.1 Gambaran Epidemiologi Resistensi Antimikroba



Epidemiologi resistensi antimikroba merupakan kajian mengenai distribusi, frekuensi, determinan, pola penyebaran, dan dampak resistensi pada populasi manusia, hewan, serta lingkungan. AMR ditemukan di seluruh dunia, tetapi prevalensi dan dampaknya berbeda berdasarkan wilayah geografis, tingkat pembangunan, kapasitas sistem kesehatan, pola penggunaan antimikroba, kondisi sanitasi, dan kualitas surveilans.

Beban AMR tidak hanya ditentukan oleh jumlah mikroorganisme yang resisten, tetapi juga oleh jenis infeksi, tingkat keparahan penyakit,

ketersediaan pengobatan alternatif, serta kemampuan fasilitas kesehatan untuk melakukan diagnosis dan pengendalian infeksi.

Resistensi dapat terjadi di masyarakat maupun fasilitas pelayanan kesehatan. Infeksi yang didapat di masyarakat (*community-acquired infections*) dapat disebabkan oleh bakteri resisten yang menyebar melalui kontak antarmanusia, makanan, air, hewan, atau lingkungan. Sementara itu, infeksi terkait pelayanan kesehatan (*healthcare-associated infections*) dapat terjadi ketika mikroorganisme resisten menyebar di rumah sakit atau fasilitas kesehatan lain melalui kontak langsung, peralatan medis yang terkontaminas

1.3.2 Beban Kematian Akibat Resistensi Antimikroba

Estimasi beban global AMR bakteri pada 2021

Kematian yang berkaitan dengan AMR (associated)

4,71 juta

Kematian secara global

Kematian yang secara langsung disebabkan AMR (attributable)

1,14 juta

Kematian secara global

Estimasi Global Burden of Disease 2021, dipublikasikan dalam analisis sistematis tahun 2024 dan dirangkum oleh WHO

Beban kematian akibat AMR perlu dipahami melalui dua konsep epidemiologi, yaitu kematian yang associated with AMR dan kematian yang attributable to AMR.

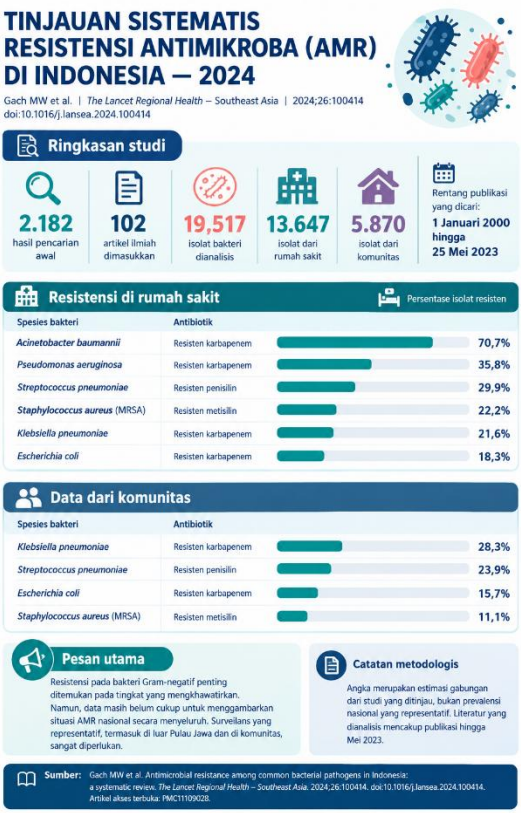
- Kematian terkait AMR (associated deaths) merupakan jumlah kematian pada kasus infeksi resisten yang diperkirakan akan lebih rendah apabila infeksi tersebut tidak terjadi.
- Kematian yang dapat diatribusikan pada AMR (attributable deaths) merupakan jumlah kematian tambahan yang diperkirakan terjadi karena resistensi, dibandingkan dengan kondisi apabila infeksi yang sama disebabkan oleh mikroorganisme yang sensitif terhadap obat.

Perbedaan ini penting karena tidak semua kematian pada pasien dengan infeksi resisten disebabkan oleh resistensi itu sendiri. Infeksi yang mendasari penyakit tetap menjadi faktor penyebab, sementara resistensi dapat meningkatkan risiko kematian dengan membatasi pilihan terapi yang efektif atau menunda pemberian pengobatan yang sesuai.

Data resistensi bakteri di Indonesia

Salah satu sumber ilmiah yang dapat digunakan adalah tinjauan sistematis mengenai resistensi antimikroba pada bakteri patogen umum di Indonesia, yang diterbitkan pada 2024. Studi ini menghimpun 102 publikasi dengan total 19.517 isolat bakteri dari sampel rumah sakit dan komunitas. Berikut beberapa hasil pentingnya.

Proporsi isolat resisten pada studi-studi di rumah sakit Indonesia yang ditinjau.



Data tersebut menunjukkan bahwa resistensi terhadap karbapenem pada Acinetobacter baumannii merupakan masalah penting di lingkungan rumah sakit. Karbapenem adalah kelompok antibiotik yang digunakan untuk infeksi tertentu, termasuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri multiresisten.

Untuk bakteri lain, tinjauan yang sama juga merangkum laporan surveilans rumah sakit tahun 2022 dengan hasil yang bervariasi antarjaringan rumah sakit:

Kombinasi bakteri–antibiotik	**Rentang resistensi yang dilaporkan**
K. pneumoniae terhadap sefalosporin generasi ketiga	53–79%

E. coli terhadap sefalosporin generasi ketiga	66–70%
Acinetobacter spp. terhadap karbapenem	76–89%
S. aureus terhadap metisilin (MRSA)	38–40%

Sumber: Gach *et al*., 2024

1.3.3 Distribusi Resistensi Antimikroba Berdasarkan Wilayah

AMR memiliki distribusi geografis yang tidak merata. Data WHO menunjukkan bahwa resistensi antibiotik pada infeksi bakteri yang dikonfirmasi laboratorium masih tinggi di berbagai wilayah, dengan beban yang cukup besar di kawasan Asia Tenggara dan Mediterania Timur WHO.

Pada tahun 2023, sekitar satu dari enam infeksi bakteri yang dikonfirmasi melalui pemeriksaan laboratorium secara global menunjukkan resistensi terhadap antibiotik yang digunakan untuk pengobatan. WHO juga melaporkan bahwa lebih dari 40% kombinasi patogen-antibiotik yang dipantau mengalami peningkatan resistensi pada periode 2018–2023.

Variasi geografis tersebut dipengaruhi oleh beberapa faktor:

1. Perbedaan akses terhadap diagnosis mikrobiologi dan pemeriksaan kepekaan antimikroba.
2. Perbedaan pola penggunaan antibiotik di fasilitas kesehatan dan masyarakat.
3. Kualitas sanitasi, ketersediaan air bersih, dan pengelolaan limbah.
4. Kapasitas sistem pengendalian infeksi di rumah sakit.
5. Penggunaan antimikroba dalam sektor peternakan dan produksi pangan.
6. Tingkat cakupan vaksinasi dan akses terhadap pelayanan kesehatan.

Data surveilans perlu ditafsirkan secara hati-hati. Wilayah dengan jumlah laporan resistensi yang lebih tinggi belum tentu memiliki

prevalensi resistensi yang lebih tinggi, karena perbedaan kapasitas pemeriksaan, jumlah spesimen yang diuji, jenis pasien yang diperiksa, dan kelengkapan pelaporan dapat memengaruhi hasil.

1.3.4 Patogen Utama yang Berkontribusi terhadap Beban AMR

Beberapa bakteri berkontribusi besar terhadap beban infeksi resisten secara global, terutama pada infeksi aliran darah, infeksi saluran kemih, pneumonia, dan infeksi terkait pelayanan kesehatan.

Patogen	Contoh resistensi	Relevansi klinis
Escherichia coli	ESBL, resistensi fluorokuinolon, resistensi terhadap sefalosporin	Infeksi saluran kemih, bakteremia, sepsis
Klebsiella pneumoniae	ESBL, karbapenemase	Pneumonia, bakteremia, infeksi rumah sakit
Staphylococcus aureus	MRSA	Infeksi kulit, jaringan lunak, pneumonia, bakteremia
Pseudomonas aeruginosa	Resistensi multidrug, resistensi karbapenem	Pneumonia terkait ventilator, infeksi luka bakar, infeksi pada pasien imunokompromais
Acinetobacter baumannii	Resistensi karbapenem, MDR	Infeksi terkait pelayanan kesehatan dan perawatan intensif
Enterococcus faecium	Resistensi vankomisin (VRE)	Bakteremia dan infeksi pada pasien dengan penyakit berat
Mycobacterium tuberculosis	MDR-TB, RR-TB, XDR-TB	Tuberkulosis yang sulit diobati

WHO menempatkan berbagai bakteri tersebut dalam daftar patogen prioritas untuk mendorong penelitian, pengembangan obat, diagnostik, dan strategi pengendalian yang sesuai dengan tingkat ancaman kesehatan masyarakat.

1.3.5 Tren Resistensi dan Proyeksi Masa Depan

Resistensi antimikroba terus menjadi perhatian karena peningkatan resistensi pada sejumlah kombinasi patogen dan antibiotik dapat membatasi pilihan terapi di masa depan.

> Analisis *Global Burden of Disease* 2021 yang diterbitkan pada 2024 memperkirakan bahwa kematian yang secara langsung disebabkan oleh AMR bakteri dapat meningkat secara substansial hingga tahun 2050 apabila tidak ada perubahan yang memadai dalam upaya pencegahan, pengendalian, dan pengobatan. Namun, proyeksi tersebut merupakan estimasi berbasis model, bukan prediksi pasti, dan hasilnya bergantung pada asumsi demografi, epidemiologi, serta intervensi yang dilakukan.

Proyeksi beban AMR memperlihatkan pentingnya tindakan jangka panjang yang mencakup pencegahan infeksi, penggunaan antimikroba secara bijaksana, peningkatan surveilans, dan pengembangan alternatif terapi.

1.3.6 Surveilans Global Resistensi Antimikroba

Surveilans merupakan komponen penting dalam memahami pola resistensi, mendeteksi kemunculan mekanisme baru, dan mengevaluasi efektivitas intervensi.

WHO mengembangkan *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System* (GLASS) sebagai sistem untuk mengumpulkan dan menganalisis data resistensi serta penggunaan antimikroba dari berbagai negara. Sistem ini mendukung pemantauan tren resistensi dan menjadi dasar pengembangan kebijakan kesehatan berbasis bukti.

Komponen utama surveilans AMR meliputi:

- Pengumpulan data hasil pemeriksaan kepekaan antimikroba.
- Pemantauan penggunaan dan konsumsi antimikroba.

- Identifikasi patogen prioritas dan mekanisme resistensi.
- Pengembangan jejaring laboratorium mikrobiologi.
- Pelaporan dan analisis tren resistensi pada tingkat fasilitas, nasional, regional, dan global.
- Pemanfaatan data surveilans untuk menyusun pedoman terapi dan kebijakan pengendalian infeksi.

Pada September 2025, WHO melaporkan bahwa GLASS telah mencakup data AMR dan penggunaan antimikroba periode 2016–2023 dari 141 negara, wilayah, dan teritori yang berpartisipasi, dengan lebih dari 23 juta episode infeksi yang dikonfirmasi secara bakteriologis dilaporkan oleh 110 peserta yang menyumbangkan data tersebut.

Walaupun cakupan surveilans global telah meningkat, kesenjangan kapasitas laboratorium, ketidakseragaman sistem pelaporan, dan terbatasnya data dari sejumlah wilayah masih menjadi tantangan. Penguatan sistem surveilans nasional diperlukan agar data AMR dapat menggambarkan situasi epidemiologi secara lebih akurat.

1.4 Faktor Pemicu Resistensi Antimikroba

Resistensi antimikroba merupakan fenomena multifaktorial yang dipengaruhi oleh penggunaan antimikroba, karakteristik biologis mikroorganisme, kondisi lingkungan, perilaku manusia, dan kapasitas sistem kesehatan. Meskipun resistensi dapat terjadi secara alami, tekanan seleksi akibat paparan antimikroba serta penyebaran mikroorganisme resisten menjadi faktor penting yang memperburuk masalah AMR.

1.4.1 Penggunaan Antibiotik yang Tidak Rasional

Penggunaan antibiotik yang tidak rasional merupakan salah satu faktor utama yang mendorong seleksi dan penyebaran resistensi bakteri. Penggunaan yang tidak tepat dapat meningkatkan tekanan seleksi terhadap mikroorganisme dan mengganggu keseimbangan mikrobiota normal.

Beberapa bentuk penggunaan antibiotik yang tidak rasional meliputi:

A. Penggunaan antibiotik tanpa indikasi

Antibiotik hanya efektif terhadap infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang sensitif terhadap obat tersebut. Pemberian antibiotik untuk infeksi virus, seperti influenza atau sebagian besar kasus selesma, tidak memberikan manfaat terhadap penyebab penyakit dan dapat meningkatkan tekanan seleksi pada bakteri yang terdapat dalam tubuh.

B. Pemilihan antibiotik yang tidak sesuai

Pemilihan antibiotik yang tidak mempertimbangkan jenis patogen, lokasi infeksi, pola resistensi lokal, kondisi pasien, serta pedoman terapi dapat menyebabkan pengobatan tidak efektif. Penggunaan antibiotik spektrum luas tanpa indikasi yang jelas juga dapat meningkatkan tekanan seleksi terhadap mikroorganisme komensal maupun patogen.

C. Dosis dan interval pemberian yang tidak tepat

Dosis atau interval pemberian antibiotik yang tidak sesuai dengan karakteristik obat, fungsi ginjal, fungsi hati, dan kondisi klinis pasien dapat mengakibatkan paparan obat yang tidak optimal. Pada kondisi tertentu, paparan suboptimal dapat meningkatkan peluang kelangsungan hidup mikroorganisme dan mengganggu keberhasilan terapi.

D. Durasi terapi yang tidak tepat

Durasi pengobatan harus disesuaikan dengan jenis infeksi, kondisi klinis, karakteristik pasien, dan rekomendasi pedoman terapi. Pengobatan yang terlalu singkat pada kondisi yang memerlukan durasi lebih panjang dapat menyebabkan kegagalan terapi. Sebaliknya, pengobatan yang lebih lama daripada yang diperlukan dapat meningkatkan risiko efek samping dan tekanan seleksi resistensi.

Oleh karena itu, pasien perlu mengikuti instruksi tenaga kesehatan dan tidak mengubah, menghentikan, atau memperpanjang terapi antibiotik secara mandiri. Durasi terapi tidak boleh disamaratakan untuk semua jenis infeksi.

E. Penggunaan antibiotik tanpa pengawasan tenaga kesehatan

Penggunaan antibiotik yang diperoleh tanpa pemeriksaan atau rekomendasi tenaga kesehatan dapat menyebabkan kesalahan pemilihan obat, dosis, dan durasi terapi. Praktik berbagi antibiotik, menggunakan sisa obat, atau membeli antibiotik untuk mengobati gejala tanpa diagnosis yang tepat dapat meningkatkan risiko penggunaan yang tidak rasional.

1.4.2 Penggunaan Antimikroba dalam Pelayanan Kesehatan

Fasilitas pelayanan kesehatan merupakan lingkungan yang memungkinkan terjadinya seleksi dan penyebaran mikroorganisme resisten. Rumah sakit melayani pasien dengan penyakit berat, gangguan sistem imun, luka operasi, penggunaan alat invasif, dan kebutuhan terapi antimikroba yang kompleks.

Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap AMR di fasilitas kesehatan meliputi:

- Tingginya penggunaan antibiotik, khususnya pada pasien dengan infeksi berat.
- Penggunaan antibiotik spektrum luas tanpa evaluasi berkala.
- Keterlambatan diagnosis etiologi infeksi.
- Terbatasnya pemeriksaan kultur dan uji kepekaan antimikroba.
- Ketidakpatuhan terhadap prosedur kebersihan tangan.
- Sterilisasi dan disinfeksi alat medis yang tidak memadai.
- Kepadatan pasien dan keterbatasan fasilitas isolasi.
- Pengelolaan limbah medis dan lingkungan rumah sakit yang tidak optimal.

Penggunaan kateter urin, ventilator mekanik, kateter intravaskular, serta tindakan invasif lainnya dapat meningkatkan risiko infeksi terkait pelayanan kesehatan. Apabila mikroorganisme resisten menyebar di lingkungan tersebut, infeksi dapat menjadi lebih sulit ditangani dan memerlukan terapi yang lebih kompleks.

Program Antimicrobial Stewardship (AMS) diperlukan untuk memastikan bahwa penggunaan antimikroba di fasilitas kesehatan

tepat indikasi, tepat jenis, tepat dosis, tepat rute, dan tepat durasi. Program ini juga mendorong evaluasi terapi berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologi serta kondisi klinis pasien.

1.4.3 Penggunaan Antimikroba pada Hewan dan Peternakan

Penggunaan antimikroba pada sektor peternakan merupakan salah satu aspek penting dalam epidemiologi AMR. Antimikroba dapat digunakan untuk mengobati infeksi pada hewan, mengendalikan penyakit pada kelompok ternak, dan dalam sejumlah praktik historis digunakan untuk meningkatkan pertumbuhan.

Penggunaan yang tidak tepat, khususnya tanpa pengawasan dokter hewan, dapat menyeleksi bakteri resisten pada hewan. Bakteri atau gen resistensi tersebut berpotensi menyebar melalui kontak langsung antara manusia dan hewan, produk pangan asal hewan, kotoran ternak, serta pencemaran lingkungan.

Faktor pemicu AMR dalam sektor peternakan meliputi:

1. Penggunaan antibiotik tanpa diagnosis yang memadai.
2. Penggunaan obat yang tidak sesuai dengan jenis dan dosis yang direkomendasikan.
3. Penggunaan antimikroba secara berlebihan dalam kelompok ternak.
4. Sanitasi kandang yang buruk.
5. Kepadatan ternak yang tinggi.
6. Biosekuriti yang tidak memadai.
7. Pengelolaan kotoran dan limbah peternakan yang tidak tepat.

Pengendalian AMR pada sektor peternakan memerlukan penerapan Good Animal Husbandry Practices, biosekuriti, vaksinasi hewan, perbaikan nutrisi, sanitasi kandang, dan penggunaan antimikroba secara bertanggung jawab berdasarkan penilaian dokter hewan.

1.4.4 Penggunaan Antimikroba dalam Pertanian dan Perikanan

Antimikroba juga digunakan dalam sektor pertanian dan akuakultur untuk menangani penyakit tertentu pada tanaman dan hewan akuatik. Penggunaan yang tidak terkontrol dapat menyebabkan tekanan seleksi terhadap mikroorganisme di lingkungan pertanian, tambak, kolam, dan perairan sekitar.

Dalam budidaya perikanan, penggunaan antibiotik yang tidak sesuai dapat menyebabkan terbentuknya residu obat pada lingkungan perairan dan berkontribusi terhadap seleksi bakteri resisten. Air, sedimen, dan organisme akuatik dapat menjadi bagian dari ekosistem yang memungkinkan persistensi dan penyebaran determinan resistensi.

Penggunaan antimikroba di sektor pertanian dan perikanan harus mengikuti regulasi, prinsip kehati-hatian, serta rekomendasi teknis yang relevan. Pencegahan penyakit melalui kualitas air, pengelolaan kepadatan, vaksinasi apabila tersedia, sanitasi, dan biosekuriti perlu menjadi prioritas.

1.4.5 Sanitasi, Air Bersih, dan Higiene yang Tidak Memadai

Keterbatasan akses terhadap air bersih, sanitasi, dan higiene (Water, Sanitation and Hygiene/WASH) dapat memperburuk penyebaran mikroorganisme, termasuk mikroorganisme yang resisten terhadap antimikroba.

Lingkungan dengan sanitasi yang buruk memungkinkan mikroorganisme dari tinja manusia dan hewan mencemari air, tanah, makanan, serta permukaan yang sering disentuh. Kondisi tersebut meningkatkan peluang transmisi patogen melalui jalur fekal-oral maupun kontak langsung.

Faktor lingkungan yang dapat berkontribusi terhadap penyebaran AMR meliputi:

- Penggunaan air yang tercemar untuk kebutuhan rumah tangga.
- Pembuangan limbah domestik tanpa pengolahan memadai.

- Pengelolaan limbah fasilitas kesehatan yang tidak sesuai standar.
- Pembuangan limbah peternakan langsung ke lingkungan.
- Kurangnya fasilitas cuci tangan.
- Pengolahan makanan yang tidak higienis.

Peningkatan akses air bersih, pengelolaan limbah, sanitasi yang layak, serta penerapan higiene yang konsisten dapat mengurangi kejadian infeksi dan kebutuhan penggunaan antimikroba.

1.4.6 Kurangnya Pengendalian dan Pencegahan Infeksi

Pencegahan dan pengendalian infeksi (Infection Prevention and Control/IPC) merupakan komponen utama dalam menghambat transmisi mikroorganisme resisten.

Kelemahan pelaksanaan IPC dapat menyebabkan penyebaran bakteri resisten melalui tangan, alat medis, permukaan lingkungan, dan kontak antarpasien.

Intervensi IPC meliputi:

- Kebersihan tangan sesuai standar.
- Penggunaan alat pelindung diri berdasarkan risiko.
- Isolasi atau kewaspadaan transmisi sesuai jenis infeksi.
- Sterilisasi dan disinfeksi alat medis.
- Pembersihan dan disinfeksi lingkungan.
- Pengelolaan linen dan limbah secara tepat.
- Surveilans infeksi terkait pelayanan kesehatan.
- Edukasi dan audit kepatuhan tenaga kesehatan.

Pencegahan infeksi berperan ganda dalam pengendalian AMR, yaitu mengurangi penularan mikroorganisme resisten dan menurunkan kebutuhan penggunaan antibiotik melalui pencegahan infeksi sejak awal.

1.4.7 Faktor Sosial, Ekonomi, dan Perilaku Masyarakat

AMR juga dipengaruhi oleh faktor sosial dan ekonomi yang memengaruhi akses masyarakat terhadap pelayanan kesehatan, informasi, obat-obatan, serta fasilitas sanitasi. Di sejumlah wilayah, keterbatasan akses terhadap dokter dan laboratorium dapat menyebabkan masyarakat mengandalkan pengobatan mandiri. Sebaliknya, keterbatasan akses terhadap antibiotik yang tepat juga dapat mengakibatkan keterlambatan atau ketidaksesuaian pengobatan.

Beberapa faktor yang perlu diperhatikan meliputi:

- Rendahnya literasi kesehatan dan literasi antibiotik.
- Kesalahpahaman mengenai fungsi antibiotik.
- Kebiasaan menyimpan dan menggunakan sisa antibiotik.
- Tekanan untuk mendapatkan antibiotik tanpa indikasi.
- Ketidakmampuan membayar pemeriksaan diagnostik.
- Kesenjangan akses terhadap fasilitas kesehatan.
- Distribusi obat yang tidak merata.
- Peredaran obat yang tidak memenuhi standar mutu.

Pendidikan kesehatan perlu diarahkan untuk meningkatkan pemahaman masyarakat bahwa antibiotik bukan obat untuk semua penyakit infeksi, penggunaannya memerlukan indikasi yang tepat, dan keputusan terapi harus didasarkan pada penilaian tenaga kesehatan.

1.4.8 Faktor Lingkungan dan Pencemaran Antimikroba

Lingkungan dapat berperan sebagai tempat masuk, akumulasi, persistensi, dan perpindahan mikroorganisme resisten maupun gen resistensi. Residu antibiotik dan mikroorganisme resisten dapat memasuki lingkungan melalui air limbah rumah tangga, limbah rumah sakit, kotoran ternak, kegiatan industri, serta penggunaan bahan antimikroba pada sektor produksi pangan.

Kehadiran residu antimikroba dalam lingkungan dapat menciptakan tekanan seleksi, bergantung pada konsentrasi, durasi paparan, karakteristik lingkungan, dan interaksi biologis yang terjadi.

Lingkungan perairan yang menerima limbah tanpa pengolahan memadai berpotensi menjadi tempat terjadinya interaksi antara bakteri dari berbagai sumber. Interaksi ini dapat memungkinkan pertukaran materi genetik dan berkontribusi terhadap dinamika resistensi.

Pengendalian pencemaran antimikroba membutuhkan pengolahan air limbah, pengawasan limbah industri farmasi, pengelolaan limbah peternakan, serta pemantauan residu dan mikroorganisme resisten di lingkungan.

Ringkasan faktor pemicu AMR

Faktor	**Mekanisme kontribusi**
Penggunaan antibiotik tidak rasional	Meningkatkan tekanan seleksi
Penggunaan antimikroba di rumah sakit	Menyeleksi organisme resisten dan memungkinkan transmisi
Peternakan dan akuakultur	Menyeleksi bakteri resisten pada hewan dan lingkungan
Sanitasi buruk	Memperluas transmisi mikroorganisme
IPC yang lemah	Meningkatkan penularan organisme resisten
Literasi antibiotik rendah	Memicu penggunaan obat yang tidak sesuai
Pencemaran lingkungan	Memungkinkan persistensi dan seleksi resistensi
Keterbatasan diagnostik	Meningkatkan risiko terapi empiris yang tidak tepat

1.5 Dampak AMR terhadap Kesehatan dan Masyarakat

Resistensi antimikroba dapat menimbulkan dampak yang luas terhadap kesehatan individu, sistem pelayanan kesehatan, kehidupan sosial, perekonomian, dan pembangunan berkelanjutan. Dampak

tersebut tidak terbatas pada pasien yang mengalami infeksi resisten, tetapi juga dapat memengaruhi keluarga, tenaga kesehatan, fasilitas pelayanan, dan masyarakat secara keseluruhan.

1.5.1 Dampak terhadap Kesehatan Individu

A. Kegagalan terapi

Resistensi dapat menyebabkan antibiotik yang diberikan tidak mampu menghambat atau membunuh bakteri penyebab infeksi. Apabila obat yang digunakan tidak efektif, infeksi dapat berlanjut dan membutuhkan penggantian terapi berdasarkan hasil evaluasi klinis dan laboratorium.

Kegagalan terapi dapat menyebabkan infeksi menjadi lebih berat, meningkatkan risiko komplikasi, dan memperpanjang proses pemulihan.

B. Peningkatan angka kesakitan dan kematian

Infeksi resisten dapat membatasi pilihan terapi yang efektif dan menyebabkan keterlambatan pengobatan yang sesuai. Pada infeksi berat, seperti sepsis, keterlambatan pemberian terapi efektif dapat meningkatkan risiko disfungsi organ dan kematian. Dampak ini sangat penting pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah, bayi baru lahir, lansia, pasien kanker, pasien yang menjalani transplantasi, serta pasien yang membutuhkan perawatan intensif.

C. Perpanjangan durasi penyakit

Infeksi yang tidak merespons terapi secara optimal dapat berlangsung lebih lama. Kondisi tersebut dapat menyebabkan pasien membutuhkan pemeriksaan tambahan, perubahan pengobatan, pemantauan intensif, serta rehabilitasi yang lebih panjang.

D. Peningkatan risiko komplikasi

Infeksi resisten dapat berkembang menjadi kondisi klinis yang lebih kompleks, seperti abses, bakteremia, sepsis, kegagalan organ, dan penyebaran infeksi ke jaringan lain.

E. Efek samping pengobatan

Pasien dengan infeksi resisten dapat memerlukan penggunaan antibiotik alternatif yang lebih terbatas. Beberapa obat alternatif memiliki potensi toksisitas, interaksi obat, dan efek samping yang memerlukan pemantauan lebih ketat.

Penggunaan antibiotik tertentu dapat berhubungan dengan gangguan fungsi ginjal, gangguan pendengaran, gangguan hematologis, atau efek samping lainnya, bergantung pada karakteristik obat dan kondisi pasien.

1.5.2 Dampak terhadap Pelayanan Kesehatan

Beberapa dampak utama terhadap sistem pelayanan kesehatan meliputi:

1. Peningkatan lama rawat inap. Pasien dengan infeksi resisten dapat membutuhkan perawatan yang lebih panjang akibat keterlambatan terapi efektif, komplikasi, atau kebutuhan pemantauan intensif.

AMR dapat meningkatkan kompleksitas pelayanan kesehatan karena pasien membutuhkan diagnosis, terapi, dan pengendalian infeksi yang lebih intensif.

2. Peningkatan kebutuhan pemeriksaan diagnostik. Pemeriksaan kultur, uji kepekaan antimikroba, dan pemeriksaan tambahan dapat diperlukan untuk menentukan terapi yang sesuai.
3. Peningkatan penggunaan sumber daya medis. Kebutuhan obat alternatif, alat medis, tenaga kesehatan, dan fasilitas isolasi dapat meningkat.
4. Peningkatan beban kerja tenaga kesehatan. Penanganan infeksi resisten memerlukan pemantauan lebih intensif, koordinasi antarprofesi, dan penerapan kewaspadaan transmisi.

5. Peningkatan risiko transmisi nosokomial. Apabila prosedur IPC tidak dilaksanakan secara konsisten, organisme resisten dapat menyebar ke pasien lain dan lingkungan fasilitas kesehatan.

1.5.3 Dampak terhadap Prosedur Medis Modern

Keberhasilan berbagai prosedur medis modern sangat bergantung pada kemampuan untuk mencegah dan menangani infeksi bakteri.
AMR dapat meningkatkan risiko yang berkaitan dengan:

- Pembedahan mayor dan operasi darurat.
- Transplantasi organ.
- Kemoterapi kanker.
- Terapi imunosupresif.
- Perawatan bayi prematur.
- Penggunaan alat medis invasif.
- Perawatan pasien dengan luka bakar berat.

Antibiotik profilaksis digunakan dalam kondisi tertentu untuk mengurangi risiko infeksi selama prosedur medis. Apabila mikroorganisme penyebab infeksi resisten terhadap antibiotik yang lazim digunakan, pilihan profilaksis dan terapi dapat menjadi lebih kompleks.
Dengan demikian, AMR dapat mengancam keberhasilan prosedur medis yang sebelumnya memiliki risiko infeksi lebih terkendali.

1.5.4 Dampak Ekonomi

FAKTA SAINS!
Menurut data Bank Dunia (*World Bank*), AMR diperkirakan dapat menyebabkan penurunan Produk Domestik Bruto (PDB) global sebesar 1,1% hingga 3,8% pada tahun 2050, serta mendorong puluhan juta orang ke dalam jurang kemiskinan ekstrem akibat pembengkakan biaya perawatan kesehatan.

AMR menimbulkan beban ekonomi langsung maupun tidak langsung.
A. Biaya langsung

Biaya langsung berkaitan dengan pengeluaran untuk pelayanan kesehatan, meliputi:

- Pembelian antibiotik alternatif.
- Pemeriksaan laboratorium tambahan.
- Rawat inap yang lebih lama.
- Perawatan intensif.
- Tindakan medis tambahan.
- Pengendalian dan pencegahan infeksi.

B. Biaya tidak langsung

Biaya tidak langsung berkaitan dengan hilangnya produktivitas dan dampak sosial ekonomi, seperti:

- Kehilangan pendapatan akibat ketidakmampuan bekerja.
- Berkurangnya produktivitas anggota keluarga yang merawat pasien.
- Kehilangan hari sekolah pada anak.
- Kehilangan produktivitas akibat kecacatan jangka panjang.
- Beban ekonomi rumah tangga akibat pengeluaran kesehatan yang meningkat.

WHO memperkirakan bahwa biaya pengobatan infeksi bakteri resisten dapat mencapai sekitar US$412 miliar per tahun pada 2035, dengan tambahan kerugian produktivitas sekitar US$443 miliar per tahun berdasarkan skenario proyeksi yang dipublikasikan pada 2026. Angka ini merupakan estimasi model global dan bukan pengeluaran yang telah tercatat secara aktual.

1.5.5 Dampak terhadap Ketahanan Pangan

AMR dapat memengaruhi ketahanan pangan melalui dampaknya terhadap kesehatan hewan, produktivitas peternakan, akuakultur, dan keamanan pangan. Infeksi resisten pada hewan dapat meningkatkan risiko penyakit, kematian ternak, penurunan produktivitas, dan peningkatan biaya pengobatan. Kondisi tersebut

dapat berdampak pada produksi daging, susu, telur, ikan, dan berbagai komoditas pangan lainnya.

Selain itu, bakteri resisten dapat menyebar melalui rantai pangan apabila pengendalian higiene, sanitasi, biosekuriti, dan keamanan pangan tidak dilakukan secara memadai.

Pengendalian AMR dalam sektor pangan memerlukan penerapan praktik peternakan yang baik, pengawasan penggunaan antibiotik, pemeriksaan kesehatan hewan, pengolahan pangan yang higienis, dan pemantauan mikrobiologi sepanjang rantai produksi.

1.5.6 Dampak terhadap Kualitas Hidup dan Kesejahteraan Sosial

Infeksi resisten dapat memengaruhi kualitas hidup pasien secara fisik, sosial, dan ekonomi.

Pasien yang mengalami infeksi berkepanjangan dapat menghadapi rasa nyeri, kelelahan, gangguan mobilitas, kecemasan terkait penyakit, serta keterbatasan dalam menjalankan aktivitas sehari-hari. Kebutuhan perawatan yang berkepanjangan juga dapat mengurangi waktu bersama keluarga dan mengganggu peran sosial pasien.

Pada keluarga, beban perawatan dapat memengaruhi kondisi ekonomi, waktu kerja, serta kesejahteraan psikososial. Dampak tersebut dapat menjadi lebih berat pada rumah tangga yang memiliki keterbatasan sumber daya

1.5.7 Dampak terhadap Kesetaraan Kesehatan

AMR dapat memperbesar kesenjangan kesehatan antara kelompok masyarakat yang memiliki akses memadai terhadap diagnosis dan pengobatan dengan kelompok yang mengalami keterbatasan akses.

Masyarakat di wilayah terpencil atau daerah dengan infrastruktur kesehatan terbatas dapat menghadapi hambatan dalam memperoleh pemeriksaan laboratorium, antibiotik yang tepat, dan perawatan lanjutan.

Kelompok yang rentan terhadap dampak AMR meliputi:

- Bayi baru lahir dan anak-anak.
- Lansia.
- Pasien dengan gangguan sistem imun.
- Pasien dengan penyakit kronis.
- Masyarakat berpenghasilan rendah.
- Masyarakat yang tinggal di wilayah dengan akses kesehatan terbatas.

Oleh karena itu, pengendalian AMR harus disertai peningkatan akses yang adil terhadap layanan kesehatan, diagnostik, obat-obatan yang berkualitas, vaksin, air bersih, dan sanitasi.

1.5.8 Dampak terhadap Pembangunan Berkelanjutan

AMR berhubungan dengan berbagai tujuan pembangunan berkelanjutan (Sustainable Development Goals/SDGs), khususnya:

Tujuan SDGs	Keterkaitan dengan AMR
SDG 1: Tanpa Kemiskinan	Beban biaya pengobatan dan kehilangan pendapatan rumah tangga
SDG 2: Tanpa Kelaparan	Risiko penurunan produktivitas peternakan dan akuakultur
SDG 3: Kehidupan Sehat dan Sejahtera	Peningkatan kesakitan, kematian, dan kesulitan pengobatan infeksi
SDG 6: Air Bersih dan Sanitasi Layak	Pentingnya WASH dalam mencegah penyebaran mikroorganisme
SDG 8: Pekerjaan Layak dan Pertumbuhan Ekonomi	Kehilangan produktivitas dan peningkatan biaya kesehatan
SDG 12: Konsumsi dan Produksi yang Bertanggung Jawab	Penggunaan antimikroba dan pengelolaan limbah yang berkelanjutan
SDG 17: Kemitraan untuk Mencapai Tujuan	Kolaborasi multisektor dalam pengendalian AMR

Pengendalian AMR dengan demikian tidak hanya menjadi agenda sektor kesehatan, tetapi juga merupakan bagian dari strategi pembangunan berkelanjutan, pengurangan kemiskinan, dan peningkatan ketahanan sistem pangan.

1.6 Ancaman *Multidrug-Resistant Organisms*

1.6.1 Pengertian *Multidrug-Resistant Organisms*

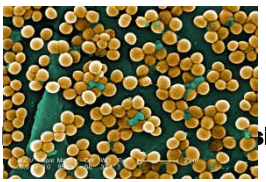
Multidrug-Resistant Organisms (MDROs) merupakan mikroorganisme yang menunjukkan resistensi terhadap beberapa kelompok antimikroba sehingga pilihan pengobatannya menjadi terbatas. Istilah MDRO sering digunakan dalam konteks infeksi bakteri, khususnya bakteri yang resisten terhadap berbagai kelas antibiotik yang lazim digunakan dalam pelayanan kesehatan.

MDRO dapat ditemukan di masyarakat maupun fasilitas pelayanan kesehatan. Keberadaannya menjadi perhatian utama karena dapat menyebabkan infeksi yang sulit ditangani, memperpanjang masa rawat inap, meningkatkan kebutuhan antibiotik alternatif, serta memperbesar risiko transmisi di lingkungan pelayanan kesehatan.

MDRO tidak selalu menyebabkan infeksi. Beberapa individu dapat mengalami kolonisasi, yaitu keberadaan mikroorganisme pada tubuh tanpa menimbulkan gejala klinis. Namun, individu yang mengalami kolonisasi dapat menjadi sumber penyebaran mikroorganisme resisten dan berisiko mengalami infeksi apabila terdapat faktor predisposisi tertentu.

1.6.2 Klasifikasi Organisme Multiresisten

Beberapa organisme multiresisten yang memiliki kepentingan klinis dan epidemiologis antara lain:

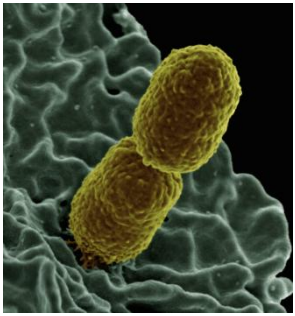


1. ***Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)***

https://www.cdc.gov/media/subtopic/library/DiseaseAgents/10046.tif

MRSA merupakan galur Staphylococcus aureus yang resisten terhadap metisilin dan sebagian besar antibiotik beta-laktam antistafilokokus. Resistensi ini umumnya berhubungan dengan gen mecA atau mecC yang mengode protein PBP dengan afinitas rendah terhadap antibiotik beta-laktam.

MRSA dapat menyebabkan infeksi kulit dan jaringan lunak, pneumonia, bakteremia, endokarditis, serta infeksi luka operasi. Infeksi MRSA dapat ditemukan di masyarakat maupun fasilitas pelayanan kesehatan.



Sumber: NIAID's Rocky Mountain Laboratories (RML) in Hamilton, Montana

2. *Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacterales* (ESBL-E)

ESBL-E merupakan kelompok bakteri Enterobacterales, seperti *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*, yang menghasilkan enzim beta-laktamase spektrum luas.

Enzim tersebut mampu menghidrolisis berbagai antibiotik beta-laktam, terutama penisilin, sefalosporin generasi ketiga, dan aztreonam. Bakteri penghasil ESBL dapat menyebabkan infeksi saluran kemih, pneumonia, bakteremia, serta sepsis.

Pengobatan infeksi berat akibat ESBL-E memerlukan pertimbangan klinis, hasil uji kepekaan, dan pedoman terapi yang berlaku.

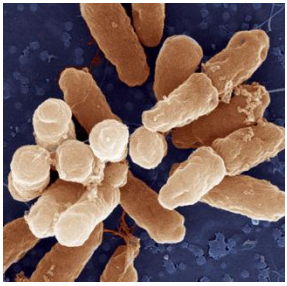


Sumber: *Wisconsin Healthcare-Associated Infections (HAI) Prevention Program P-03232B*

3. *Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii* (CRAB)

CRAB merupakan *Acinetobacter baumannii* yang resisten terhadap karbapenem. Resistensi dapat melibatkan produksi enzim karbapenemase, perubahan permeabilitas membran, peningkatan pompa efluks, dan mekanisme lainnya.

Organisme ini menjadi masalah penting di unit perawatan intensif, terutama pada pasien dengan ventilasi mekanik, luka bakar, trauma berat, atau penggunaan alat medis invasif. CRAB dapat menyebabkan pneumonia terkait ventilator, bakteremia, dan infeksi luka.



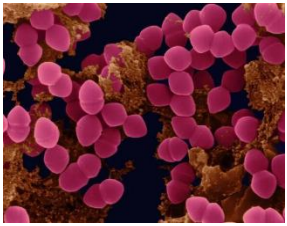
MSU Center For Biofilm Engineering / Peg Dirckx

4. *Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa* (MDR-PA)

Pseudomonas aeruginosa merupakan bakteri Gram-negatif oportunistik yang memiliki kemampuan adaptasi tinggi dan dapat menunjukkan resistensi terhadap berbagai kelompok antibiotik.

Resistensi dapat disebabkan oleh penurunan permeabilitas membran, peningkatan pompa efluks, produksi enzim beta-laktamase, serta perubahan target antibiotik.

MDR-PA dapat menyebabkan pneumonia, infeksi luka bakar, infeksi saluran kemih, bakteremia, dan infeksi pada pasien dengan gangguan sistem imun.



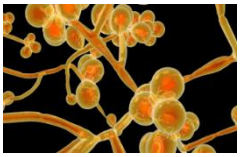
Sumber: https://sciencephotogallery.com/

5. Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE)

VRE merupakan kelompok Enterococcus, terutama E. faecium dan E. faecalis, yang menunjukkan resistensi terhadap vankomisin.

Resistensi umumnya berhubungan dengan perubahan prekursor peptidoglikan yang mengurangi kemampuan vankomisin berikatan dengan targetnya. Gen seperti vanA dan vanB berperan dalam mekanisme resistensi tersebut.

VRE dapat menyebabkan bakteremia, infeksi saluran kemih, endokarditis, dan infeksi lain, terutama pada pasien dengan penyakit berat atau gangguan sistem imun.



Sumber: PERMI.id by Zakia Asrifah Ramlv

6. Candida auris

Candida auris merupakan jamur patogen yang menjadi perhatian kesehatan global karena dapat menyebabkan infeksi invasif dan sering menunjukkan resistensi terhadap satu atau lebih kelompok obat antijamur.

Jamur ini dapat bertahan pada permukaan lingkungan fasilitas kesehatan dan menyebabkan transmisi antarpasien. Infeksi invasif dapat berupa kandidemia dan infeksi pada organ tertentu, terutama pada pasien dengan kondisi medis kompleks.

1.6.3 Mekanisme Penyebaran MDRO

MDRO dapat menyebar melalui berbagai jalur, bergantung pada karakteristik mikroorganisme, tempat kolonisasi, kondisi lingkungan, serta interaksi antara manusia dan hewan.

Jalur penyebaran utama meliputi:

1. Kontak langsung: perpindahan mikroorganisme melalui kontak fisik antara individu yang terkolonisasi atau terinfeksi dengan individu lain.
2. Kontak tidak langsung: transmisi melalui permukaan, peralatan medis, pakaian, atau benda yang terkontaminasi.
3. Transmisi melalui lingkungan: penyebaran melalui air, tanah, limbah, dan permukaan yang mengandung mikroorganisme atau materi genetik resisten.
4. Transmisi melalui pangan: perpindahan bakteri resisten melalui makanan yang terkontaminasi dan tidak ditangani secara higienis.
5. Transfer gen horizontal: perpindahan gen resistensi antarbakteri melalui transformasi, transduksi, atau konjugasi.

Pada fasilitas kesehatan, penyebaran MDRO dapat dipengaruhi oleh tingginya kepadatan pasien, penggunaan alat invasif, frekuensi kontak dengan tenaga kesehatan, dan ketidakpatuhan terhadap prosedur pengendalian infeksi.

1.6.4 Faktor Risiko Infeksi MDRO

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko kolonisasi atau infeksi MDRO meliputi:

- Riwayat penggunaan antibiotik, terutama antibiotik spektrum luas.
- Riwayat rawat inap yang berkepanjangan.
- Perawatan di unit perawatan intensif.
- Penggunaan ventilator, kateter, atau alat invasif lainnya.
- Riwayat kolonisasi atau infeksi MDRO.
- Tindakan pembedahan dan luka terbuka.

- Gangguan sistem kekebalan tubuh.
- Penyakit kronis tertentu.
- Kontak dengan individu yang terkolonisasi atau terinfeksi.
- Paparan terhadap lingkungan dengan transmisi MDRO yang tinggi.

Faktor risiko tersebut tidak secara otomatis berarti seseorang mengalami infeksi MDRO. Penilaian risiko harus mempertimbangkan kondisi klinis, riwayat epidemiologi, dan hasil pemeriksaan laboratorium.

1.6.5 Dampak Klinis MDRO

Infeksi MDRO dapat menimbulkan berbagai konsekuensi klinis, antara lain:

A. Keterbatasan pilihan terapi

Resistensi terhadap beberapa kelompok antibiotik dapat menyebabkan pilihan pengobatan menjadi terbatas. Dokter perlu mempertimbangkan antibiotik yang masih aktif berdasarkan hasil uji kepekaan dan kondisi klinis pasien.

B. Peningkatan risiko komplikasi

Infeksi yang tidak segera ditangani dengan terapi efektif dapat berkembang menjadi bakteremia, sepsis, kegagalan organ, atau komplikasi lain sesuai lokasi infeksi.

C. Peningkatan kebutuhan pemantauan

Pasien dengan infeksi MDRO mungkin membutuhkan pemeriksaan laboratorium berulang, pemantauan fungsi organ, penyesuaian dosis obat, serta evaluasi respons terapi yang lebih intensif.

D. Peningkatan risiko transmisi

Keberadaan MDRO dapat menimbulkan risiko penularan kepada pasien lain, terutama di fasilitas kesehatan dengan tingkat kerentanan pasien yang tinggi.

Komponen utama pengendalian MDRO

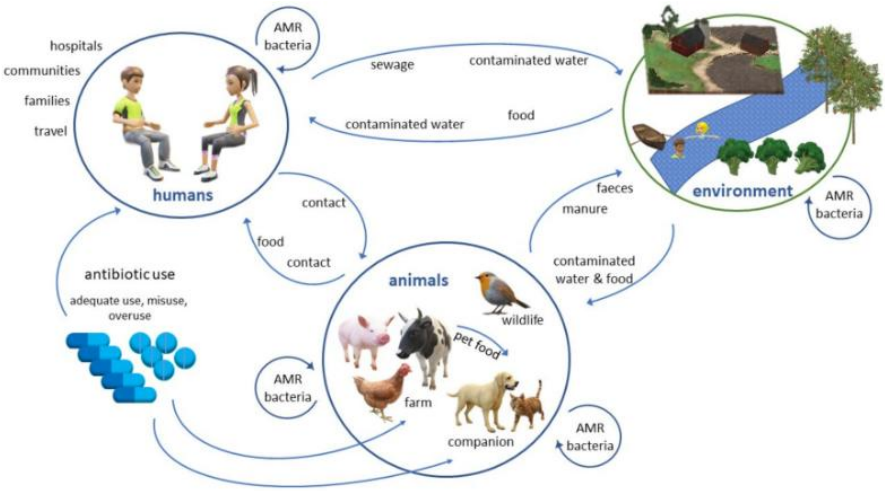
1. Kebersihan tangan: menerapkan kebersihan tangan sesuai indikasi dan standar fasilitas kesehatan.
2. Kewaspadaan transmisi: menerapkan kewaspadaan standar dan kewaspadaan berbasis transmisi sesuai risiko serta jenis mikroorganisme.
3. Surveilans mikrobiologi: mengidentifikasi pola resistensi dan memantau kejadian kolonisasi serta infeksi MDRO.
4. Antimicrobial stewardship: mengoptimalkan pemilihan, dosis, rute, dan

1.7 AMR dalam Perspektif One Health

1.7.1 Konsep One Health

One Health merupakan pendekatan terpadu yang mengakui adanya keterkaitan erat antara kesehatan manusia, kesehatan hewan, dan kesehatan lingkungan. Pendekatan ini menekankan bahwa berbagai ancaman kesehatan, termasuk resistensi antimikroba, tidak dapat dikendalikan secara efektif melalui intervensi yang hanya berfokus pada satu sektor.

Dalam konteks AMR, One Health mengakui bahwa mikroorganisme resisten dan gen resistensi dapat berpindah di antara manusia, hewan, pangan, dan lingkungan. Oleh karena itu, pengendalian resistensi memerlukan kerja sama lintas disiplin dan lintas sektor.



Pendekatan One Health dalam pengendalian AMR dikoordinasikan secara internasional oleh empat organisasi utama yang dikenal sebagai Quadripartite:

- *World Health Organization* (WHO): berfokus pada kesehatan manusia dan koordinasi respons kesehatan global.

- *Food and Agriculture Organization* (FAO): berfokus pada pangan, pertanian, peternakan, dan sistem pangan.
- *World Organisation for Animal Health* (WOAH): berfokus pada kesehatan hewan dan penggunaan antimikroba yang bertanggung jawab dalam sektor hewan.
- *United Nations Environment Programme* (UNEP): berfokus pada dimensi lingkungan, termasuk pencemaran dan pengelolaan ekosistem.

Kolaborasi keempat organisasi ini bertujuan menyelaraskan kebijakan, memperkuat surveilans, meningkatkan kapasitas teknis, serta mendorong pengendalian AMR yang berkelanjutan.

1.7.2 Keterkaitan AMR pada Manusia

Manusia merupakan salah satu komponen utama dalam epidemiologi AMR. Penggunaan antibiotik untuk menangani infeksi bakteri dapat menyeleksi bakteri resisten dalam tubuh, termasuk bakteri penyebab infeksi dan mikrobiota komensal.

Bakteri resisten dapat menyebar antarmanusia melalui kontak langsung, kontak tidak langsung, makanan, air, dan lingkungan yang terkontaminasi.

Di fasilitas pelayanan kesehatan, penyebaran dapat terjadi melalui peralatan medis, permukaan yang terkontaminasi, serta kontak dengan pasien atau tenaga kesehatan. Sementara itu, di masyarakat, transmisi dapat terjadi melalui lingkungan tempat tinggal, fasilitas umum, makanan, dan kontak sehari-hari.

Pengendalian AMR pada manusia meliputi:

- Penggunaan antibiotik berdasarkan indikasi medis.
- Penguatan program AMS.
- Peningkatan cakupan vaksinasi.
- Diagnosis infeksi yang akurat.
- Penguatan IPC.
- Pendidikan kesehatan dan literasi antibiotik.
- Penguatan surveilans AMR dan penggunaan antimikroba.

1.7.3 Keterkaitan AMR pada Hewan

Hewan ternak, hewan peliharaan, satwa liar, dan hewan akuatik dapat menjadi inang bagi mikroorganisme yang resisten terhadap antimikroba.

Penggunaan antibiotik pada hewan dapat memberikan tekanan seleksi yang mendorong kelangsungan hidup bakteri resisten. Bakteri tersebut dapat menyebar melalui kontak manusia dengan hewan, produk pangan asal hewan, kotoran, air, serta tanah.

Pada sektor peternakan, penerapan prinsip responsible and prudent use of antimicrobials sangat penting untuk mengurangi penggunaan yang tidak diperlukan.

Beberapa langkah yang dapat dilakukan meliputi:

1. Pemeriksaan dan diagnosis penyakit hewan sebelum pemberian antimikroba.
2. Penggunaan antimikroba berdasarkan rekomendasi dokter hewan.
3. Peningkatan vaksinasi dan pencegahan penyakit.
4. Penerapan biosekuriti dan sanitasi kandang.
5. Pengelolaan kotoran ternak dan limbah peternakan.
6. Pemantauan penggunaan antimikroba pada hewan.
7. Pengawasan residu antimikroba dalam produk pangan.

Pengendalian tersebut tidak berarti menghilangkan penggunaan antibiotik yang diperlukan untuk mengobati hewan yang sakit. Tujuannya adalah memastikan penggunaan antimikroba tepat indikasi dan dilakukan secara bertanggung jawab, sekaligus menjaga kesehatan dan kesejahteraan hewan.

1.7.4 Keterkaitan AMR pada Lingkungan

Lingkungan memiliki peranan penting dalam siklus AMR karena dapat menjadi tempat bertemunya mikroorganisme dari berbagai sumber.

Air limbah, tanah pertanian, sedimen perairan, dan lingkungan yang terpapar limbah biologis dapat mengandung bakteri resisten, gen resistensi, dan residu antimikroba.

Sumber pencemaran yang berpotensi berkontribusi terhadap AMR meliputi:

- Limbah rumah sakit.
- Limbah rumah tangga.
- Limbah industri farmasi.
- Kotoran peternakan.
- Limbah akuakultur.
- Air limbah pertanian.
- Limbah dari fasilitas pengolahan pangan.

Keberadaan residu antimikroba dapat memberikan tekanan seleksi terhadap mikroorganisme di lingkungan, bergantung pada konsentrasi dan kondisi paparan. Lingkungan juga memungkinkan terjadinya interaksi antarorganisme dan perpindahan elemen genetik bergerak.

Pengendalian AMR dari perspektif lingkungan mencakup pengolahan air limbah, pengawasan pencemaran, pengelolaan limbah farmasi, pemantauan kualitas air, serta penerapan standar lingkungan pada kegiatan industri dan produksi pangan.

1.7.5 Transmisi AMR antara Manusia, Hewan, dan Lingkungan

Hubungan antara manusia, hewan, dan lingkungan dalam penyebaran AMR dapat berlangsung melalui berbagai jalur yang saling terhubung.

A. Jalur manusia ke lingkungan

Manusia yang terkolonisasi atau terinfeksi bakteri resisten dapat melepaskan mikroorganisme dan materi genetik resistensi melalui tinja, urine, cairan tubuh, serta limbah domestik atau fasilitas kesehatan.

B. Jalur hewan ke lingkungan

Hewan yang membawa bakteri resisten dapat melepaskan mikroorganisme melalui kotoran, limbah peternakan, dan aktivitas lainnya. Apabila limbah tidak dikelola secara memadai, mikroorganisme dapat mencemari tanah dan air.

C. Jalur lingkungan ke manusia

Manusia dapat terpapar mikroorganisme resisten melalui air, pangan, tanah, atau kontak dengan lingkungan yang terkontaminasi. Risiko infeksi bergantung pada karakteristik patogen, dosis paparan, kondisi individu, dan jalur transmisi.

D. Jalur hewan ke manusia

Transmisi dapat terjadi melalui kontak langsung dengan hewan, kegiatan peternakan, pemotongan hewan, penanganan pangan, serta konsumsi produk pangan yang terkontaminasi dan tidak diolah secara higienis.

E. Jalur lingkungan ke hewan

Hewan dapat terpapar bakteri resisten melalui air minum, pakan, tanah, sedimen, dan lingkungan peternakan atau budidaya perikanan. Walaupun berbagai jalur tersebut telah diketahui secara biologis, kontribusi relatif setiap jalur terhadap beban infeksi resisten pada manusia berbeda-beda menurut patogen, lokasi geografis, dan kondisi lingkungan. Oleh karena itu, hubungan epidemiologis tidak boleh langsung ditafsirkan sebagai bukti bahwa seluruh kasus AMR pada manusia berasal dari hewan atau lingkungan.

1.7.6 Implementasi One Health dalam Pengendalian AMR

Penerapan One Health membutuhkan kebijakan, program, dan mekanisme koordinasi yang menghubungkan berbagai sektor.

Strategi implementasi One Health

Bidang	Strategi
Kesehatan manusia	AMS, IPC, diagnosis mikrobiologi, surveilans infeksi
Kesehatan hewan	Penggunaan antimikroba secara bijaksana, vaksinasi, biosekuriti
Keamanan pangan	Higiene pangan, pengawasan residu, pemantauan bakteri resisten
Lingkungan	Pengolahan limbah, pemantauan pencemaran, pengawasan residu
Pendidikan	Literasi AMR bagi masyarakat, mahasiswa, dan tenaga profesional
Kebijakan	Rencana aksi nasional, regulasi, pendanaan, dan koordinasi multisektor
Penelitian	Surveilans genomik, epidemiologi molekuler, dan inovasi diagnostik

Pendekatan One Health dapat diperkuat melalui surveilans terintegrasi yang menggabungkan data kesehatan manusia, hewan, pangan, dan lingkungan. Penggunaan metode molekuler dan genomik dapat membantu mengidentifikasi hubungan antara isolat dari berbagai sumber, sedangkan analisis epidemiologi dapat membantu memahami jalur transmisi.

Di Indonesia, penguatan kolaborasi multisektor perlu mempertimbangkan keragaman geografis, sistem peternakan, praktik budidaya perikanan, kapasitas laboratorium, serta kesenjangan akses

pelayanan kesehatan. Keterlibatan pemerintah daerah, perguruan tinggi, laboratorium, tenaga kesehatan, peternak, dan masyarakat menjadi penting untuk mengembangkan intervensi yang sesuai dengan kondisi setempat.

1.8 Tantangan Masa Depan Pengendalian AMR

1.8.1 Keterbatasan Pengembangan Antibiotik Baru

Salah satu tantangan utama dalam pengendalian AMR adalah terbatasnya pengembangan antibiotik baru yang mampu mengatasi bakteri resisten. Pengembangan antibiotik membutuhkan investasi besar, waktu penelitian yang panjang, pengujian praklinis, uji klinis, evaluasi keamanan, dan persetujuan regulasi. Di samping itu, antibiotik baru yang berhasil dikembangkan perlu digunakan secara bijaksana untuk memperpanjang masa efektivitasnya.

Berbagai tantangan dalam pengembangan antibiotik meliputi:

- Kompleksitas penemuan senyawa baru.
- Tingginya biaya penelitian dan pengembangan.
- Risiko kegagalan pada tahap uji klinis.
- Terbatasnya insentif ekonomi.
- Kebutuhan pengujian terhadap patogen resisten yang beragam.
- Perlunya sistem distribusi dan akses yang adil.

Pengembangan antibiotik baru perlu diintegrasikan dengan penguatan diagnostik, surveilans, dan AMS. Tanpa penggunaan yang bertanggung jawab, antibiotik baru juga berpotensi mengalami perkembangan resistensi.

1.8.2 Keterbatasan Diagnostik dan Laboratorium Mikrobiologi

Diagnosis mikrobiologi yang akurat merupakan dasar penting untuk pemilihan antimikroba yang tepat. Namun, berbagai fasilitas kesehatan masih menghadapi keterbatasan laboratorium, tenaga terlatih, peralatan, reagen, serta sistem kendali mutu. Pemeriksaan kultur dan uji kepekaan antimikroba konvensional dapat membutuhkan waktu sehingga hasilnya tidak selalu tersedia pada saat keputusan terapi awal harus dilakukan.

Keterbatasan diagnostik dapat meningkatkan ketergantungan pada terapi empiris. Apabila tidak dievaluasi berdasarkan kondisi klinis dan hasil pemeriksaan lanjutan,

penggunaan antibiotik empiris dapat menjadi tidak sesuai. Pengembangan diagnostik cepat, sistem identifikasi mikroorganisme otomatis, pemeriksaan molekuler, dan sistem pendukung keputusan klinis dapat membantu mempercepat identifikasi patogen serta mekanisme resistensi. Namun, penerapan teknologi diagnostik baru tetap memerlukan validasi, ketersediaan sumber daya, interpretasi yang tepat, dan integrasi ke dalam alur pelayanan kesehatan.

1.8.3 Kesenjangan Surveilans dan Kualitas Data

Surveilans AMR membutuhkan data yang berkualitas, representatif, dan dapat dibandingkan antarwilayah serta antarperiode.

Beberapa tantangan dalam surveilans meliputi:

1. Terbatasnya kapasitas pemeriksaan laboratorium.
2. Ketidakseragaman metode uji kepekaan antimikroba.
3. Perbedaan standar interpretasi hasil.
4. Ketidaklengkapan pelaporan data.
5. Terbatasnya surveilans di tingkat komunitas.
6. Kurangnya integrasi data manusia, hewan, dan lingkungan.
7. Keterbatasan sumber daya untuk pengelolaan dan analisis data.

Sistem surveilans yang kuat perlu didukung oleh jejaring laboratorium, standar pemeriksaan yang terharmonisasi, program kendali mutu eksternal, sistem informasi kesehatan, dan tenaga profesional yang kompeten.

Penguatan surveilans juga memerlukan pendekatan yang mampu mengidentifikasi perubahan pola resistensi secara tepat waktu sehingga kebijakan dapat disesuaikan berdasarkan bukti.

1.8.4 Tantangan Penerapan Antimicrobial Stewardship

Program Antimicrobial Stewardship merupakan strategi untuk mengoptimalkan penggunaan antimikroba agar menghasilkan luaran klinis terbaik sekaligus mengurangi dampak yang tidak diinginkan, termasuk seleksi resistensi.

Namun, penerapan AMS menghadapi tantangan, seperti:

- Kurangnya tenaga profesional yang terlatih.
- Keterbatasan pemeriksaan mikrobiologi.

- Ketidaktersediaan pedoman terapi yang sesuai dengan pola resistensi lokal.
- Tingginya beban kerja tenaga kesehatan.
- Kebiasaan peresepan yang sulit diubah.
- Keterbatasan sistem audit dan umpan balik.
- Kurangnya dukungan organisasi dan pendanaan.

Program AMS memerlukan kerja sama dokter, apoteker, ahli mikrobiologi, ahli teknologi laboratorium medis, perawat, dan manajemen fasilitas kesehatan. Implementasi AMS dapat meliputi audit dan umpan balik peresepan, pembatasan antibiotik tertentu sesuai kebijakan, evaluasi terapi setelah hasil kultur tersedia, serta pendidikan berkelanjutan bagi tenaga kesehatan.

Keberhasilan AMS perlu dievaluasi tidak hanya melalui penurunan konsumsi antibiotik, tetapi juga melalui ketepatan penggunaan, luaran klinis, keamanan pasien, dan dampaknya terhadap pola resistensi.

1.8.5 Tantangan Pengendalian AMR pada Sektor Peternakan dan Pertanian

Pengendalian AMR di sektor peternakan dan pertanian membutuhkan keseimbangan antara penggunaan antimikroba untuk menjaga kesehatan hewan dan tanaman dengan upaya mengurangi penggunaan yang tidak diperlukan.

Keterbatasan akses terhadap dokter hewan, fasilitas diagnostik, vaksin, dan sarana biosekuriti dapat menghambat penerapan penggunaan antimikroba yang bertanggung jawab. Pada peternakan skala kecil, kendala ekonomi dan teknis dapat menyebabkan peternak kesulitan menerapkan sanitasi, pengelolaan kandang, dan pencegahan penyakit secara optimal.

Di sektor akuakultur, kualitas air, kepadatan budidaya, serta keterbatasan sistem pengawasan dapat menjadi tantangan tersendiri. Strategi masa depan perlu mencakup penguatan layanan kesehatan hewan, pendidikan peternak, peningkatan biosekuriti, pemantauan penggunaan antimikroba, pengembangan vaksin, serta alternatif pencegahan penyakit yang berbasis bukti.

1.8.6 Tantangan Pengelolaan Lingkungan

Pengendalian AMR pada lingkungan masih menghadapi kesenjangan

dalam pemantauan residu antimikroba, bakteri resisten, dan gen resistensi.

Pengolahan limbah yang tidak memadai dapat memungkinkan masuknya mikroorganisme dan residu antimikroba ke dalam badan air, tanah, dan ekosistem lainnya.

Pengawasan lingkungan juga membutuhkan metode pengambilan sampel, pemeriksaan mikrobiologi, analisis kimia, dan pendekatan molekuler yang terstandar.

Tantangan lainnya adalah menentukan batas risiko lingkungan yang relevan secara biologis dan epidemiologis, mengidentifikasi sumber pencemaran, serta menyusun regulasi yang dapat diterapkan secara konsisten.

Pengembangan sistem pemantauan lingkungan yang terintegrasi dengan surveilans kesehatan manusia dan hewan menjadi salah satu kebutuhan penting dalam strategi One Health.

1.8.7 Perkembangan Teknologi dan Inovasi dalam Pengendalian AMR

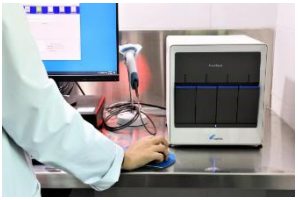
Kemajuan teknologi membuka peluang untuk memperkuat deteksi, pemantauan, dan pengendalian AMR.

1. Whole-genome sequencing (WGS)



WGS memungkinkan analisis materi genetik mikroorganisme secara menyeluruh untuk mengidentifikasi gen resistensi, mutasi, hubungan kekerabatan, dan potensi penyebaran klonal. Teknologi ini dapat mendukung investigasi wabah dan epidemiologi molekuler.
gcid.research.bcm

2. Diagnostik molekuler cepat



Teknologi seperti PCR dan berbagai platform amplifikasi asam nukleat dapat mendeteksi patogen serta gen resistensi tertentu dalam waktu yang relatif singkat. Penggunaannya dapat membantu mempercepat pengambilan keputusan klinis, selama hasilnya diinterpretasikan sesuai keterbatasan metode.
Ministries of health call for more affordable diagnostic tests | Doctors Without Borders - USA

3. Kecerdasan buatan (Artificial Intelligence/AI)



AI dapat digunakan untuk menganalisis data mikrobiologi, memprediksi pola resistensi berdasarkan data yang tersedia, membantu pengawasan penggunaan antimikroba, dan mengidentifikasi hubungan epidemiologis. Penggunaan AI harus disertai validasi eksternal, pengawasan ahli, serta perlindungan data pasien.
boutiqueciss.com

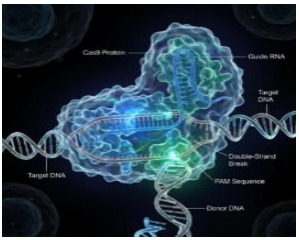
4. Terapi bakteriofag



Bakteriofag merupakan virus yang menginfeksi bakteri. Terapi bakteriofag sedang dikembangkan

sebagai pendekatan alternatif atau tambahan untuk menangani infeksi bakteri tertentu, termasuk infeksi yang resisten terhadap beberapa antibiotik. Penerapannya masih menghadapi tantangan dalam pemilihan fag, keamanan, standardisasi, dan bukti klinis.

5. Teknologi CRISPR



Teknologi CRISPR sedang diteliti untuk mengembangkan pendekatan yang dapat menargetkan gen resistensi atau mikroorganisme tertentu. Potensi penerapannya masih memerlukan penelitian lebih lanjut terkait penghantaran sistem, spesifisitas, keamanan, serta efektivitas dalam kondisi klinis.

6. Pengembangan senyawa antimikroba baru dan terapi kombinasi



Penelitian terus dilakukan untuk menemukan senyawa baru, mengembangkan inhibitor enzim resistensi, mengevaluasi terapi kombinasi, serta mengidentifikasi pendekatan yang dapat meningkatkan efektivitas antibiotik yang telah tersedia.

Prioritas strategis pengendalian AMR

1. Memperkuat pencegahan infeksi. Meningkatkan cakupan vaksinasi, akses WASH, kebersihan tangan, pengendalian infeksi, dan biosekuriti pada manusia serta hewan.
2. Mengoptimalkan penggunaan antimikroba. Menerapkan AMS di fasilitas kesehatan dan penggunaan antimikroba yang bertanggung jawab pada sektor hewan, pertanian, dan akuakultur.
3. Memperluas surveilans terintegrasi. Mengembangkan jejaring laboratorium, sistem pelaporan nasional, surveilans genomik, dan pemantauan penggunaan antimikroba.
4. Meningkatkan akses terhadap diagnostik dan terapi. Memastikan masyarakat memperoleh diagnosis yang akurat, antimikroba yang berkualitas, dan pengobatan sesuai kebutuhan klinis.
5. Mengembangkan penelitian dan inovasi. Mendorong pengembangan antibiotik baru, vaksin, diagnostik cepat, alternatif terapi, serta pendekatan pengendalian berbasis bukti.
6. Memperkuat literasi dan pendidikan. Meningkatkan kesadaran dan perubahan perilaku melalui edukasi yang berkesinambungan dan sesuai karakteristik masyarakat.
7. Mendorong tata kelola One Health. Mengintegrasikan kebijakan dan tindakan kesehatan manusia, hewan, pangan, serta lingkungan melalui koordinasi lintas sektor.
8. Menjamin pendanaan berkelanjutan. Memperkuat komitmen pemerintah, lembaga penelitian, perguruan tinggi, sektor swasta, dan mitra internasional untuk mendukung program AMR.

BAB II
Dunia Mikroba dan Mekanisme Resistensi

Mikroorganisme merupakan bagian fundamental dari kehidupan di bumi. Bakteri, virus, fungi, dan parasit hidup pada hampir seluruh lingkungan, mulai dari tanah, air, udara, makanan, hingga tubuh manusia. Sebagian mikroorganisme bersifat menguntungkan dan berperan dalam menjaga keseimbangan ekosistem serta mikrobiota manusia. Sebagian lainnya dapat menjadi patogen yang menyebabkan infeksi.

Kemampuan mikroorganisme untuk menyebabkan penyakit tidak hanya ditentukan oleh keberadaannya di dalam tubuh, tetapi juga oleh interaksi antara mikroorganisme, hospes, lingkungan, dan sistem imun. Pada saat yang sama, penggunaan antimikroba memberikan tekanan seleksi yang dapat menyebabkan mikroorganisme bertahan, beradaptasi, dan pada kondisi tertentu berkembang menjadi populasi yang resistan.

Resistansi antimikroba (*antimicrobial resistance*/AMR) pada bakteri merupakan fenomena biologis yang kompleks. Bakteri dapat mengurangi konsentrasi antibiotik di dalam sel, mengubah target antibiotik, menghasilkan enzim yang merusak obat, melindungi target obat, atau memperoleh gen resistansi dari bakteri lain. Mekanisme tersebut dapat bekerja secara individual maupun simultan.

Karena itu, memahami AMR tidak cukup hanya dengan menghafalkan nama-nama antibiotik atau bakteri resistan. Penting untuk memahami bagaimana mikroorganisme hidup, bagaimana antibiotik bekerja,

bagaimana bakteri menghindari efek antibiotik, serta bagaimana sifat tersebut dapat menyebar dalam populasi mikroba.

2.1 Mikroorganisme sebagai Penyebab Infeksi

Mikroorganisme penyebab infeksi mencakup bakteri, virus, jamur, dan protozoa yang memiliki kemampuan kolonisasi serta invasi pada jaringan inang. Dalam kondisi fisiologis normal, tubuh manusia berinteraksi secara harmonis dengan triliunan mikrobiota. Namun, ketika keseimbangan homeostasis terganggu atau mikroba patogen berhasil menembus barimprimer seperti kulit dan membran mukosa, proses infeksi pun dimulai. Berdasarkan temuan literatur medis terkini, interaksi patogen-inang tidak lagi dipandang secara konvensional sebagai serangan tunggal, melainkan dinamika molekuler kompleks yang melibatkan modulasi respons imun inang dan adaptasi metabolik mikroba.

Karakteristik Utama Mikroorganisme Infeksius:

- **Bakteri:** Mikroorganisme prokariotik yang memiliki dinding sel peptidoglikan. Bakteri patogen seperti *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* mampu menghasilkan eksotoksin serta menginvasi jaringan secara cepat.
- **Virus:** Agen infeksius aseluler obligat intraseluler yang memanfaatkan mesin replikasi sel inang.
- **Jamur (Fungi):** Mikroorganisme eukariotik oportunistik (seperti *Candida auris*) yang menjadi ancaman serius pada pasien imunokompromais.
- **Protozoa & Parasit:** Mikroorganisme tunggal kompleks yang sering menyebabkan infeksi kronis melalui siklus hidup multipase.

Fakta Menarik: *Candida auris*, jamur patogen yang pertama kali terisolasi pada dekade lalu, kini dikategorikan WHO sebagai patogen prioritas kritis karena kemampuannya bertahan hidup di permukaan rumah sakit selama berbulan-bulan dan resisten terhadap tiga kelas utama antimikotik sekaligus.

2.2 Patogenesis dan Virulensi Mikroorganisme

Patogenesis menggambarkan tahapan perkembangan penyakit sejak penetrasi awal patogen hingga munculnya manifestasi klinis. Proses ini didorong oleh faktor virulensi, yaitu komponen molekuler, struktur seluler, atau produk sekresi yang memperkuat kemampuan mikroba untuk menginfeksi inang. Penelitian genomik dan proteomik terbaru menunjukkan bahwa ekspresi faktor virulensi diatur secara ketat oleh mekanisme *quorum sensing*, sistem komunikasi antarsel bakteri berbasis sinyal kimia yang merespons kepadatan populasi sel.

- **Adhesi dan Kolonisasi:** Penggunaan pili, fimbriae, dan adhesin permukaan untuk menempel secara spesifik pada reseptor epitel inang.
- **Invasivitas:** Produksi enzim ekstraseluler seperti hialuronidase, koagulase, dan kolagenase yang memfasilitasi penetrasi jaringan mendalam.
- **Toksinogenesis:** Pelepasan endotoksin (LPS pada Gram-negatif) yang memicu badai sitokin, serta eksotoksin spesifik (seperti sitotoksin dan neurotoksin).
- **Evasion Imun:** Pembentukan kapsul polisakarida untuk menghindari fagositosis dan variasi antigenik permukaan untuk mengelabui antibodi.

2.2.1Bakteri sebagai target utama antibiotik

Bakteri merupakan organisme prokariotik yang tidak memiliki inti sel sejati. Struktur sel bakteri berbeda secara fundamental dari sel manusia, sehingga menyediakan sejumlah target yang dapat dimanfaatkan oleh antibiotik.

Target tersebut antara lain:

1. dinding sel;

2. membran sel;
3. ribosom;
4. DNA;
5. RNA;
6. jalur metabolisme tertentu.

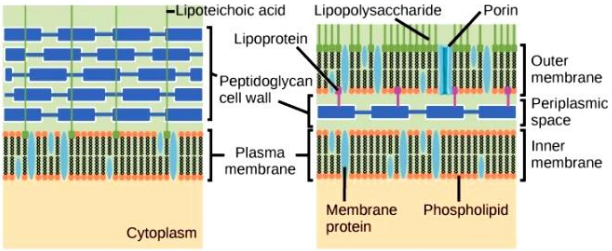
Perbedaan struktural antara sel bakteri dan sel manusia menjadi dasar **selective toxicity**, yaitu kemampuan obat untuk mengganggu mikroorganisme dengan dampak yang relatif lebih kecil terhadap sel hospes.

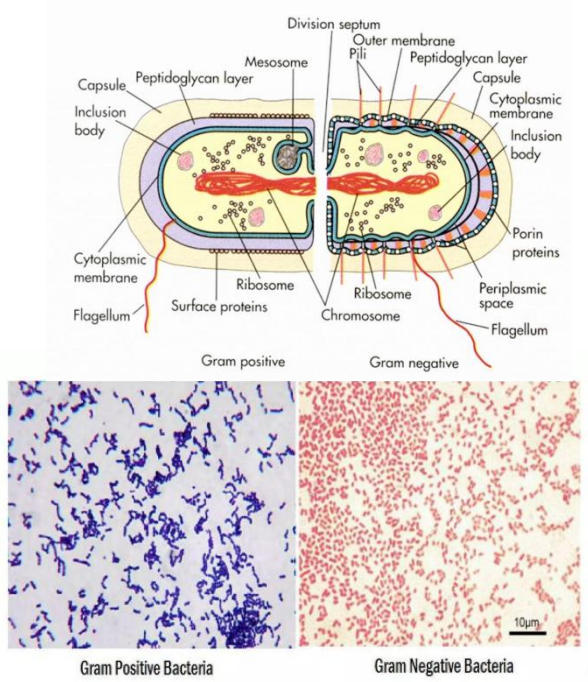
2.2.2 Bakteri Gram-positif dan Gram-negatif

Salah satu klasifikasi penting bakteri didasarkan pada pewarnaan Gram.Bakteri Gram-positif umumnya memiliki lapisan peptidoglikan yang tebal dan tidak mempunyai membran luar seperti bakteri Gram-negatif.

Sebaliknya, bakteri Gram-negatif mempunyai lapisan peptidoglikan yang relatif lebih tipis tetapi dilengkapi membran luar yang mengandung lipopolisakarida (LPS).

Perbedaan struktur tersebut mempunyai implikasi penting terhadap masuknya antibiotik ke dalam sel. Pada bakteri Gram-negatif, membran luar dan porin dapat menjadi penghalang masuknya obat. Perubahan ekspresi atau struktur porin dapat mengurangi penetrasi beberapa antibiotik.





Gambar 2.1 Perbandingan struktur dasar bakteri Gram-positif dan Gram-negatif.

2.2.3 Mikroorganisme oportunistik

Tidak semua mikroorganisme menyebabkan penyakit pada individu sehat. Beberapa dapat menjadi patogen oportunistik ketika pertahanan tubuh terganggu.

Risiko meningkat pada:

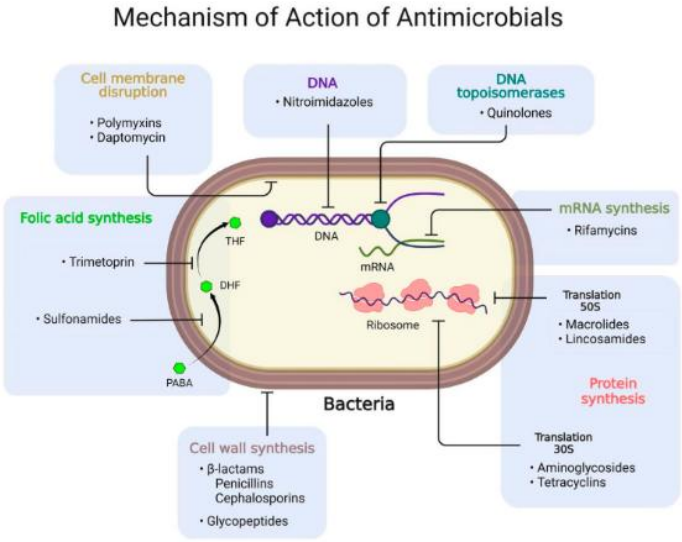
- pasien imunokompromais;
- pasien dengan luka;
- pasien dengan kateter atau alat medis;
- pasien yang menjalani pembedahan;
- pasien dengan penyakit kronis;
- pasien yang mendapat antibiotik dalam jangka panjang.

Contohnya adalah *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, dan beberapa spesies *Candida*.
Hal ini menjelaskan mengapa lingkungan pelayanan kesehatan menjadi salah satu arena penting dalam epidemiologi AMR.

Fakta Menarik
Mikroorganisme tidak selalu berarti penyakit. Infeksi merupakan hasil interaksi kompleks antara mikroorganisme dan hospes, sedangkan penyakit terjadi ketika interaksi tersebut menghasilkan kerusakan atau gangguan fungsi tubuh.

2.3 Mekanisme Kerja Antibiotik

Antibiotik bekerja secara selektif dengan menargetkan jalur biokimia dan struktur seluler spesifik yang dimiliki mikroorganisme tanpa merusak sel eukariotik inang. Keberhasilan terapi antimikroba bergantung pada konsentrasi obat pada tapak infeksi serta afinitas ikatan molekuler antara agen farmakologis dan target intraseluler atau ekstraseluler bakteri.



Gambar2.2 Mekanisme Kerja Antibiotik

Tabel 1. Lima target utama antibiotik pada sel bakteri.

Target Kerja	Kelas Antibiotik Utama	Mekanisme Aksi Biokimia
Sintesis Dinding Sel	Beta-laktam (Penisilin, Sefalosporin, Karbapenem), Glikopeptida (Vankomisin)	Menghambat translokasi peptidoglikan dan menghambat enzim *Penicillin-Binding Proteins* (PBPs).
Sintesis Protein	Aminoglikosida, Tetrasiklin, Makrolida, Kloramfenikol	Mengikat subunit ribosom 30S atau 50S, memicu pembacaan kodon yang salah atau menghentikan translasi.
Sintesis Asam Nukleat	Fluoroquinolone (Siprofloksasin), Rifamisin	Menghambat enzim DNA girase/Topoisomerase IV atau menghambat RNA polimerase dependen-DNA.
Jalur Metabolik	Sulfonamida, Trimetoprim	Menghambat secara kompetitif enzim sintesis asam folat (DHPS dan DHFR).
Integritas Membran	Polimiksin (Kolistin), Daptomisin	Merusak permeabilitas membran luar dan membran sitoplasma melalui interaksi fosfolipid.

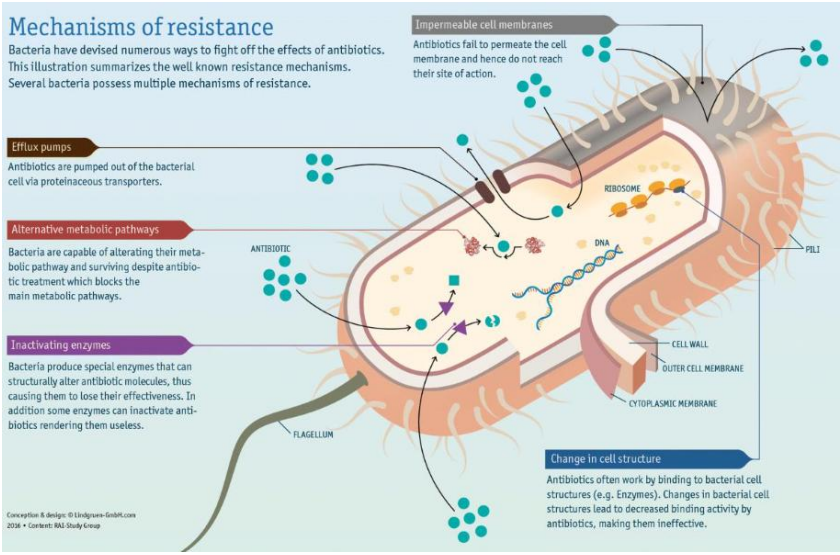
2.4 Mekanisme Resistensi terhadap Antibiotik

Resistansi antibiotik dapat dipahami melalui pertanyaan sederhana ----------

Bagaimana bakteri mencegah antibiotik mencapai target, membuat antibiotik tidak aktif, mengubah target, atau melindungi target tersebut?

Resistensi antibiotik merupakan fenomena evolusioner di mana mikroorganisme mampu bertahan hidup dan berkembang biak pada konsentrasi obat yang secara normal efektif membunuhnya.

Fenomena ini dipicu oleh seleksi alam akibat penggunaan antimikroba secara tidak rasional dalam sektor medis dan agrikultur. Berdasarkan kajian ilmiah global, resistensi tidak lagi terbatas pada satu jalur, melainkan kombinasi sinergis dari berbagai pertahanan molekuler.



Gambar 2.3 Mekanisme Utama Resistensi Antibiotik

Secara umum, mekanisme resistensi dapat dikelompokkan menjadi tujuh strategi utama, yaitu:

1. inaktivasi antibiotik secara enzimatik;
2. modifikasi target antibiotik;
3. perlindungan target antibiotik;
4. penurunan permeabilitas atau masuknya antibiotik;
5. peningkatan pengeluaran antibiotik melalui *efflux pump*;
6. perubahan atau pengalihan jalur metabolisme;
7. kombinasi beberapa mekanisme resistensi dalam satu bakteri.

Mekanisme tersebut dapat berlangsung secara individual maupun bersamaan. Pada bakteri yang memiliki resistensi multidrug, kombinasi

beberapa mekanisme sering kali menjadi penyebab utama mengapa antibiotik dari berbagai kelompok menjadi tidak efektif.

2.4.1 Inaktivasi Antibiotik

Inaktivasi antibiotik merupakan mekanisme resistensi ketika bakteri menghasilkan suatu enzim yang mampu menghancurkan struktur kimia antibiotik atau memodifikasi molekul antibiotik sehingga aktivitas antibakterinya berkurang atau hilang. Mekanisme ini sangat penting karena bakteri secara langsung menargetkan molekul obat sebelum obat tersebut dapat mencapai atau menghambat target selulernya.

Dalam mekanisme ini, bakteri tidak harus mengubah target antibiotik. Target seluler dapat tetap dalam kondisi normal, tetapi antibiotik telah kehilangan kemampuan untuk berinteraksi dengan target tersebut.

Dengan demikian, proses resistensi dapat berlangsung melalui prinsip: **antibiotik aktif → dikenali oleh enzim bakteri → struktur kimia antibiotik diubah atau dihancurkan → antibiotik menjadi tidak aktif → target bakteri tetap berfungsi.**

Salah satu contoh paling penting adalah produksi enzim **β-laktamase**.

β-laktamase dan resistensi terhadap antibiotik β-laktam

Antibiotik β-laktam merupakan kelompok antibiotik yang memiliki cincin β-laktam dalam struktur kimianya. Kelompok ini mencakup penisilin, sefalosporin, monobaktam, dan karbapenem. Aktivitas antibakteri obat-obatan tersebut bergantung pada kemampuan cincin β-laktam untuk berinteraksi dengan *penicillin-binding proteins* (PBP), yaitu protein yang berperan penting dalam pembentukan dinding sel bakteri.

Dinding sel bakteri terutama tersusun atas peptidoglikan.

Selama pertumbuhan dan pembelahan bakteri, rantai peptidoglikan harus mengalami proses *cross-linking* agar terbentuk struktur yang kuat. PBP berperan dalam proses tersebut. Ketika β-laktam menghambat PBP, pembentukan dinding sel terganggu sehingga bakteri, terutama yang sedang aktif tumbuh, dapat kehilangan integritas strukturalnya.

Bakteri penghasil β-laktamase menggunakan strategi yang berbeda. Enzim tersebut menyerang cincin β-laktam sebelum antibiotik dapat menghambat PBP.

Secara konseptual:

β-laktam aktif → β-laktamase → hidrolisis cincin β-laktam → antibiotik kehilangan aktivitas → PBP tetap dapat berfungsi.

Dengan demikian, keberadaan β-laktamase dapat menyebabkan antibiotik yang sebelumnya efektif menjadi tidak mampu menghambat sintesis dinding sel.

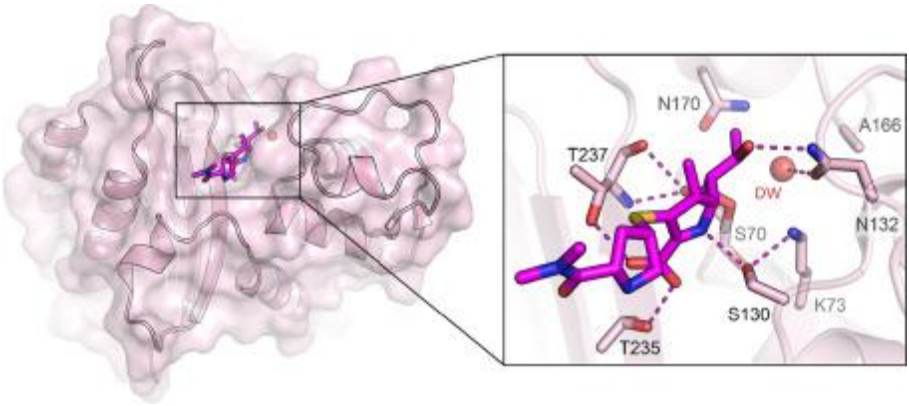
Keragaman β-laktamase

β-laktamase bukan merupakan satu jenis enzim tunggal. Berdasarkan karakteristik molekuler dan struktur aktifnya, enzim ini dapat dibagi menjadi beberapa kelompok. Sebagian merupakan *serine β-lactamase*, sedangkan kelompok lainnya adalah *metallo-β-lactamase* yang memanfaatkan ion logam, terutama seng, dalam aktivitas katalitiknya.

Secara klinis, beberapa kelompok β-laktamase sangat penting, antara lain:

- **ESBL (*extended-spectrum β-lactamases*)**, yang dapat menginaktivasi berbagai β-laktam spektrum luas;
- **AmpC β-lactamase**, yang dapat menyebabkan resistensi terhadap sejumlah sefalosporin dan β-laktam tertentu;

- **KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*)**, yang dapat menghidrolisis karbapenem;
- **NDM (*New Delhi metallo-β-lactamase*)**, salah satu metalo-β-laktamase yang penting secara klinis;
- berbagai enzim kelompok OXA, beberapa di antaranya memiliki aktivitas terhadap karbapenem.



Gambar 2.4 Interaksi molekuler pada situs aktif β-laktamase. Struktur kiri menunjukkan keseluruhan enzim, sedangkan bagian kanan memperlihatkan pembesaran situs aktif dan interaksi ligan dengan residu penting seperti Ser70, Lys73, Ser130, dan Asn132. Interaksi tersebut berperan dalam proses pengenalan dan inaktivasi antibiotik β-laktam melalui hidrolisis cincin β-laktam.

Tabel 2. Penjelasan bagian-bagian gambar 2.4

Bagian pada gambar	Keterangan
Struktur merah muda/transparan	Struktur tiga dimensi enzim, termasuk permukaan dan lipatan protein
Ligan berwarna magenta	Molekul yang berinteraksi dengan sisi aktif enzim
Kotak hitam pada panel kiri	Menunjukkan lokasi situs aktif yang kemudian diperbesar pada panel kanan
S70	Serin pada posisi 70; residu penting pada sejumlah β-laktamase serin
K73	Lisin pada posisi 73 yang berperan dalam lingkungan katalitik situs aktif

S130	Serin pada posisi 130 yang dapat berkontribusi terhadap pengenalan dan interaksi dengan substrat
N132	Asparagin pada posisi 132 yang membantu membentuk lingkungan interaksi substrat
A166	Alanin pada posisi 166 di sekitar kantong aktif
N170	Asparagin pada posisi 170 yang berkontribusi terhadap jaringan interaksi di situs aktif
T235/T237	Residu treonin yang berada di sekitar bagian lain dari kantong aktif
DW	Molekul air (*double water/water molecule*, bergantung pada nomenklatur struktur) yang berada di dekat situs aktif
Garis putus-putus magenta	Interaksi antara ligan dan residu asam amino di dalam situs aktif

Gambar 2.4 menunjukkan bahwa kerja β-laktamase berlangsung pada tingkat molekuler. Enzim β-laktamase memiliki kantong/situs aktif yang dapat mengenali struktur antibiotik β-laktam. Setelah antibiotik berada di dalam situs aktif, residu katalitik enzim membantu terjadinya reaksi yang menyebabkan hidrolisis cincin β-laktam. Akibatnya, struktur antibiotik berubah sehingga kemampuan antibiotik untuk berikatan dengan penicillin-binding proteins (PBP) dan menghambat sintesis dinding sel bakteri menjadi berkurang atau hilang.

Modifikasi antibiotik

Inaktivasi tidak selalu berarti antibiotik dihancurkan. Bakteri juga dapat menghasilkan enzim yang memodifikasi struktur kimia antibiotik.

Mekanisme ini banyak ditemukan pada resistensi terhadap aminoglikosida. Enzim tertentu dapat menambahkan gugus kimia pada molekul antibiotik melalui proses seperti:

- asetilasi;
- fosforilasi;

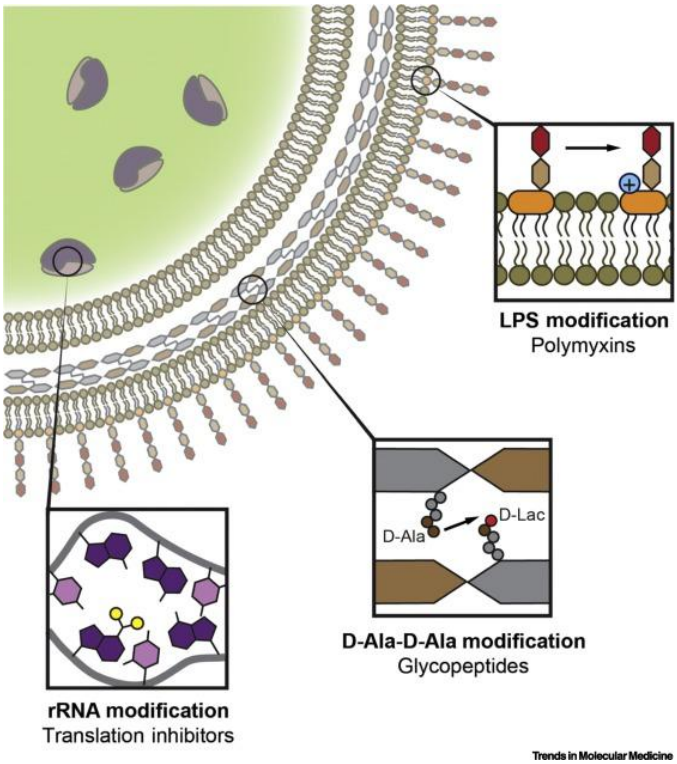
- adenilasi.

Modifikasi tersebut mengubah sifat kimia obat sehingga interaksinya dengan target ribosom menjadi tidak efektif.

Fakta ilmiah

Kemampuan menghasilkan β-laktamase telah ditemukan sebelum antibiotik β-laktam digunakan secara luas dalam pengobatan. Hal ini menunjukkan bahwa enzim yang mampu menghancurkan senyawa β-laktam merupakan bagian dari keragaman biologis mikroorganisme yang telah ada sebelum era antibiotik modern.

2.4.2 Modifikasi Target Antibiotik



Gambar 2.5 Mekanisme resistensi antibiotik melalui modifikasi enzimatik target. Modifikasi rRNA menyebabkan resistensi terhadap antibiotik yang menargetkan ribosom; modifikasi LPS menyebabkan penurunan aktivitas polimiksin; sedangkan perubahan D-Ala-D-Ala menjadi D-Ala-D-Lac mengurangi afinitas glikopeptida terhadap prekursor peptidoglikan (Schaenzer & Wright, 2020).

Berbeda dengan resistensi akibat mutasi pada target, pada mekanisme ini bakteri menghasilkan enzim yang mengubah struktur kimia target antibiotik, sehingga afinitas antibiotik terhadap target menurun dan efek antibakterinya menjadi lebih lemah atau hilang.

Gambar 2.5 memperlihatkan **tiga contoh utama**, yaitu **modifikasi rRNA, modifikasi LPS, dan modifikasi D-Ala-D-Ala menjadi D-Ala-D-Lac**.

1. Modifikasi rRNA

Bagian kiri bawah gambar menunjukkan modifikasi rRNA, terutama pada ribosom bakteri. Ribosom merupakan target berbagai antibiotik yang menghambat sintesis protein. Beberapa bakteri menghasilkan enzim, terutama rRNA methyltransferase, yang menambahkan gugus metil pada nukleotida tertentu di rRNA.

Penambahan gugus metil tersebut dapat mengubah lingkungan kimia atau bentuk lokal situs pengikatan antibiotik pada ribosom. Akibatnya, antibiotik tidak dapat berikatan dengan kekuatan yang sama seperti pada ribosom bakteri yang sensitif.

Salah satu contoh penting adalah gen **erm**, yang mengode metiltransferase yang memodifikasi rRNA 23S. Modifikasi pada posisi tertentu, terutama di sekitar **A2058**, dapat menyebabkan resistensi terhadap antibiotik makrolida dan dapat memberikan resistensi silang terhadap kelompok lain dalam fenotipe MLS.

Secara sederhana:

rRNA normal → antibiotik berikatan → sintesis protein terhambat

sedangkan:

rRNA dimodifikasi → afinitas antibiotik menurun → ribosom tetap berfungsi → bakteri dapat melakukan sintesis protein.

2. Modifikasi LPS

Bagian kanan atas gambar menunjukkan modifikasi lipopolisakarida (LPS) pada bakteri Gram-negatif. LPS merupakan komponen penting membran luar bakteri Gram-negatif, khususnya bagian lipid A, yang menjadi jangkar LPS pada membran.

Antibiotik polimiksin, termasuk kolistin, bekerja terutama dengan berinteraksi secara elektrostatik dengan bagian lipid A yang bermuatan negatif. Interaksi ini memungkinkan polimiksin berasosiasi dengan membran luar dan mengganggu integritas membran bakteri.

Bakteri dapat mengembangkan resistensi dengan memodifikasi lipid A, misalnya melalui penambahan gugus kimia tertentu atau perubahan pada gugus fosfat. Modifikasi tersebut mengurangi muatan negatif permukaan bakteri sehingga interaksi elektrostatik dengan polimiksin menjadi lebih lemah.

Salah satu mekanisme yang sangat penting secara klinis adalah keberadaan gen mcr, yang dapat mengode enzim fosfoetanolamin transferase. Enzim tersebut memodifikasi lipid A dengan menambahkan gugus fosfoetanolamin, sehingga mengurangi afinitas polimiksin terhadap permukaan bakteri.

Jadi, mekanismenya dapat diringkas:

LPS/lipid A normal → polimiksin berikatan kuat → membran terganggu

sedangkan:

LPS/lipid A dimodifikasi → muatan permukaan berubah → ikatan polimiksin berkurang → bakteri menjadi lebih resisten.

3. Modifikasi D-Ala-D-Ala menjadi D-Ala-D-Lac

Bagian tengah bawah merupakan contoh yang sangat penting dari resistensi terhadap antibiotik glikopeptida, terutama vancomisin.
Vancomisin bekerja dengan mengenali dan berikatan dengan ujung **D**-Ala-D-Ala pada prekursor peptidoglikan, khususnya prekursor yang berkaitan dengan Lipid II. Ikatan tersebut menghambat proses pembentukan peptidoglikan sehingga sintesis dinding sel bakteri terganggu.
Pada bakteri yang memiliki sistem resistensi vancomisin tertentu, prekursor tersebut dapat dimodifikasi sehingga ujungnya berubah dari:
D-Ala-D-Ala → D-Ala-D-Lac
Perubahan satu komponen tersebut memiliki konsekuensi besar terhadap interaksi obat. Vancomisin memiliki afinitas yang jauh lebih rendah terhadap D-Ala-D-Lac dibandingkan terhadap D-Ala-D-Ala. Akibatnya, vancomisin tidak lagi dapat mengikat prekursor dinding sel secara efektif.

Dengan demikian:
D-Ala-D-Ala + vancomisin → ikatan kuat → sintesis dinding sel terhambat

sedangkan:
D-Ala-D-Lac + vancomisin → ikatan jauh lebih lemah → sintesis dinding sel tetap berlangsung.
Mekanisme ini merupakan contoh menarik bahwa perubahan kecil pada struktur molekul target dapat menyebabkan perubahan besar terhadap efektivitas antibiotik.

Modifikasi	Target yang diubah	Antibiotik yang terdampak	Akibat
rRNA modification	rRNA ribosom	Antibiotik penghambat ribosom, terutama makrolida	Ikatan antibiotik dengan

			ribosom berkurang
LPS modification	Lipid A/LPS	Polimiksin/kolistin	Interaksi antibiotik dengan membran menurun
D-Ala-D-Ala → D-Ala-D-Lac	Prekursor peptidoglikan	Glikopeptida, terutama vancomisin	

Perubahan ribosom

Antibiotik seperti makrolida, aminoglikosida, tetrasiklin, dan beberapa kelompok lainnya bekerja dengan mengganggu fungsi ribosom bakteri. Ribosom bakteri merupakan kompleks molekuler yang terdiri atas subunit 30S dan 50S. Perubahan pada RNA ribosomal atau protein ribosomal dapat mengubah lokasi interaksi antibiotik.

Akibatnya, antibiotik tidak lagi dapat berikatan dengan kekuatan yang sama seperti pada bakteri yang sensitif.

Modifikasi DNA gyrase dan topoisomerase

Fluorokuinolon menargetkan enzim yang berperan dalam pengaturan topologi DNA, terutama DNA gyrase dan topoisomerase IV.

Mutasi pada gen yang mengkode komponen enzim tersebut dapat mengubah lokasi interaksi obat. Pada bakteri Gram-negatif, perubahan pada **gyrA** merupakan salah satu mekanisme yang penting, sedangkan perubahan pada **parC** dan gen terkait lainnya juga dapat berperan.

Resistensi tingkat tinggi terhadap fluorokuinolon dapat berkembang secara bertahap melalui akumulasi beberapa perubahan target.

Perubahan target RNA polymerase

Rifampisin bekerja dengan menghambat RNA polymerase bakteri. Mutasi tertentu pada gen yang mengkode subunit RNA polymerase

dapat menurunkan kemampuan rifampisin untuk berikatan dengan targetnya.
Mekanisme ini sangat penting dalam resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap rifampisin.

2.4.3 Perlindungan Target (*Target Protection*)

Target protection merupakan mekanisme resistensi yang lebih kompleks karena bakteri tidak selalu perlu mengubah struktur target antibiotik.
Dalam mekanisme ini, bakteri menghasilkan protein tertentu yang berinteraksi dengan target antibiotik dan mengurangi kemampuan antibiotik untuk menghambat target tersebut.
Konsep ini berbeda dari modifikasi target.

Pada modifikasi target:
target diubah → antibiotik sulit berikatan.
Pada *target protection*:
target tetap dapat berfungsi → protein pelindung membantu mengatasi efek antibiotik.

Perlindungan ribosom oleh Tet(M)
Salah satu contoh terbaik adalah protein **Tet(M)**.
Tetrasiklin bekerja dengan berinteraksi dengan ribosom bakteri sehingga menghambat proses sintesis protein. Tet(M) merupakan protein yang dapat berinteraksi dengan ribosom dan membantu mengurangi hambatan yang ditimbulkan oleh tetrasiklin. Dengan demikian, ribosom yang sebelumnya terhambat dapat kembali menjalankan proses translasi.
Mekanisme ini menunjukkan bahwa resistensi tidak selalu berarti bakteri harus mengubah struktur ribosomnya.

Protein Qnr

Kelompok protein Qnr merupakan contoh lain dari perlindungan target, terutama terhadap fluorokuinolon.

Protein tersebut dapat berinteraksi dengan DNA gyrase dan topoisomerase sehingga mengurangi kemampuan fluorokuinolon untuk memberikan efek penghambatan.

Perlindungan target dapat memberikan tingkat resistensi yang berbeda-beda dan pada beberapa kondisi dapat mempermudah terjadinya evolusi resistensi lebih lanjut.

Signifikansi biologis

Target protection sangat menarik dari sudut pandang evolusi karena menunjukkan bahwa bakteri dapat mempertahankan fungsi biologis target tanpa harus melakukan perubahan besar terhadap target itu sendiri. Dengan kata lain, bakteri tidak mengubah "gemboknya", tetapi menghasilkan "pelindung" yang mencegah antibiotik menggunakan gembok tersebut secara efektif.

2.4.4 Penurunan Permeabilitas

Sebelum antibiotik dapat mengganggu proses seluler, antibiotik harus terlebih dahulu mencapai lokasi kerjanya. Oleh karena itu, keberadaan antibiotik di lingkungan sekitar bakteri belum tentu berarti antibiotik dapat mencapai targetnya.

Bakteri dapat mengurangi jumlah antibiotik yang masuk melalui perubahan sifat membran atau perubahan saluran transport tertentu. Mekanisme ini terutama penting pada bakteri Gram-negatif karena bakteri tersebut mempunyai membran luar yang menjadi penghalang tambahan.

Porin sebagai pintu masuk

Porin merupakan protein membran yang membentuk saluran untuk memungkinkan molekul tertentu melewati membran luar bakteri Gram-negatif.

Antibiotik tertentu menggunakan porin untuk mencapai ruang periplasma atau bagian dalam sel.

Bakteri dapat memperoleh resistensi dengan:

- mengurangi ekspresi porin;
- kehilangan porin tertentu;
- mengubah struktur porin;
- mengganti jenis porin;
- mengatur ulang ekspresi protein membran.

Akibatnya, antibiotik yang sebelumnya dapat memasuki sel dengan mudah menjadi lebih sulit masuk.

Konsekuensi penurunan permeabilitas

Misalnya, apabila konsentrasi antibiotik di luar sel tinggi tetapi permeabilitas membran sangat rendah, maka konsentrasi antibiotik di dalam sel tetap dapat berada di bawah konsentrasi yang dibutuhkan untuk menghambat target.

Dengan demikian:

konsentrasi ekstraseluler tinggi ≠ konsentrasi intraseluler tinggi.

Hal ini merupakan konsep penting dalam memahami resistensi bakteri Gram-negatif.

Hubungan dengan karbapenem

Penurunan permeabilitas dapat menjadi sangat penting ketika terjadi bersamaan dengan produksi β-laktamase.

Perlu diingat:
Jika porin berkurang: **lebih sedikit karbapenem masuk**
dan jika bakteri juga menghasilkan carbapenemase: **karbapenem yang berhasil masuk dapat diinaktivasi.**

Kedua mekanisme tersebut menghasilkan efek yang jauh lebih besar daripada salah satunya saja.

Contoh bakteri

Mekanisme perubahan permeabilitas dapat ditemukan pada berbagai bakteri Gram-negatif, termasuk:

- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Acinetobacter baumannii*;
- *Escherichia coli*.

Pseudomonas aeruginosa merupakan contoh yang sangat penting karena secara alami memiliki permeabilitas membran luar yang relatif rendah dan juga memiliki berbagai sistem efflux serta enzim resistensi.

2.4.5 *Efflux Pump*

Efflux pump merupakan sistem transport membran yang memungkinkan bakteri mengeluarkan antibiotik dari dalam sel ke lingkungan luar. Jika penurunan permeabilitas mencegah antibiotik masuk, maka *efflux pump* bekerja dengan cara mengeluarkan antibiotik yang telah berhasil masuk.

Prosesnya dapat digambarkan:

antibiotik masuk → antibiotik berada di dalam sel → dikenali oleh sistem efflux → antibiotik dipindahkan keluar → konsentrasi intraseluler menurun.

Dengan demikian, antibiotik mungkin tetap dapat mencapai bakteri, tetapi tidak mampu bertahan dalam konsentrasi yang cukup tinggi untuk menghambat target.

Sistem efflux

Bakteri memiliki berbagai keluarga protein efflux, antara lain:

- *Major Facilitator Superfamily (MFS);*
- *Resistance-Nodulation-Division (RND);*
- *Small Multidrug Resistance (SMR);*

- *Multidrug and Toxic Compound Extrusion (MATE);*
- *ATP-Binding Cassette (ABC).*

Keluarga RND sangat penting pada bakteri Gram-negatif karena dapat membentuk sistem kompleks yang menghubungkan bagian dalam sel dengan lingkungan luar.

Efflux dan multidrug resistance

Salah satu karakteristik penting beberapa *efflux pump* adalah kemampuan mengenali berbagai substrat.

Akibatnya, peningkatan aktivitas satu sistem efflux dapat menurunkan sensitivitas bakteri terhadap beberapa kelompok antibiotik sekaligus.

Hal tersebut menjelaskan mengapa efflux sering dikaitkan dengan **multidrug resistance**.

Efflux pada *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa merupakan contoh bakteri yang memiliki sistem efflux kompleks. Sistem tersebut dapat berkontribusi terhadap resistensi intrinsik maupun resistensi yang diperoleh.

Jika ekspresi efflux meningkat akibat perubahan regulasi, lebih banyak antibiotik dapat dikeluarkan dari sel.

Efflux bukan hanya mekanisme resistensi

Secara biologis, *efflux pump* tidak berevolusi semata-mata untuk melawan antibiotik.

Sistem tersebut dapat membantu bakteri mengeluarkan:

- metabolit beracun;
- senyawa antimikroba alami;
- molekul toksik dari lingkungan;
- senyawa yang mengganggu keseimbangan sel.

Antibiotik kemudian menjadi salah satu substrat yang dapat dikenali oleh sistem tersebut.

Hal ini menjadikan efflux sebagai contoh bagaimana **fungsi fisiologis normal dapat secara tidak langsung menghasilkan resistensi terhadap antibiotik**.

2.4.6 Perubahan dan Pengalihan Jalur Metabolisme

Beberapa antibiotik bekerja dengan menghambat jalur metabolisme yang diperlukan bakteri untuk hidup.

Jika jalur tersebut terhenti, bakteri seharusnya mengalami gangguan pertumbuhan atau kematian. Namun, bakteri memiliki kemampuan adaptasi yang memungkinkan mereka menggunakan jalur alternatif atau memperoleh enzim baru yang tidak sensitif terhadap antibiotik.

Mekanisme tersebut sering disebut *metabolic bypass*.

Jalur folat sebagai contoh

Sintesis folat merupakan proses penting bagi bakteri karena folat diperlukan dalam berbagai reaksi biosintesis, termasuk pembentukan prekursor DNA.

Sulfonamid menghambat enzim **dihydropteroate synthase (DHPS)**, sedangkan trimetoprim menghambat **dihydrofolate reductase (DHFR)**.

Apabila salah satu enzim tersebut terhambat, produksi folat terganggu.

Namun, bakteri dapat memperoleh gen alternatif yang menghasilkan bentuk enzim yang lebih tahan terhadap antibiotik.

Sebagai contoh:

gen sul → varian DHPS yang kurang sensitif terhadap sulfonamid

dan:

gen dfr → varian DHFR yang kurang sensitif terhadap trimetoprim.

Dengan demikian, bakteri dapat mempertahankan jalur metabolisme meskipun enzim utamanya dihambat oleh antibiotik.

Overproduksi target

Strategi lain adalah meningkatkan jumlah target yang tersedia.

Jika antibiotik hanya mampu menghambat sebagian target, peningkatan jumlah target dapat membuat sebagian aktivitas biologis tetap berlangsung.

Mekanisme ini menunjukkan bahwa resistensi dapat terjadi

bukan hanya karena target berubah, tetapi juga karena **jumlah target atau komponen metabolik diubah**.

Jalur alternatif

Bakteri juga dapat mengaktifkan jalur alternatif yang sebelumnya tidak dominan.

Konsepnya:

jalur A → diblokir antibiotik

tetapi:

jalur B → tetap menghasilkan produk yang dibutuhkan.

Selama jalur alternatif tersebut mampu memenuhi kebutuhan fisiologis minimum, bakteri dapat bertahan dari tekanan antibiotik.

Hubungan metabolisme dengan toleransi

Keadaan metabolisme juga memengaruhi respons bakteri terhadap antibiotik.

Bakteri yang tumbuh aktif biasanya lebih rentan terhadap antibiotik yang menargetkan proses pertumbuhan. Sebaliknya, bakteri yang berada dalam kondisi metabolisme rendah dapat menunjukkan toleransi yang lebih besar terhadap beberapa antibiotik.

Hal ini penting untuk membedakan:

resistensi genetik dan **toleransi fisiologis**.

Resistensi biasanya ditandai oleh perubahan yang menyebabkan peningkatan kemampuan bertahan pada konsentrasi obat tertentu, sedangkan toleransi dapat muncul karena perubahan keadaan fisiologis tanpa perubahan genetik yang menyebabkan peningkatan MIC.

2.4.7 Kombinasi Beberapa Mekanisme Resistensi

Dalam kondisi klinis, resistensi bakteri hampir tidak pernah selalu dapat dijelaskan oleh satu mekanisme saja. Bakteri dapat membawa berbagai determinan resistensi yang bekerja secara bersamaan.

Sebagai contoh, suatu bakteri Gram-negatif dapat memiliki:

- produksi β-laktamase;
- kehilangan porin;
- peningkatan efflux pump;
- modifikasi target;
- perubahan metabolisme;
- kemampuan membentuk biofilm.

Kombinasi tersebut menciptakan sistem pertahanan yang jauh lebih kompleks.

Empat Pilar Utama Mekanisme Resistensi:

1. **Modifikasi Target Antibiotik:** Perubahan struktur molekul target akibat mutasi genetik (misalnya mutasi gen *gyrA* yang mengubah lokasi ikatan fluoroquinolone).
2. **Inaktivasi Enzimatik:** Produksi enzim yang merusak atau memodifikasi molekul antibiotik sebelum mencapai target.
3. **Penurunan Akumulasi Obat:** Pengurangan *influx* melalui penurunan ekspresi porin membrane luar.
4. **Peningkatan *Efflux*:** Pompa aktif yang mengeluarkan antibiotik dari sitoplasma kembali ke lingkungan

2.5 Mutasi dan Transfer Gen Resistensi

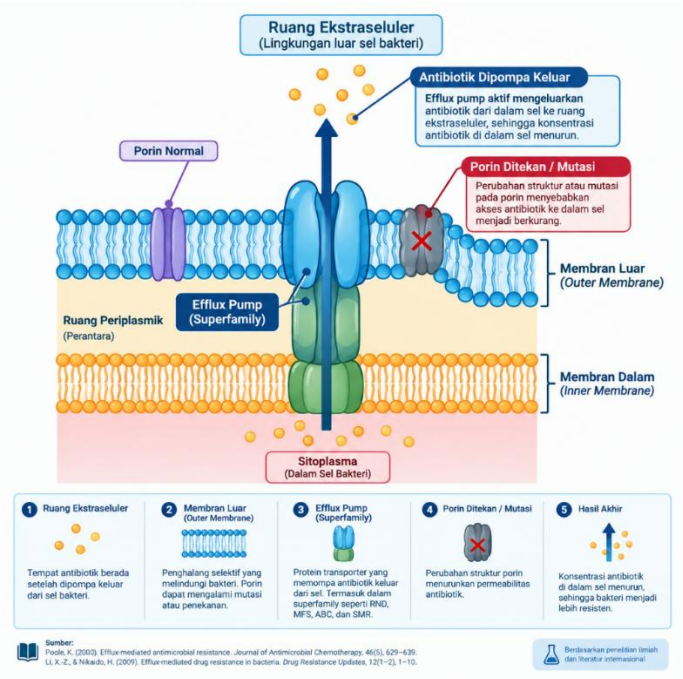
Resistensi antimikroba dapat diperoleh melalui dua jalur utama: resistensi intrinsik (mutasi kromosom spontan) dan resistensi didapat (*acquired resistance*). Transfer Gen Horizontal (HGT) menjadi pendorong utama penyebaran cepat gen resistensi antarspesies bakteri dalam ekosistem klinis maupun lingkungan.

- **Transformasi:** Pengambilan DNA telanjang dari lingkungan ekstraseluler oleh bakteri yang berada dalam kondisi kompeten secara fisiologis.
- **Konjugasi:** Transfer materi genetik (plasmid R atau transposon) secara langsung antar sel bakteri melalui kontak pili seks. Ini merupakan jalur HGT paling dominan dalam penyebaran superbug.
- **Transduksi:** Pemindahan gen resistensi yang dimediasi oleh bakteriofag (virus bakteri) selama siklus litik atau lisogenik.

Fakta Menarik: Plasmid konjugatif tidak hanya dapat berpindah antarspesies bakteri yang sekerabat, tetapi juga dapat melompati batas filogenetik, misalnya dari bakteri usus hewan ternak ke bakteri patogen manusia dalam waktu beberapa jam saja.

2.6 Efflux Pump dan Perubahan Permeabilitas Sel

Mekanisme pertahanan garis depan bakteri Gram-negatif sangat bergantung pada kontrol ketat lalu lintas molekul yang melintasi membran sel. Penurunan permeabilitas membran luar bekerja berdampingan dengan aktivasi sistem *efflux pump* untuk menjaga konsentrasi antibiotik dalam sitoplasma tetap berada di bawah ambang toksik.



Gambar 2.6 Bacterial Efflux Pump and Membrane Defense

- **Modulasi Jalur Porin:** Mutasi atau penekanan ekspresi protein porin (seperti OmpF pada *E. coli* atau OprD pada *P. aeruginosa*) menghambat masuknya antibiotik hidrofilik seperti beta-laktam dan karbapenem.
- **Superfamili Efflux Pump:**
    - **RND (*Resistance-Nodulation-Division*):** Sistem tripartite (seperti MexAB-OprM) yang mampu memompa berbagai struktur antibiotik sekaligus.
    - **MFS (*Major Facilitator Superfamily*) & MATE:** Menggunakan gradien proton atau ion natrium untuk mendorong pembuangan obat secara aktif.

2.7 Enzim Penginaktivasi Antibiotik

Salah satu strategi paling spesifik dan efektif yang dikembangkan bakteri adalah netralisasi antibiotik secara enzimatis. Enzim-enzim ini diproduksi baik di dalam sitoplasma maupun disekresikan ke ruang periplasma untuk menghancurkan kerangka aktif molekul obat.

- **Beta-Laktamase:** Enzim yang memutus cincin beta-laktam. Perkembangan klonal terkini mencakup:
    - **ESBL (*Extended-Spectrum Beta-Lactamases*):** Menghancurkan penisilin dan sefalosporin generasi ketiga (misalnya tipe CTX-M).
    - **Karbapenemase:** Enzim seperti NDM-1 (*New Delhi metallo-beta-lactamase*) dan KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) yang mampu menghidrolisis hampir seluruh antibiotik beta-laktam, termasuk karbapenem lini terakhir.
- **Enzim Pemodifikasi Aminoglikosida (AMEs):** Menginaktivasi aminoglikosida melalui reaksi asetilasi (AAC), adenilasi (ANT), atau fosforilasi (APH).
- **Enzim Inaktivasi Kloramfenikol:** Kloramfenikol asetiltransferase (CAT) yang mengubah molekul kloramfenikol menjadi derivat non-toksik.

2.8 Biofilm dan Persistensi Mikroorganisme

Biofilm adalah komunitas terstruktur dari sel-sel mikroorganisme yang melekat pada permukaan hidrofobik atau hidrofilik dan terbungkus dalam matriks *extracellular polymeric substances* (EPS) yang diproduksinya sendiri. Matriks EPS terdiri dari polisakarida, DNA ekstraseluler (eDNA), protein, dan lipid. Keberadaan matriks ini bertindak sebagai perisai fisik dan kimia terhadap penetrasi antibiotik serta respons imun inang.

- **Tahapan Pembentukan Biofilm:**
    1. *Attachment* awal reversible sel planktonik pada permukaan.

2. *Adhesi* irreversible yang dimediasi oleh akumulasi matriks EPS.
3. Pembentukan mikrokoloni dan maturasi struktur arsitektural 3D.
4. Dispersi sel untuk memulung dan membentuk fokus infeksi baru.

- **Sel Persister (*Persister Cells*):** Populasi kecil sel dorman yang mengalami penurunan aktivitas metabolik secara drastis tanpa perubahan genetik. Ketika paparan antibiotik dihentikan, sel persister kembali aktif dan membangun kembali populasi bakteri, menyebabkan infeksi rekuren/kronis.

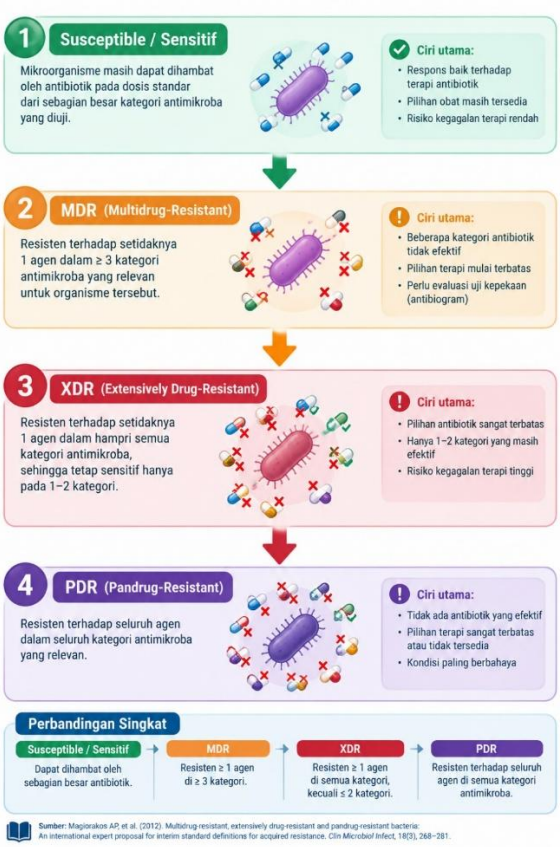
Fakta Menarik: Bakteri di dalam struktur biofilm dewasa dapat menunjukkan tingkat resistensi dan toleransi antibiotik hingga **1.000 kali lebih tinggi** dibandingkan dengan bentuk sel planktoniknya yang bebas berenang.

2.9 Multidrug Resistance (MDR), Extensively Drug-Resistant (XDR), dan Pandrug-Resistant (PDR)

Peningkatan fenotipik resistensi antibiotik didefinisikan secara resmi oleh *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) dan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) untuk mengategorikan tingkat keparahan resistensi pada patogen nosokomial utama (seperti kelompok patogen ESKAPE: *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa,* dan *Enterobacter* spp.).

- **Multidrug Resistance (MDR):** Non-suspektibel terhadap sekurang-kurangnya satu agen dalam tiga atau lebih kategori antimikroba yang diuji.

- **Extensively Drug-Resistant (XDR):** Non-suspektibel terhadap sekurang-kurangnya satu agen di seluruh kategori antimikroba, menyisakan hanya satu atau dua kategori yang masih efektif (misalnya hanya sensitif terhadap Kolistin dan Tigesiklin).
- **Pandrug-Resistant (PDR):** Non-suspektibel terhadap seluruh agen antimikroba dalam semua kategori yang diuji. Infeksi oleh kuman PDR tidak memiliki opsi terapi antibiotik baku yang tersisa.



Gambar 2.6 Antibiotic Resistance: Sensitif hingga PDR

BAB III

KETIKA ANTIBIOTIK TIDAK LAGI CUKUP

Antibiotik modern tetap menjadi fondasi terapi infeksi bakteri, tetapi efektivitasnya dibatasi oleh resistensi, biofilm, kompartemen intraseluler, penetrasi jaringan yang tidak merata, toksisitas dosis, serta kecepatan diagnosis yang sering lebih lambat daripada progresi infeksi berat. Nanoteknologi tidak menggantikan stewardship atau antibiotik secara otomatis. Nilainya terletak pada kemampuan mengubah farmakokinetik, meningkatkan konsentrasi lokal, menciptakan efek multitarget, memfasilitasi respons berbasis stimulus, dan menggabungkan diagnosis dengan terapi.

3.1 Keterbatasan Terapi Antimikroba Konvensional

Antibiotik telah menjadi salah satu penemuan paling penting dalam sejarah kedokteran modern. Sejak diperkenalkannya terapi antibakteri secara luas, berbagai infeksi yang sebelumnya berpotensi fatal dapat dikendalikan dengan relatif cepat. Antibiotik bekerja dengan menargetkan proses biologis penting pada bakteri, seperti sintesis dinding sel, sintesis protein, replikasi DNA, atau jalur metabolisme tertentu. Namun, keberhasilan tersebut tidak berarti bahwa antibiotik selalu mampu menyelesaikan persoalan infeksi.

Dalam praktik klinis, efektivitas terapi antibakteri ditentukan oleh interaksi yang kompleks antara obat, mikroorganisme, dan inang. Ketika salah satu komponen tersebut berubah, misalnya bakteri memperoleh mekanisme resistensi, membentuk biofilm, memasuki kondisi metabolik yang tidak aktif, atau obat tidak mencapai konsentrasi efektif pada lokasi infeksi—maka keberhasilan terapi dapat menurun.

Persoalannya kini semakin serius. WHO melaporkan bahwa pada tahun 2023 sekitar satu dari enam infeksi bakteri yang terkonfirmasi melalui pemeriksaan laboratorium dan menyebabkan infeksi umum pada manusia telah resisten terhadap terapi antibiotik. Pada periode

2018–2023, resistensi meningkat pada lebih dari 40% kombinasi patogen-antibiotik yang dipantau.

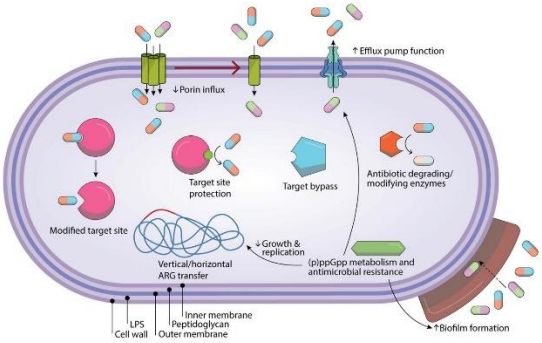
Dengan demikian, istilah *"antibiotik tidak lagi cukup"* tidak selalu berarti antibiotik sama sekali tidak dapat membunuh bakteri. Istilah tersebut lebih tepat dipahami sebagai kondisi ketika pendekatan terapi yang hanya mengandalkan antibiotik konvensional semakin menghadapi batas biologis, farmakologis, dan klinis.

3.1.1. Antibiotik Bekerja pada Target yang Terbatas

Sebagian besar antibiotik konvensional dirancang untuk menyerang target atau proses tertentu pada bakteri. Misalnya, β-laktam menghambat sintesis dinding sel, aminoglikosida dan beberapa antibiotik lain memengaruhi fungsi ribosom, sedangkan fluorokuinolon mengganggu enzim yang berperan dalam replikasi DNA.

Pendekatan yang sangat spesifik ini merupakan keunggulan sekaligus keterbatasan. Keunggulannya adalah obat dapat menyerang bakteri dengan mekanisme yang relatif terarah. Namun, bakteri memiliki kemampuan adaptasi yang luar biasa. Ketika target antibiotik mengalami perubahan, antibiotik dapat kehilangan kemampuan untuk berikatan secara efektif.

Perubahan tersebut dapat terjadi melalui mutasi genetik maupun melalui perolehan gen resistensi dari mikroorganisme lain. Bakteri dapat mengubah struktur target, melindungi target dari antibiotik, atau menggunakan jalur metabolisme alternatif sehingga proses yang dihambat oleh antibiotik tidak lagi menjadi satu-satunya jalur untuk mempertahankan kehidupan sel.



Gambar 3.1. Mekanisme utama bakteri mengurangi efektivitas antibiotik

Secara umum, bakteri dapat menghadapi tekanan antibiotik melalui beberapa strategi utama:

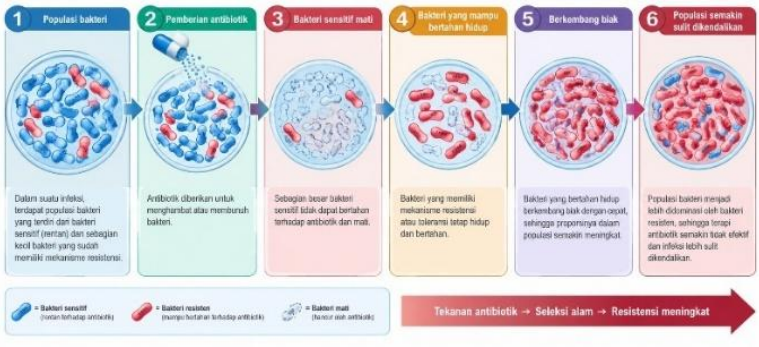
1. mengurangi masuknya antibiotik ke dalam sel;
2. memompa antibiotik keluar melalui efflux pump;
3. menghancurkan atau memodifikasi struktur antibiotik melalui enzim;
4. mengubah target molekuler antibiotik;
5. melindungi target antibiotik;
6. menggunakan jalur metabolisme alternatif; dan
7. mengubah kondisi fisiologis sehingga menjadi kurang rentan terhadap antibiotik.

CDC juga menjelaskan bahwa bakteri dapat membatasi akses antibiotik, mengeluarkan obat melalui pompa membran, mengubah atau menghancurkan antibiotik menggunakan enzim, serta mengubah target yang menjadi sasaran obat.

3.1.2. Resistensi Antibiotik Membuat Obat Kehilangan Efektivitas

Salah satu keterbatasan terbesar terapi antimikroba konvensional adalah munculnya *antimicrobial resistance (AMR)*. Resistensi terjadi ketika mikroorganisme mengalami perubahan sehingga tidak lagi memberikan respons yang memadai terhadap obat antimikroba yang sebelumnya efektif. Pada bakteri, resistensi dapat bersifat intrinsik maupun didapat. Resistensi yang didapat dapat muncul melalui mutasi atau diperoleh dari bakteri lain melalui *horizontal gene transfer*, misalnya melalui plasmid, transposon, atau elemen genetik bergerak lainnya.

Proses tersebut membuat resistensi tidak hanya menjadi persoalan satu pasien. Gen resistensi yang telah muncul pada satu bakteri berpotensi menyebar ke populasi bakteri lain. Secara sederhana, tekanan antibiotik dapat digambarkan sebagai berikut:



Inilah prinsip seleksi yang menyebabkan penggunaan antibiotik memberikan tekanan evolusioner terhadap populasi mikroba. WHO menegaskan bahwa penggunaan antibiotik yang tidak tepat dan berlebihan merupakan salah satu pendorong utama percepatan AMR.

3.1.3. Enzim Bakteri Dapat Menonaktifkan Antibiotik

Antibiotik tidak selalu gagal karena targetnya berubah. Dalam beberapa kasus, bakteri justru menghancurkan atau memodifikasi antibiotik sebelum obat mencapai targetnya. Salah satu contoh paling penting adalah produksi β-laktamase. Enzim ini dapat menghidrolisis cincin β-laktam yang terdapat pada berbagai antibiotik β-laktam sehingga struktur obat berubah dan aktivitas antibakterinya menurun atau hilang.

Selain β-laktamase, terdapat pula berbagai enzim yang memodifikasi antibiotik secara kimiawi, misalnya melalui asetilasi, fosforilasi, atau adenilasi. Modifikasi tersebut dapat mengurangi kemampuan antibiotik untuk berikatan dengan target sel bakteri. Dengan kata lain, antibiotik mungkin telah mencapai lokasi infeksi, tetapi molekul obatnya sudah tidak lagi berada dalam bentuk aktif.

3.1.4. Efflux Pump: Ketika Bakteri "Membuang" Antibiotik

Bayangkan antibiotik berhasil memasuki sel bakteri. Apakah hal tersebut otomatis berarti bakteri akan mati?

Tidak selalu.

Bakteri memiliki sistem transport membran yang disebut efflux pump. Sistem ini dapat secara aktif mengeluarkan berbagai senyawa dari dalam sel, termasuk antibiotik. Akibatnya, konsentrasi antibiotik di dalam sel dapat dipertahankan pada tingkat yang tidak cukup untuk menghasilkan efek bakterisidal.

Beberapa kelompok efflux pump yang dikenal antara lain *Resistance-Nodulation-Division (RND), Major Facilitator Superfamily (MFS), ATP-Binding Cassette (ABC), Small Multidrug Resistance (SMR), dan Multidrug and Toxic Compound Extrusion (MATE).* Mekanisme ini menjadi sangat penting pada bakteri Gram-negatif, tetapi sistem efflux juga ditemukan pada berbagai kelompok bakteri lainnya.

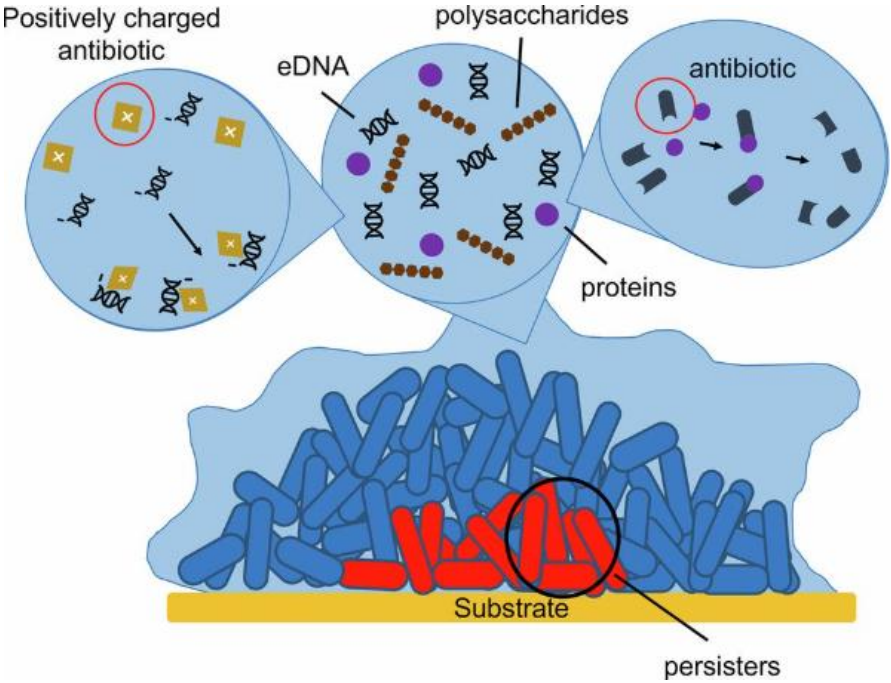
Secara konseptual:

Antibiotik masuk → mencapai bagian dalam sel → efflux pump aktif → antibiotik dikeluarkan → konsentrasi intraseluler turun → target tidak terpapar konsentrasi efektif → bakteri bertahan

Karena satu sistem efflux dapat memiliki kemampuan mengenali lebih dari satu jenis senyawa, peningkatan aktivitasnya dapat berkontribusi terhadap ***multidrug resistance (MDR).***

3.1.5. Biofilm Membentuk "Benteng" Perlindungan bagi Bakteri

Keterbatasan antibiotik menjadi semakin jelas ketika bakteri tidak hidup sebagai sel bebas (*planktonic cells*), tetapi membentuk **biofilm**.



Gambar 2.7 Mekanisme Resistensi Antimikroba pada Biofilm

Biofilm merupakan komunitas mikroorganisme yang melekat pada suatu permukaan dan terbungkus dalam matriks ekstraseluler yang diproduksi sendiri. Matriks tersebut tersusun antara lain atas polisakarida, protein, lipid, dan extracellular DNA (eDNA). Para peneliti membandingkan penetrasi:

- **tobramycin**
- **ciprofloxacin**

Hasilnya menunjukkan bahwa:

Tobramycin cenderung tertahan di bagian perifer biofilm, sedangkan ciprofloxacin dapat menembus biofilm dengan relatif mudah. Tobramycin yang bermuatan positif diduga berinteraksi dengan komponen matriks bermuatan negatif. Penambahan kation meningkatkan penetrasi tobramycin dan meningkatkan kematian sel biofilm (Tseng *et al*., 2013). Salah satu data yang paling sering dikutip dalam literatur biofilm adalah bahwa bakteri dalam biofilm dapat

menunjukkan penurunan sensitivitas terhadap antimikroba sekitar 10 hingga 1.000 kali dibandingkan bakteri planktonik yang secara genetik sama atau sangat serupa (Balcazar *et al.,* 2015; Abebe, 2020). Ini merupakan contoh penting bahwa "benteng" biofilm dapat bekerja melalui interaksi kimia, bukan hanya hambatan fisik.

Penelitian Stewart dan kolega terhadap *Pseudomonas aeruginosa* memberikan data yang sangat menarik.

Biofilm diberi:

- **10 µg/mL tobramycin**, atau
- **1 µg/mL ciprofloxacin**

selama **100 jam**.

Meskipun paparan dilakukan berulang dengan penggantian antibiotik setiap 24 jam, penurunan jumlah bakteri hidup hanya sekitar:

- **0,49 ± 0,18 log10** untuk tobramycin;
- **1,42 ± 0,03 log10** untuk ciprofloxacin.

Artinya, meskipun antibiotik dapat masuk ke biofilm, penetrasi antibiotik saja tidak cukup untuk menjelaskan ketahanan biofilm.

Penelitian tersebut menunjukkan bahwa faktor lain seperti: keterbatasan oksigen, aktivitas metabolik rendah, pertumbuhan lambat; berperan penting dalam perlindungan bakteri.

3.1.6. Resistensi Berbeda dengan Toleransi

Salah satu konsep penting dalam memahami keterbatasan terapi antibiotik adalah membedakan resistensi dan toleransi.

Resistensi umumnya berkaitan dengan kemampuan mikroorganisme untuk tetap tumbuh atau bertahan pada konsentrasi antibiotik yang sebelumnya efektif, sering kali melalui perubahan genetik atau perolehan determinan resistensi.

Sementara itu, **toleransi** dapat terjadi ketika bakteri secara fisiologis berada dalam keadaan yang membuatnya sulit dibunuh oleh antibiotik tanpa harus mengalami perubahan genetik yang menyebabkan peningkatan MIC (*minimum inhibitory concentration*).

Salah satu contoh paling penting adalah **persister cells**.

Persister merupakan subpopulasi bakteri yang berada dalam keadaan metabolik sangat rendah atau relatif dorman. Banyak antibiotik bekerja paling efektif terhadap sel yang aktif tumbuh dan membelah. Ketika aktivitas metabolik menurun, target yang diperlukan oleh antibiotik menjadi kurang aktif sehingga bakteri dapat bertahan selama terapi.

Setelah tekanan antibiotik berakhir, sel persister dapat kembali aktif dan berkontribusi terhadap munculnya kembali populasi bakteri.

Hal ini menjelaskan mengapa:

Bakteri dapat "selamat" dari terapi tanpa harus sepenuhnya resisten secara genetik.

Fenomena tersebut sangat penting pada infeksi kronis dan infeksi yang berhubungan dengan biofilm.

3.1.9. Munculnya Multidrug Resistance

Permasalahan menjadi jauh lebih serius ketika satu bakteri memiliki beberapa mekanisme pertahanan sekaligus.

Sebagai contoh, suatu bakteri dapat:

mengurangi permeabilitas membran

↓

mengaktifkan efflux pump

↓

menghasilkan enzim penghancur antibiotik

↓

mengubah target obat

↓

membentuk biofilm

↓

menghasilkan populasi persister

Kombinasi mekanisme tersebut dapat menyebabkan **multidrug resistance (MDR)**, sehingga beberapa kelompok antibiotik kehilangan efektivitasnya.

Dalam situasi seperti ini, dokter mungkin harus menggunakan antibiotik alternatif yang lebih terbatas, lebih toksik, lebih mahal, atau memerlukan pemantauan lebih ketat. WHO mencatat bahwa ketersediaan antibiotik *Reserve* yang dibutuhkan untuk menangani infeksi oleh bakteri yang sangat resisten masih tidak merata di berbagai negara.

3.11 Fakta Ilmiah yang Perlu Diingat

Fakta 1. Bakteri yang sensitif secara in vitro belum tentu menyebabkan keberhasilan terapi secara klinis.
Fakta 2. Antibiotik harus mencapai lokasi infeksi dalam paparan yang memadai agar menghasilkan efek optimal.
Fakta 3. Resistansi bukan satu-satunya penyebab kegagalan terapi.
Fakta 4. Biofilm dapat meningkatkan recalcitrance infeksi terhadap antibiotik dan sistem imun.
Fakta 5. Persister cells dapat bertahan terhadap terapi tanpa harus memiliki resistansi genetik.
Fakta 6. Source control dapat menjadi komponen penting dalam pengelolaan infeksi tertentu.
Fakta 7. Kondisi fisiologis pasien dapat mengubah farmakokinetik antibiotik.
Fakta 8. Dosis yang terlalu rendah dapat menyebabkan kegagalan terapi, sedangkan dosis yang terlalu tinggi dapat meningkatkan toksisitas.
Fakta 9. Antibiotik dapat mengganggu mikrobiota normal dan meningkatkan risiko efek samping tertentu.
Fakta 10. Pengembangan antibiotik baru belum sepenuhnya mampu mengejar kebutuhan terhadap patogen resistan prioritas.

3.2 Kegagalan Terapi pada Infeksi Resisten

Kegagalan terapi pada infeksi resisten merupakan salah satu konsekuensi paling serius dari meningkatnya kemampuan mikroorganisme untuk bertahan terhadap paparan antimikroba. Dalam konteks infeksi bakteri, kegagalan terapi tidak hanya terjadi karena bakteri memiliki gen atau mutasi yang menyebabkan resistensi antibiotik, tetapi juga karena bakteri dapat mengalami perubahan fisiologis yang membuatnya toleran terhadap antibiotik. Kondisi

tersebut menjadi semakin kompleks ketika bakteri membentuk biofilm. Di dalam biofilm, bakteri hidup sebagai komunitas yang terorganisasi dan terlindungi oleh matriks *extracellular polymeric substances* (EPS), sehingga respons bakteri terhadap antibiotik berbeda secara signifikan dibandingkan bakteri yang hidup secara planktonik.

Secara klinis, kegagalan terapi dapat dipahami sebagai kondisi ketika pemberian antimikroba yang seharusnya mampu mengendalikan mikroorganisme tidak menghasilkan eradikasi atau perbaikan infeksi yang diharapkan. Kegagalan tersebut dapat ditandai oleh tetap bertahannya mikroorganisme setelah terapi, gejala infeksi yang menetap, kultur mikrobiologis yang tetap positif, terjadinya kekambuhan setelah terapi dihentikan, atau berkembangnya komplikasi akibat infeksi yang tidak terkontrol. Pada infeksi yang berhubungan dengan biofilm, masalah tersebut menjadi lebih kompleks karena bakteri dapat bertahan dalam keadaan fisiologis yang sangat berbeda dari bakteri planktonik.

3.2.1 Resistensi dan toleransi sebagai dasar kegagalan terapi

Penting untuk membedakan antara resistensi antibiotik dan toleransi antibiotik. Resistensi biasanya mengacu pada kemampuan bakteri untuk tetap tumbuh pada konsentrasi antibiotik yang sebelumnya efektif. Mekanismenya dapat berupa perubahan target antibiotik, produksi enzim yang menginaktivasi obat, perubahan permeabilitas membran, atau peningkatan aktivitas *efflux pump*. Mekanisme tersebut umumnya berkaitan dengan perubahan genetik yang dapat diwariskan kepada keturunannya.

Sebaliknya, toleransi tidak selalu berarti antibiotik kehilangan kemampuan untuk menghambat pertumbuhan bakteri. Bakteri yang toleran dapat tetap sensitif ketika diuji dalam kondisi tertentu, tetapi mampu bertahan

lebih lama ketika mengalami paparan antibiotik. Dengan demikian, setelah terapi dihentikan, sel-sel yang masih hidup dapat kembali berkembang dan menyebabkan infeksi berulang. Fenomena ini sangat penting pada biofilm karena lingkungan biofilm menciptakan subpopulasi bakteri dengan tingkat aktivitas metabolik yang berbeda-beda. Beberapa sel tumbuh aktif, sedangkan sel lain berada dalam keadaan metabolisme rendah atau *dormant*, sehingga lebih sulit dipengaruhi oleh antibiotik yang terutama bekerja terhadap proses seluler aktif.

Kajian dalam *Nature Reviews Microbiology* menunjukkan bahwa toleransi dan resistensi pada biofilm merupakan fenomena yang berbeda tetapi dapat saling berhubungan. Biofilm dapat meningkatkan toleransi melalui perubahan metabolisme, kondisi lingkungan, matriks ekstraseluler, serta keberadaan sel persister, sementara evolusi di dalam biofilm juga dapat memberikan lingkungan yang mendukung munculnya dan terseleksinya resistensi genetik.

3.2.2 Biofilm sebagai penyebab kegagalan eradikasi bakteri

Salah satu alasan utama terapi dapat gagal pada infeksi biofilm adalah karena bakteri tidak lagi berada dalam keadaan planktonik. Bakteri planktonik relatif mudah berinteraksi langsung dengan antibiotik yang terdapat di lingkungan sekitarnya. Sebaliknya, bakteri biofilm berada dalam matriks yang terdiri atas polisakarida, protein, DNA ekstraseluler, lipid, serta berbagai molekul lain. Matriks tersebut membentuk lingkungan mikro yang dapat memengaruhi pergerakan, distribusi, dan aktivitas antibiotik.

Matriks biofilm tidak dapat dianggap sebagai dinding yang sepenuhnya kedap terhadap antibiotik. Banyak antibiotik tetap dapat mencapai bagian dalam biofilm. Namun, matriks dapat mengubah distribusi antibiotik

melalui interaksi kimia, adsorpsi, sequestration, atau perubahan kondisi lokal. Efek tersebut sangat bergantung pada jenis antibiotik dan komposisi matriks.

Penelitian terhadap *Pseudomonas aeruginosa* menunjukkan contoh yang sangat jelas. Tobramisin dapat mengalami interaksi dengan matriks biofilm sehingga sebagian antibiotik tertahan pada daerah perifer, sedangkan ciprofloxacin menunjukkan kemampuan penetrasi yang lebih baik. Temuan tersebut menunjukkan bahwa kegagalan terapi tidak dapat dijelaskan hanya dengan mengatakan bahwa antibiotik "tidak dapat menembus biofilm". Mekanisme sebenarnya jauh lebih kompleks dan melibatkan interaksi antara antibiotik, matriks, metabolisme dan kondisi fisiologis bakteri.

3.2.3 Aktivitas metabolik rendah dan keterbatasan oksigen

Bagian dalam biofilm sering memiliki kondisi lingkungan yang berbeda dengan bagian luarnya. Ketika oksigen dan nutrien berdifusi dari lingkungan menuju bagian dalam biofilm, konsumsi oleh bakteri di lapisan luar dapat menghasilkan gradien konsentrasi. Akibatnya, lapisan biofilm yang lebih dalam dapat mengalami kondisi hipoksia atau bahkan anoksia.

Keadaan tersebut menyebabkan sebagian bakteri menurunkan aktivitas metaboliknya. Pertumbuhan dan pembelahan sel menjadi lebih lambat. Perubahan ini sangat penting karena banyak antibiotik bekerja lebih efektif terhadap bakteri yang aktif tumbuh dan melakukan proses metabolisme tertentu. Antibiotik yang mengganggu sintesis dinding sel, sintesis protein atau replikasi DNA dapat memiliki aktivitas yang berbeda ketika target sel berada dalam keadaan metabolisme rendah.

Penelitian eksperimental terhadap biofilm *P. aeruginosa* menunjukkan bahwa keterbatasan oksigen dan rendahnya aktivitas metabolik

merupakan faktor penting dalam toleransi biofilm terhadap ciprofloxacin dan tobramisin. Dalam eksperimen tersebut, paparan tobramisin 10 µg/mL selama 100 jam hanya menghasilkan penurunan sekitar **0,49 ± 0,18 log10** jumlah bakteri hidup, sedangkan ciprofloxacin 1 µg/mL menghasilkan penurunan sekitar **1,42 ± 0,03 log10**. Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun antibiotik tersedia dalam sistem dan dapat mencapai biofilm, bakteri tidak selalu mengalami eradikasi.

Temuan tersebut sangat penting untuk memahami kegagalan terapi. Masalahnya bukan hanya "berapa banyak antibiotik yang masuk", tetapi juga dalam keadaan fisiologis seperti apa bakteri berada ketika antibiotik tersebut diberikan.

3.2.4 Keberadaan persister cells

Kegagalan terapi juga dapat terjadi akibat keberadaan **persister cells**, yaitu subpopulasi kecil bakteri yang mampu bertahan terhadap paparan antibiotik karena berada dalam keadaan fisiologis yang sangat toleran.

Persister bukan berarti bakteri yang secara otomatis memiliki gen resistensi. Ketika antibiotik diberikan, sebagian besar bakteri yang aktif dapat mati, sementara sejumlah kecil sel persister tetap hidup. Setelah tekanan antibiotik dihentikan, sel tersebut dapat kembali memasuki keadaan metabolik aktif dan berkembang menjadi populasi bakteri baru.

Mekanisme ini memberikan penjelasan penting mengenai mengapa terapi antibiotik terkadang berhasil menurunkan jumlah bakteri secara drastis tetapi tidak menghilangkan seluruh populasi.

Karena itu, keberadaan persister menjadi salah satu faktor yang berkontribusi terhadap **rekurensi infeksi**. Pada biofilm, kondisi lingkungan yang heterogen dan adanya wilayah dengan metabolisme rendah dapat meningkatkan kemungkinan

terbentuknya subpopulasi dengan toleransi tinggi.

3.2.5 Perlindungan oleh matriks ekstraseluler

Matriks EPS berfungsi sebagai komponen struktural utama biofilm sekaligus lingkungan tempat berlangsungnya berbagai interaksi biologis. Matriks dapat mempertahankan air, mengikat molekul, menyediakan stabilitas mekanik, serta memengaruhi transportasi zat.

Dalam beberapa biofilm, komponen matriks bahkan dapat berinteraksi langsung dengan antibiotik. Molekul antibiotik dengan sifat kimia tertentu dapat berikatan dengan komponen bermuatan dalam matriks. Akibatnya, konsentrasi antibiotik yang benar-benar tersedia untuk mencapai sel bakteri dapat berbeda antara bagian luar dan bagian dalam biofilm.

Selain itu, matriks dapat mempertahankan enzim ekstraseluler. Pada beberapa bakteri, enzim seperti β-laktamase dapat menginaktivasi antibiotik β-laktam sebelum obat tersebut mencapai sel yang berada lebih dalam. Dengan demikian, matriks dapat berfungsi sebagai lingkungan pertahanan kimia sekaligus fisik.

Flemming dan Wingender menggambarkan matriks biofilm sebagai sistem multifungsi yang tidak hanya berfungsi sebagai perekat antarsel, tetapi juga berperan dalam perlindungan, transportasi, pertukaran zat dan organisasi komunitas.

3.2.6 Perubahan respons terhadap sistem imun

Kegagalan terapi tidak hanya berhubungan dengan kemampuan bakteri bertahan terhadap antibiotik. Pada infeksi biofilm, sistem imun tubuh juga menghadapi hambatan.

Pada kondisi normal, sistem imun dapat mengenali, mengejar, memfagositosis dan menghancurkan bakteri. Namun, ketika bakteri berada dalam biofilm, matriks dapat

menghambat kontak langsung antara sel imun dan bakteri. Struktur tiga dimensi biofilm juga menyebabkan bakteri tidak tersebar secara bebas, melainkan berada dalam komunitas yang relatif terlindungi.

Neutrofil dapat mencapai lokasi biofilm dan mengeluarkan berbagai mekanisme antimikroba, tetapi penghancuran biofilm secara total sering sulit terjadi. Respons imun yang persisten juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan di sekitar lokasi infeksi tanpa berhasil menghilangkan seluruh populasi bakteri.

Dengan demikian, terjadi suatu keadaan yang merugikan:

3.2.7 Rekurensi infeksi setelah terapi

Salah satu karakteristik klinis yang penting dari infeksi biofilm adalah kemungkinan terjadinya **rekurensi**. Terapi dapat menurunkan jumlah bakteri sehingga pasien mengalami perbaikan klinis, tetapi sebagian bakteri tetap bertahan dalam biofilm. Ketika konsentrasi antibiotik menurun atau terapi dihentikan, bakteri yang bertahan dapat kembali berkembang.

Fenomena tersebut berbeda dari reinfeksi. Pada reinfeksi, pasien dapat mengalami infeksi baru dari sumber eksternal. Pada rekurensi akibat biofilm, mikroorganisme yang sebelumnya tidak sepenuhnya tereradikasi dapat menjadi sumber munculnya kembali infeksi.

Hal ini menjelaskan mengapa beberapa infeksi kronis memerlukan terapi yang lebih panjang, pengangkatan jaringan atau alat yang terinfeksi, maupun pendekatan terapi kombinasi. Dalam infeksi yang berhubungan dengan perangkat medis, biofilm dapat melekat kuat pada permukaan sehingga terapi antibiotik sistemik saja sering menghadapi keterbatasan.

3.2.8 Biofilm pada alat medis

Permukaan benda asing merupakan lokasi yang sangat sesuai bagi pembentukan biofilm. Kateter, prostesis, implan dan berbagai perangkat medis dapat menyediakan permukaan tempat bakteri melakukan adhesi.

Setelah bakteri melekat, pembentukan EPS membuat populasi semakin stabil. Seiring perkembangan biofilm, bakteri dapat menjadi lebih sulit dieliminasi oleh antibiotik maupun sistem imun.

Secara klinis, kondisi tersebut menciptakan masalah yang berbeda dari infeksi jaringan biasa. Apabila sumber biofilm tetap berada pada perangkat, antibiotik mungkin mampu menekan jumlah bakteri tetapi tidak selalu mampu menghilangkan seluruh komunitas. Karena itu, pada kondisi tertentu, pengendalian sumber infeksi (*source control*), termasuk pengangkatan atau penggantian perangkat yang terinfeksi, menjadi bagian penting dalam tata laksana.

3.2.9 Implikasi terhadap pengobatan

Pemahaman mengenai biofilm mengubah cara memandang kegagalan terapi. Jika masalah hanya berupa bakteri planktonik yang sensitif, pemberian antibiotik yang sesuai dapat menghasilkan eradikasi. Namun, apabila bakteri telah membentuk biofilm, strategi terapi perlu mempertimbangkan matriks, lokasi infeksi, penetrasi obat, fisiologi bakteri, sistem imun dan keberadaan permukaan yang terkolonisasi.

Karena itu, penelitian modern terhadap biofilm tidak hanya berfokus pada pencarian antibiotik baru, tetapi juga mengembangkan pendekatan seperti *biofilm-disrupting agents*, inhibitor pembentukan biofilm, enzim pemecah matriks, terapi kombinasi, pendekatan anti-virulensi, bakteriofag, dan strategi yang meningkatkan aktivitas antibiotik terhadap sel biofilm.

Pendekatan tersebut didasarkan pada prinsip bahwa jika “benteng” biofilm dapat dilemahkan atau dihancurkan, bakteri yang sebelumnya terlindungi dapat menjadi lebih mudah dijangkau oleh antibiotik dan sistem imun

Fakta ilmiah

Literatur terbaru menekankan bahwa kegagalan terapi tidak dapat dijelaskan hanya oleh resistansi genetik. Tolerance, persistence, kondisi mikroenvironment, penetrasi obat, dan ekologi lokasi infeksi juga dapat menentukan apakah infeksi benar-benar tereradikasi.

3.3 Infeksi Kronis dan Persisten

3.3.1 Infeksi akut versus kronis

Infeksi akut umumnya berkembang dalam waktu relatif singkat dan dapat berhasil dikendalikan oleh sistem imun serta terapi yang tepat.
Infeksi kronis memiliki karakteristik berbeda.
Infeksi kronis dapat berlangsung dalam waktu lama, mengalami episode perbaikan dan kekambuhan, serta melibatkan interaksi kompleks antara mikroorganisme dan hospes.
Contohnya dapat ditemukan pada:

- infeksi tulang;
- infeksi saluran pernapasan tertentu;
- infeksi luka kronis;
- infeksi terkait perangkat medis;
- tuberkulosis;
- infeksi saluran kemih berulang;
- infeksi *Pseudomonas aeruginosa* tertentu.

3.3.2 Persistent infection

Persistent infection terjadi ketika mikroorganisme tetap bertahan di dalam hospes meskipun respons imun dan/atau terapi telah diberikan.
Mikroorganisme dapat bertahan melalui:

- lokasi anatomis yang sulit dijangkau;
- hidup intraseluler;
- perubahan metabolisme;
- biofilm;
- evasi sistem imun;
- pembentukan persister;
- resistansi;
- kombinasi berbagai mekanisme.

3.3.3 Dormansi dan pertumbuhan lambat

Banyak antibiotik bekerja paling efektif terhadap bakteri yang aktif tumbuh.
Ketika metabolisme bakteri menurun:

target antibiotik → aktivitas berkurang

Akibatnya, bakteri yang berada dalam keadaan lambat tumbuh dapat lebih sulit dibunuh oleh antibiotik tertentu.
Fenomena ini penting pada infeksi persisten.

3.3.4 Persister cells

Persister cells merupakan subpopulasi bakteri yang secara genetik tidak harus resistan, tetapi mampu bertahan terhadap paparan antibiotik.
Setelah tekanan antibiotik dihentikan, persister dapat kembali tumbuh.
Model sederhananya:
Populasi bakteri
→ sebagian besar mati
→ sebagian kecil bertahan sebagai persister
→ terapi dihentikan
→ persister kembali aktif

→ populasi berkembang

→ gejala dapat muncul kembali.

Karena itu, persistence dapat berkontribusi terhadap relaps dan kegagalan terapi.

3.3.5 Persistence bukan resistance

Perbedaan ini harus ditekankan.

Karakteristik	Resistance	Tolerance	Persistence
Dasar utama	Genetik	Fisiologis	Subpopulasi fisiologis
MIC	Umumnya meningkat	Tidak harus meningkat	Tidak harus meningkat
Dapat reversibel	Tidak selalu	Ya	Ya
Populasi	Dapat meluas	Dapat melibatkan populasi	Biasanya sebagian kecil
Risiko relaps	Ada	Tinggi	Tinggi
Hubungan dengan biofilm	Dapat ada	Sangat penting	Sangat penting

Dengan demikian, bakteri yang bertahan setelah terapi tidak otomatis berarti bakteri tersebut resistan.

3.3.6 Infeksi kronis sebagai ekosistem

Infeksi kronis sebaiknya dipandang bukan hanya sebagai kumpulan bakteri, tetapi sebagai **ekosistem mikroba–hospes**.

Di dalamnya terdapat:

mikroorganisme + metabolit + jaringan + sistem imun + oksigen + nutrisi + pH + biofilm + molekul antimikroba.

Perubahan pada satu komponen dapat memengaruhi komponen lain. Konsep ini menjelaskan mengapa strategi terapi infeksi kronis semakin diarahkan pada pemahaman terhadap *infection microenvironment*.

3.3.7 Infeksi berulang

Infeksi yang berulang dapat disebabkan oleh:

1. relapse;
2. reinfection;
3. persistence;
4. source control yang tidak adekuat;
5. faktor predisposisi pasien;
6. resistansi;
7. biofilm.

Oleh karena itu, pasien dengan infeksi berulang tidak selalu membutuhkan "antibiotik yang lebih kuat".

Pertanyaan yang lebih tepat adalah:

Mengapa mikroorganisme dapat kembali?

Clinical Insight

Pada infeksi persisten, pendekatan yang hanya meningkatkan dosis antibiotik belum tentu menyelesaikan masalah.

Diperlukan evaluasi terhadap:

- patogen;
- lokasi infeksi;
- biofilm;
- source control;
- penetrasi obat;
- faktor hospes;
- resistansi;
- persistence.

3.4 Efek Samping dan Toksisitas Antimikroba

3.4.1 Antibiotik bukan tanpa risiko

Antibiotik memiliki manfaat besar, tetapi bukan obat yang bebas risiko. Efek samping dapat berkisar dari ringan hingga mengancam jiwa.
Efek yang umum antara lain:

- mual;
- muntah;
- diare;
- ruam;
- pusing;
- reaksi alergi;
- gangguan mikrobiota.

Efek yang lebih serius dapat berupa:

- anafilaksis;
- hepatotoksisitas;
- nefrotoksisitas;
- ototoksisitas;
- neurotoksisitas;
- gangguan hematologis;
- gangguan irama jantung;
- *Clostridioides difficile* infection.

3.4.2 Gangguan mikrobiota

Antibiotik tidak selalu membunuh hanya bakteri penyebab infeksi. Antibiotik juga dapat memengaruhi mikrobiota normal.
Perubahan komunitas mikrobiota dapat menyebabkan:

antibiotik → mikrobiota terganggu → ecological disruption → organisme oportunistik berkembang.

Salah satu konsekuensinya adalah meningkatnya risiko infeksi *Clostridioides difficile* setelah penggunaan antibiotik tertentu.

3.4.3 Reaksi alergi

Reaksi hipersensitivitas dapat berkisar dari:

- ruam ringan;
- urtikaria;
- bronkospasme;
- hingga anafilaksis.

Anafilaksis merupakan keadaan gawat darurat.
Karena itu, riwayat alergi obat harus menjadi bagian dari penilaian klinis sebelum terapi.

3.4.4 Nefrotoksisitas

Beberapa antimikroba dapat menyebabkan gangguan ginjal.
Aminoglikosida merupakan salah satu kelompok yang dikenal mempunyai risiko nefrotoksisitas.
Risiko dapat meningkat pada:

- usia lanjut;
- gangguan ginjal sebelumnya;
- dehidrasi;
- paparan berkepanjangan;
- kadar obat tinggi;
- kombinasi dengan obat nefrotoksik lainnya.

Pemantauan fungsi ginjal dan, pada obat tertentu, therapeutic drug monitoring dapat membantu mengurangi risiko.

3.4.5 Ototoksisitas

Aminoglikosida juga dapat menyebabkan gangguan pendengaran atau keseimbangan.
Kerusakan dapat melibatkan:

- koklea;
- sistem vestibular.

Risiko meningkat pada paparan yang lebih tinggi atau lebih lama dan kondisi tertentu yang meningkatkan akumulasi obat.

3.4.6 Hepatotoksisitas

Beberapa antimikroba dapat menyebabkan cedera hati.

Manifestasinya dapat berupa peningkatan enzim hati hingga hepatitis akibat obat.

Karena itu, fungsi hati perlu dipertimbangkan pada pasien tertentu, terutama ketika terapi berlangsung lama atau pasien mempunyai faktor risiko.

3.4.7 Neurotoksisitas

Beberapa antimikroba dapat menimbulkan:

- neuropati;
- ensefalopati;
- kejang;
- gangguan sistem saraf pusat.

Risiko dapat meningkat pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal karena eliminasi obat berkurang.

3.4.8 Gangguan irama jantung

Sebagian obat antimikroba dapat memperpanjang interval QT.

Risiko meningkat ketika terdapat:

- gangguan elektrolit;
- penyakit jantung;
- obat lain yang juga memperpanjang QT;
- faktor predisposisi pasien.

Karena itu, pemilihan obat tidak hanya mempertimbangkan sensitivitas bakteri tetapi juga keamanan pasien.

3.4.9 Fluoroquinolone dan efek samping serius

Fluoroquinolone merupakan contoh penting bahwa efektivitas antimikroba harus selalu dipertimbangkan bersama profil keamanannya.

FDA telah memberikan peringatan terkait efek samping serius yang dapat melibatkan tendon, otot, sendi, saraf, dan sistem saraf pusat. Karena itu, penggunaannya pada kondisi tertentu perlu mempertimbangkan apakah tersedia alternatif yang lebih aman.

3.4.10 Toxicity–efficacy trade-off

Dalam terapi antimikroba terdapat keseimbangan:

Dosis terlalu rendah

→ terapi tidak efektif

→ persistence/resistance

sedangkan

Dosis terlalu tinggi

→ toksisitas

→ kerusakan organ

→ terapi harus dihentikan atau diubah.

Target terapi adalah:

Maximum effective exposure with acceptable toxicity

atau:

paparan efektif maksimum dengan risiko toksisitas yang dapat diterima.

Dimensi	Pertanyaan Kunci	Implikasi
Biologi	Apa hambatan utama pada patogen atau lokasi infeksi?	Pilih mekanisme nano yang secara langsung menjawab hambatan tersebut.
Material	Sifat material mana yang menentukan efek dan toksisitas?	Tetapkan critical material attributes

		dan uji secara orthogonal.
Translasi	Apakah model dan endpoint relevan terhadap praktik klinis?	Gunakan comparator standar, model representatif, dan outcome yang dapat ditindaklanjuti.
Keamanan	Apakah efek terhadap inang, mikrobioma, dan lingkungan telah dinilai?	Masukkan safe-by-design, resistome, dan life-cycle thinking sejak awal.

BAB IV
SISTEM IMUN DALAM MENGHADAPI INFEKSI

Sistem imun merupakan suatu sistem biologis kompleks yang berfungsi mempertahankan integritas dan homeostasis tubuh melalui kemampuan mengenali, mengendalikan, dan mengeliminasi mikroorganisme maupun molekul yang dianggap berbahaya. Sistem ini tidak bekerja sebagai satu mekanisme tunggal, tetapi merupakan jaringan terintegrasi yang melibatkan barier epitel, molekul antimikroba, sistem komplemen, sel fagosit, sel dendritik, sel natural killer (NK), limfosit T, limfosit B, antibodi, sitokin, kemokin, serta berbagai jaringan dan organ limfoid.

Dalam menghadapi infeksi, sistem imun bekerja melalui dua komponen utama, yaitu imunitas bawaan (innate immunity) dan imunitas adaptif (adaptive immunity). Imunitas bawaan memberikan respons cepat melalui pengenalan pola molekuler yang relatif konservatif pada mikroorganisme, sedangkan imunitas adaptif memberikan respons yang lebih spesifik melalui reseptor antigen pada limfosit T dan B. Imunitas adaptif juga menghasilkan memori imunologis, sehingga paparan ulang terhadap patogen yang sama dapat menghasilkan respons yang lebih cepat dan lebih kuat. Secara konseptual, pertahanan terhadap infeksi berlangsung sebagai suatu rangkaian:

barier tubuh → pengenalan mikroorganisme → inflamasi → fagositosis dan eliminasi awal → aktivasi sel penyaji antigen → aktivasi limfosit → respons efektor spesifik → eliminasi patogen → resolusi inflamasi dan pembentukan memori imunologis.

Dengan demikian, sistem imun tidak hanya berfungsi membunuh mikroorganisme, tetapi juga menentukan kapan respons harus dimulai, bagaimana respons diarahkan, seberapa kuat respons berlangsung, dan kapan respons harus dihentikan agar tidak menyebabkan kerusakan jaringan yang berlebihan.

4.1 Konsep Dasar Sistem Imun

Sistem imun merupakan suatu sistem pertahanan biologis yang kompleks dan terorganisasi yang berfungsi melindungi tubuh dari berbagai ancaman, baik yang berasal dari luar maupun dari perubahan abnormal yang terjadi di dalam tubuh. Sistem ini tersusun atas berbagai komponen yang saling berinteraksi, meliputi sel imun, jaringan limfoid, organ limfoid, molekul pengenal, mediator kimia, serta berbagai mekanisme efektor. Seluruh komponen tersebut bekerja secara terkoordinasi untuk mengenali, mengendalikan, dan mengeliminasi mikroorganisme patogen, toksin, zat asing, serta sel tubuh yang mengalami perubahan abnormal.

Sistem imun tidak bekerja sebagai satu mekanisme tunggal, melainkan sebagai suatu jaringan pertahanan yang melibatkan imunitas bawaan (innate immunity) dan imunitas adaptif (adaptive immunity). Imunitas bawaan merupakan garis pertahanan awal yang bekerja secara cepat dan mengenali pola umum yang terdapat pada mikroorganisme atau jaringan yang mengalami kerusakan. Sebaliknya, imunitas adaptif memberikan respons yang lebih spesifik terhadap antigen tertentu dan memiliki kemampuan membentuk memori imunologis. Kedua sistem tersebut tidak bekerja secara terpisah, tetapi saling berhubungan dan memperkuat efektivitas respons imun.

Secara umum, sistem imun memiliki beberapa kemampuan fundamental yang menjadi dasar dalam mempertahankan

homeostasis tubuh, yaitu recognition, discrimination, activation, effector function, regulation, dan memory.

4.1.1 Pengertian Sistem Imun

Sistem imun adalah sistem pertahanan biologis yang terdiri atas sel, jaringan, organ, dan molekul efektor yang bekerja secara terkoordinasi untuk mempertahankan tubuh dari mikroorganisme patogen, toksin, zat asing, serta perubahan seluler yang berpotensi membahayakan. Sistem ini mencakup berbagai komponen, seperti leukosit, antibodi, sistem komplemen, sitokin, organ limfoid primer dan sekunder, serta jaringan dan penghalang fisik yang berperan dalam mencegah masuknya agen berbahaya ke dalam tubuh.

Fungsi sistem imun tidak hanya terbatas pada penghancuran mikroorganisme penyebab penyakit. Sistem imun juga berperan dalam mempertahankan homeostasis, membersihkan sel yang telah mengalami kerusakan atau kematian, mengendalikan proses inflamasi, serta melakukan pengawasan terhadap sel-sel tubuh yang mengalami perubahan abnormal. Dengan demikian, sistem imun dapat dipandang sebagai suatu sistem pengawasan dan pertahanan yang terus-menerus memantau kondisi internal tubuh dan merespons berbagai bentuk ancaman atau gangguan.

Kemampuan sistem imun dalam menjalankan fungsinya bergantung pada interaksi yang tepat antara berbagai komponen. Sel-sel imun, misalnya, dapat berkomunikasi melalui mediator seperti sitokin dan kemokin, sedangkan antibodi dan protein komplemen dapat membantu mengenali serta mengeliminasi agen asing. Interaksi tersebut memungkinkan tubuh menghasilkan respons yang sesuai dengan jenis, lokasi, dan tingkat ancaman yang dihadapi.

A. Recognition (Pengenalan)

Recognition merupakan kemampuan sistem imun untuk mengenali keberadaan struktur, molekul, atau pola tertentu yang berkaitan dengan mikroorganisme, antigen, atau kerusakan jaringan. Pengenalan merupakan tahap awal yang sangat penting karena respons imun tidak dapat berlangsung secara efektif apabila sistem imun tidak mampu mendeteksi adanya ancaman.

Pada imunitas bawaan, pengenalan terutama dilakukan melalui *pattern recognition receptors* (PRRs) yang mendeteksi pola molekuler tertentu yang umum ditemukan pada mikroorganisme, yang dikenal sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Selain itu, sistem imun bawaan juga dapat mendeteksi *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), yaitu molekul yang dilepaskan atau muncul akibat kerusakan sel dan jaringan.

Sementara itu, imunitas adaptif memiliki mekanisme pengenalan yang jauh lebih spesifik. Limfosit B mengenali antigen melalui reseptor sel B, sedangkan limfosit T mengenali fragmen antigen tertentu yang dipresentasikan oleh molekul *major histocompatibility complex (MHC)*. Kemampuan pengenalan yang spesifik tersebut memungkinkan sistem imun adaptif memberikan respons yang terarah terhadap antigen tertentu.

B. Discrimination (Pembedaan)

Setelah mengenali suatu struktur atau sinyal, sistem imun harus menentukan apakah struktur tersebut merupakan bagian normal tubuh, berasal dari organisme asing, atau merupakan tanda adanya kerusakan jaringan. Kemampuan ini disebut discrimination atau pembedaan.

Pembedaan antara komponen tubuh sendiri (**self**) dan komponen asing atau abnormal merupakan salah satu prinsip fundamental imunologi. Sistem imun normal harus memiliki mekanisme toleransi terhadap

jaringan tubuh sendiri sehingga tidak menyerang sel dan jaringan yang sehat. Kegagalan dalam mempertahankan toleransi dapat menyebabkan sistem imun menyerang komponen tubuh sendiri dan berkontribusi terhadap terjadinya penyakit autoimun.

Namun, konsep bahwa sistem imun hanya membedakan self dan non-self tidak sepenuhnya mencerminkan kompleksitas sistem imun. Respons imun juga dipengaruhi oleh konteks biologis dan kondisi jaringan. Suatu molekul yang berasal dari tubuh sendiri, misalnya, dapat memicu respons imun apabila muncul dalam konteks kerusakan sel atau perubahan lingkungan jaringan. Oleh karena itu, sistem imun tidak hanya mendeteksi identitas suatu molekul, tetapi juga mempertimbangkan **konteks keberadaan dan sinyal bahaya** yang menyertainya.

C. Activation (Aktivasi)

Activation merupakan proses ketika pengenalan terhadap antigen, patogen, atau sinyal kerusakan memicu perubahan aktivitas pada sel dan molekul sistem imun. Aktivasi menyebabkan sel imun mengalami berbagai perubahan, seperti proliferasi, diferensiasi, migrasi, serta peningkatan kemampuan menghasilkan mediator atau menjalankan fungsi efektor.

Pada respons imun bawaan, aktivasi dapat terjadi ketika reseptor pengenal mengenali PAMP atau DAMP. Proses tersebut dapat menginduksi pelepasan mediator inflamasi, aktivasi sel fagosit, serta perekrutan sel imun lainnya ke lokasi infeksi atau kerusakan jaringan.

Pada imunitas adaptif, aktivasi limfosit membutuhkan pengenalan antigen dan berbagai sinyal tambahan. Limfosit yang telah teraktivasi dapat mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel efektor. Limfosit B dapat berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan

antibodi, sedangkan limfosit T dapat berkembang menjadi berbagai subpopulasi dengan fungsi yang berbeda, termasuk membantu mengatur respons imun atau membunuh sel yang terinfeksi.

Aktivasi sistem imun harus berlangsung secara terkontrol. Aktivasi yang tidak memadai dapat menyebabkan tubuh gagal mengendalikan infeksi, sedangkan aktivasi yang berlebihan atau tidak tepat dapat menyebabkan inflamasi dan kerusakan jaringan.

D. Effector Function (Fungsi Efektor)

Effector function merupakan tahap ketika komponen sistem imun menjalankan mekanisme untuk mengendalikan atau mengeliminasi agen yang dianggap berbahaya. Fungsi efektor dapat dilakukan melalui berbagai mekanisme dan bergantung pada jenis respons imun yang diaktifkan.

Pada imunitas bawaan, sel seperti neutrofil dan makrofag dapat melakukan fagositosis terhadap mikroorganisme atau debris seluler. Sel-sel tersebut juga dapat menghasilkan berbagai mediator dan molekul yang membantu menghancurkan patogen. Selain itu, *natural killer (NK) cells* berperan dalam mengenali dan menghancurkan sel tubuh yang mengalami infeksi tertentu atau perubahan abnormal.

Pada imunitas adaptif, antibodi yang dihasilkan oleh limfosit B dapat menetralkan toksin dan virus, menghambat interaksi patogen dengan sel inang, serta membantu proses eliminasi mikroorganisme. Limfosit T juga memiliki fungsi efektor yang penting. Sel T helper membantu mengatur dan mengoordinasikan respons imun melalui produksi sitokin, sedangkan sel T sitotoksik dapat menghancurkan sel yang terinfeksi atau mengalami perubahan tertentu.

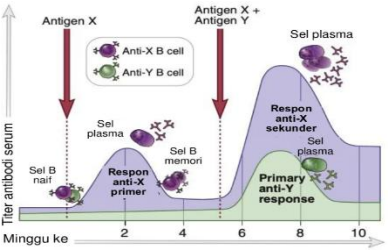
Dengan demikian, fungsi efektor sistem imun tidak hanya bertujuan membunuh patogen, tetapi juga membatasi penyebaran infeksi, membersihkan jaringan dari sel yang rusak, serta mengembalikan kondisi jaringan menuju keadaan normal.

E. Regulation (Regulasi)

Regulation merupakan kemampuan sistem imun untuk mengendalikan intensitas, durasi, dan lokasi respons imun. Regulasi sangat penting karena respons imun yang terlalu lemah dapat menyebabkan infeksi sulit dikendalikan, sedangkan respons yang terlalu kuat atau berlangsung terlalu lama dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Mekanisme regulasi melibatkan berbagai jenis sel, molekul, dan jalur pensinyalan. Sitokin tertentu dapat meningkatkan respons inflamasi, sementara sitokin lainnya memiliki efek antiinflamasi atau membantu mengakhiri respons imun. Selain itu, terdapat populasi sel dengan fungsi regulatori, seperti regulatory T cells (Treg), yang berperan dalam mempertahankan toleransi imun dan membatasi aktivasi imun yang berlebihan.

Regulasi juga diperlukan setelah agen penyebab penyakit berhasil dikendalikan. Pada kondisi normal, respons inflamasi akan mengalami resolusi sehingga jaringan dapat memasuki tahap perbaikan. Oleh karena itu, regulasi sistem imun tidak hanya berarti menekan respons imun, tetapi juga memastikan bahwa respons tersebut berlangsung secara proporsional, tepat sasaran, dan berakhir pada waktu yang sesuai.

F. Memory (Memori Imunologis)



Gambar 4.1 Mekanisme memori pada respon imun primer dan sekunder. (Sumber: Abbas et al., 2016)

Memory merupakan kemampuan sistem imun adaptif untuk mempertahankan populasi sel yang mampu mengenali antigen tertentu setelah respons imun sebelumnya berakhir. Memori imunologis memungkinkan tubuh memberikan respons yang lebih cepat dan lebih efektif apabila kembali terpapar antigen yang sama.

Memori imunologis terutama melibatkan limfosit B memori dan limfosit T memori. Setelah paparan antigen pertama, sebagian sel limfosit yang teraktivasi tidak langsung menghilang setelah infeksi terkendali, tetapi berkembang menjadi sel memori. Sel-sel tersebut dapat bertahan dalam jangka waktu yang relatif panjang dan memberikan dasar bagi respons sekunder (Gambar 4.1).

Pada paparan berikutnya terhadap antigen yang sama, sel memori dapat merespons dengan lebih cepat dan efektif dibandingkan respons primer. Mekanisme ini merupakan salah satu dasar biologis dari vaksinasi, yaitu pemberian antigen atau komponen antigen tertentu untuk membentuk memori imunologis tanpa harus mengalami penyakit secara alami

G. Sistem Imun dan Pengenalan Sinyal Bahaya

Konsep penting dalam imunologi modern adalah bahwa sistem imun tidak hanya berfungsi membedakan *self* dan *non-self*, tetapi juga mampu mendeteksi sinyal bahaya dan perubahan kondisi jaringan. Pendekatan ini membantu menjelaskan mengapa kerusakan jaringan steril, yang tidak disebabkan oleh mikroorganisme, tetap dapat menimbulkan respons inflamasi.

Kerusakan sel dapat menyebabkan pelepasan berbagai molekul intraseluler atau perubahan lingkungan jaringan yang dikenali sebagai sinyal bahaya. Sinyal tersebut dapat mengaktifkan sel-sel imun bawaan dan memicu produksi mediator inflamasi. Dengan demikian, respons imun dapat muncul bukan hanya karena keberadaan patogen, tetapi juga sebagai respons terhadap cedera, nekrosis, stres seluler, atau perubahan lingkungan jaringan.

Dalam konteks infeksi, mikroorganisme menyediakan PAMP yang dapat dikenali oleh sistem imun bawaan. Sementara itu, kerusakan jaringan yang terjadi selama infeksi atau akibat faktor lain dapat menghasilkan DAMP. Interaksi antara PAMP dan DAMP dengan reseptor pengenal pada sel imun berkontribusi terhadap aktivasi inflamasi dan menentukan karakter respons imun yang terbentuk.

Konsep tersebut menunjukkan bahwa sistem imun bekerja berdasarkan prinsip pengenalan dan interpretasi konteks biologis. Sistem imun tidak hanya bertanya apakah suatu struktur berasal dari tubuh sendiri atau dari luar tubuh, tetapi juga mendeteksi apakah terdapat indikasi infeksi, kerusakan, atau perubahan abnormal yang memerlukan respons pertahanan.

Fakta Menarik

Sistem imun tidak hanya “melawan penyakit”, tetapi juga membantu tubuh menjaga kebersihan jaringan. Setiap hari, sejumlah besar sel tubuh mengalami kerusakan atau kematian secara alami. Sel-sel imun, terutama makrofag, berperan dalam mengenali dan membersihkan sel-sel tersebut tanpa selalu menimbulkan peradangan.

Menariknya, proses ini menunjukkan bahwa sistem imun bukan hanya “tentara tubuh”, tetapi juga berperan sebagai petugas kebersihan dan pengawas jaringan yang membantu mempertahankan homeostasis tubuh.

H. Keseimbangan Sistem Imun

Efektivitas sistem imun sangat bergantung pada keseimbangan antara kemampuan mempertahankan tubuh dan kemampuan mencegah kerusakan akibat respons imun itu sendiri. Sistem imun yang terlalu lemah dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, sedangkan sistem imun yang terlalu aktif dapat menyebabkan inflamasi kronis, kerusakan jaringan, alergi, atau penyakit autoimun.

Oleh karena itu, sistem imun harus mampu mempertahankan respons yang cukup kuat untuk mengatasi ancaman, tetapi tetap membatasi respons setelah ancaman tersebut teratasi. Keseimbangan tersebut merupakan bagian penting dari **homeostasis imunologis**.

Secara keseluruhan, sistem imun dapat dipahami sebagai suatu jaringan pertahanan yang bersifat dinamis, terintegrasi, dan adaptif. Sistem ini memiliki kemampuan untuk mengenali ancaman, membedakan berbagai jenis sinyal, mengaktifkan respons yang sesuai, menjalankan fungsi efektor, mengendalikan respons agar tidak berlebihan, serta membentuk memori terhadap antigen tertentu. Interaksi seluruh mekanisme tersebut memungkinkan tubuh mempertahankan integritas jaringan dan menghadapi berbagai bentuk ancaman biologis secara efektif.

4.1.2 Imunitas bawaan dan adaptif

Sistem imun secara klasik dibagi menjadi:

Karakteristik	Imunitas bawaan	Imunitas adaptif
Kecepatan	Sangat cepat	Lebih lambat pada paparan pertama
Spesifisitas	Mengenali pola umum	Sangat spesifik terhadap antigen

Reseptor	Germline-encoded	Dihasilkan melalui rearrangement gen
Komponen utama	Epitel, neutrofil, makrofag, DC, NK, komplemen	Limfosit T dan B, antibodi
Memori	Terbatas/berbeda dari memori adaptif klasik	Sangat kuat
Respons ulang	Relatif serupa	Lebih cepat dan kuat
Fungsi utama	Kontrol awal infeksi	Eliminasi spesifik dan memori

Imunitas bawaan merupakan sistem pertahanan pertama yang menghadapi patogen. Apabila patogen mampu melewati pertahanan awal, sistem imun adaptif kemudian memberikan respons yang lebih spesifik. Kedua sistem tersebut **bukan dua sistem yang bekerja secara terpisah**. Imunitas bawaan justru memberikan sinyal penting untuk menentukan jenis dan intensitas respons adaptif.

4.1.3 Pengenalan patogen

Sel imun bawaan mengenali struktur mikroorganisme menggunakan *pattern recognition receptors (PRRs).*

PRRs mengenali:

- **PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*)**, yaitu struktur molekuler yang khas atau umum ditemukan pada mikroorganisme.
- **DAMPs (*damage-associated molecular patterns*)**, yaitu molekul yang dilepaskan atau diekspresikan akibat kerusakan sel dan jaringan.

Contoh PAMP antara lain:

- lipopolisakarida (LPS) bakteri Gram-negatif,
- peptidoglikan,
- lipoprotein mikroba,

- flagellin,
- RNA virus,
- DNA mikroba tertentu.

Contoh PRR meliputi:

- *Toll-like receptors (TLRs),*
- *NOD-like receptors (NLRs),*
- *RIG-I-like receptors (RLRs),*
- *C-type lectin receptors (CLRs).*

Aktivasi PRR dapat memicu jalur transduksi sinyal intraseluler yang mengaktifkan faktor transkripsi seperti NF-κB, AP-1, dan interferon regulatory factors (IRFs). Aktivasi tersebut kemudian menghasilkan sitokin proinflamasi, kemokin, interferon, dan mediator imun lainnya.

4.1.4 Inflamasi sebagai respons imun

Inflamasi merupakan respons biologis terhadap infeksi atau kerusakan jaringan. Tujuan utamanya adalah:

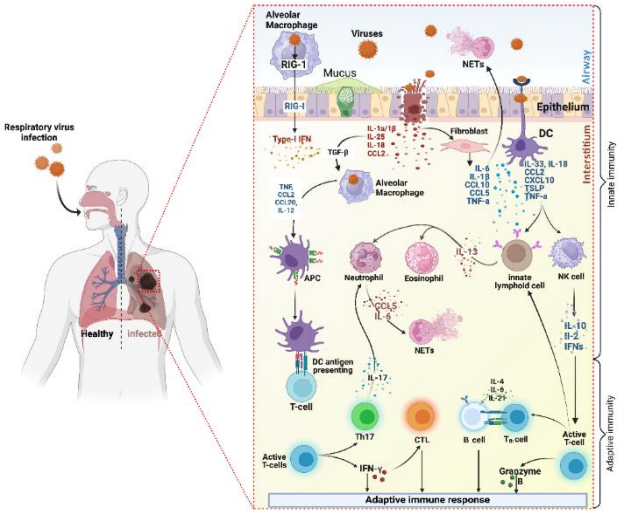
- membatasi penyebaran patogen,
- meningkatkan aliran darah lokal,
- meningkatkan permeabilitas vaskular,
- merekrut leukosit,
- menyediakan molekul plasma ke jaringan,
- mengeliminasi mikroorganisme,
- memulai proses perbaikan jaringan.

Mediator penting inflamasi antara lain:

- TNF-α,
- IL-1,
- IL-6,
- CXCL8/IL-8,
- histamin,
- prostaglandin,
- leukotrien,

- bradikinin,
- fragmen komplemen seperti C3a dan C5a.

Respons imun terhadap infeksi virus menunjukkan bahwa inflamasi merupakan salah satu mekanisme penting dalam pertahanan tubuh. Setelah virus dikenali oleh sistem imun bawaan, sel epitel yang terinfeksi dan sel imun, terutama sel dendritik dan makrofag, menghasilkan berbagai sitokin dan kemokin proinflamasi, seperti TNF-α, IL-1β, IL-6, CCL2, dan CXCL10. Mediator tersebut mengaktifkan sel-sel di sekitar jaringan yang terinfeksi serta merekrut leukosit, termasuk neutrofil, makrofag, dan sel natural killer (NK), menuju lokasi infeksi. Proses ini bertujuan membatasi penyebaran patogen dan mendukung eliminasi virus. Namun, respons inflamasi harus dikendalikan secara tepat karena produksi mediator inflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Oleh karena itu, inflamasi merupakan bagian integral dari respons imun yang berfungsi mengoordinasikan proses pengenalan, perekrutan sel imun, eliminasi patogen, dan pemulihan jaringan (Gambar 4.2).



Gambar 4.2 Respons Imun terhadap Infeksi Virus Saluran Pernapasan

Ketika sel epitel saluran pernapasan manusia terinfeksi oleh virus saluran pernapasan, virus pertama-tama dideteksi oleh sensor imun bawaan yang terdapat di dalam endosom dan sitoplasma pada sel epitel yang terinfeksi serta sel dendritik (DC) yang terstimulasi.

Sel-sel tersebut kemudian mensekresikan interferon tipe I dan tipe III (IFN) melalui aktivasi retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) serta menghasilkan sitokin proinflamasi seperti interleukin-1β (IL-1β) dan IL-18, serta kemokin termasuk CC-chemokine ligand 2 (CCL2).

Mediator imun yang disekresikan tersebut kemudian mengaktifkan sel-sel di sekitarnya, termasuk fibroblas, sel epitel, dan sel imun bawaan. Sel-sel ini selanjutnya melepaskan lebih banyak kemokin, seperti CCL2, CCL20, CXCL10, dan TSLP, serta sitokin seperti IL-12, tumor necrosis factor (TNF)-α, IL-6, dan mediator lainnya.

Mediator-mediator tersebut kemudian meningkatkan aktivasi dan perekrutan sel natural killer (NK) dan neutrofil ke lokasi infeksi. Selain itu, mediator tersebut turut mendukung aktivasi makrofag melalui jalur yang melibatkan transforming growth factor-β (TGF-β).

Pada saat yang sama, terjadi proses pematangan sel dendritik yang berada di jaringan, disertai dengan pengambilan antigen dan aktivasi sel dendritik pernapasan yang belum matang dan membawa antigen. Proses tersebut menyebabkan sel dendritik bergerak dan bermigrasi untuk memulai respons imun adaptif.

Sel T dan sel NK berperan penting dalam menghasilkan IL-17 dan IFN-γ yang berfungsi merangsang respons antivirus. Sel-sel tersebut juga dapat mendukung eliminasi sel yang terinfeksi virus melalui mekanisme yang diperantarai oleh granzyme B.

Di sisi lain, sel B menghasilkan antibodi yang secara spesifik menargetkan antigen virus. Antibodi tersebut memberikan perlindungan imun adaptif bagi

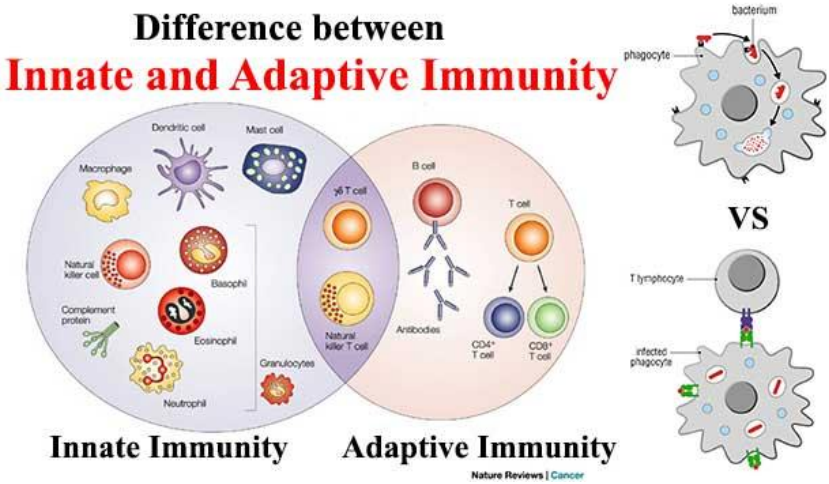
tubuh dengan membantu mengenali dan menetralkan virus.

Namun, produksi sitokin dan kemokin yang berlebihan selama infeksi dapat menyebabkan respons inflamasi yang tidak terkendali. Respons inflamasi yang berlebihan tersebut berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan dan berkontribusi terhadap terjadinya berbagai penyakit inflamasi.

(Dibuat menggunakan BioRender.com, 2024, diakses pada 6 Oktober 2026.)

4.2 Imunitas Bawaan

4.2.1 Definisi



Gambar 4.3 Perbedaan antara Imunitas Bawaan dan Imunitas Adaptif

Imunitas bawaan merupakan sistem pertahanan yang telah tersedia sebelum tubuh mengalami paparan spesifik terhadap suatu patogen. Responsnya berlangsung dalam hitungan menit hingga jam dan bergantung terutama pada pengenalan pola molekuler yang relatif konservatif.

Komponen imunitas bawaan meliputi:

1. barier epitel,
2. mukus,

3. molekul antimikroba,
4. fagosit,
5. sel dendritik,
6. sel NK,
7. sistem komplemen,
8. interferon,
9. sitokin dan kemokin,
10. inflamasi.

Imunitas bawaan merupakan respons awal, tetapi sekaligus berfungsi sebagai sistem pengarah imunitas adaptif.

Imunitas Adaptif perlu dinilai melalui hubungan antara mekanisme biologis, sifat material, dan konteks klinis. Parameter yang relevan harus diukur secara kuantitatif dan dibandingkan dengan standar terapi atau metode konvensional. Bukti preklinik yang kuat harus menggunakan model yang merepresentasikan hambatan nyata pada infeksi, termasuk jaringan, biofilm, respons imun, dan heterogenitas patogen. Klaim translasi perlu mempertimbangkan toksisitas, skala produksi, stabilitas, dan kemungkinan adaptasi mikroba.

Nilai klinis imunitas adaptif bergantung pada hubungan exposure–response dan margin keamanan. Data perlu diintegrasikan dengan fungsi efektor imun dan risiko inflamasi berlebihan. Bila kompleksitas platform bertambah, manfaat inkremental harus cukup besar untuk menjustifikasi biaya manufaktur, karakterisasi, dan regulasi tambahan.

4.2.2 Pengenalan mikroorganisme

Ketika bakteri memasuki jaringan, misalnya, makrofag jaringan dapat mengenali komponen bakteri melalui PRR. Aktivasi ini menyebabkan:

PRR → transduksi sinyal → NF-κB/IRF → sitokin dan kemokin → inflamasi → rekrutmen leukosit.

Kemokin kemudian membentuk gradien konsentrasi yang mengarahkan leukosit dari pembuluh darah menuju lokasi infeksi.

4.2.3 Respons terhadap bakteri

Pada infeksi bakteri ekstraseluler, beberapa mekanisme bekerja secara simultan:

bakteri → aktivasi PRR → makrofag aktif → TNF/IL-1/kemokin → aktivasi endotel → neutrofil direkrut → fagositosis → pembunuhan bakteri.

Sistem komplemen juga dapat teraktivasi dan menghasilkan:

- opsonisasi melalui C3b,
- kemotaksis melalui C5a,
- inflamasi,
- pembentukan membrane attack complex (MAC).

Dengan demikian, eliminasi bakteri bukan hasil kerja satu sel atau satu molekul, melainkan sistem efektor yang saling memperkuat.

4.2.4 Respons terhadap virus

Virus memiliki karakteristik khusus karena merupakan patogen intraseluler obligat, yaitu mikroorganisme yang harus bereplikasi di dalam sel inang. Oleh karena itu, sistem imun tidak hanya perlu mengenali keberadaan virus, tetapi juga mendeteksi sel yang telah terinfeksi. Pengenalan virus terutama dilakukan oleh sistem imun bawaan melalui berbagai pattern recognition receptors (PRRs) yang mendeteksi materi genetik virus atau perubahan yang terjadi pada sel akibat infeksi. Pengenalan tersebut kemudian memicu produksi berbagai mediator antivirus dan inflamasi.

Salah satu respons utama terhadap infeksi virus adalah produksi interferon tipe I, terutama IFN-α dan IFN-β, oleh sel yang terinfeksi dan beberapa sel imun. Interferon bekerja dengan mengaktifkan

reseptornya pada sel yang terinfeksi maupun sel di sekitarnya sehingga meningkatkan ekspresi berbagai interferon-stimulated genes (ISGs). Produk dari gen-gen tersebut menciptakan kondisi antivirus (antiviral state) yang dapat menghambat replikasi dan penyebaran virus. Selain itu, infeksi virus juga dapat memicu produksi sitokin dan kemokin yang membantu mengoordinasikan perekrutan serta aktivasi sel-sel imun di lokasi infeksi.

Sel natural killer (NK) berperan penting dalam mengeliminasi sel yang telah terinfeksi virus. Sel NK dapat mengenali perubahan ekspresi molekul permukaan pada sel yang terinfeksi, termasuk berkurangnya ekspresi MHC kelas I pada beberapa jenis infeksi virus. Setelah teraktivasi, sel NK dapat membunuh sel target melalui pelepasan perforin dan granzim, serta menghasilkan IFN-γ yang membantu memperkuat respons imun antivirus.

Respons terhadap virus kemudian dilanjutkan oleh imunitas adaptif. Sel dendritik mengambil antigen virus dan mempresentasikannya kepada limfosit T, sehingga mengaktifkan sel T sitotoksik ($CD8^+$) yang dapat menghancurkan sel terinfeksi. Sementara itu, sel B menghasilkan antibodi spesifik yang dapat menetralkan virus dan mencegah virus menginfeksi sel baru. Setelah infeksi terkendali, sebagian limfosit B dan T membentuk sel memori, sehingga tubuh dapat memberikan respons yang lebih cepat dan efektif apabila terpapar virus yang sama di kemudian hari. Namun, seluruh respons tersebut perlu dikendalikan karena aktivasi imun dan produksi sitokin yang berlebihan dapat menyebabkan inflamasi serta kerusakan jaringan.

4.4 Barier Fisik dan Kimiawi Tubuh

Barier fisik dan kimiawi masuk dan berkembangnya merupakan garis pertahanan mikroorganisme patogen pertama tubuh yang mencegah sebelum sistem imun bawaan dan

adaptif diaktifkan secara optimal. Barier fisik meliputi kulit, membran mukosa, silia pada saluran pernapasan, serta mekanisme pembersihan melalui aliran urin dan sekresi tubuh. Kulit menjadi penghalang utama karena memiliki struktur yang relatif rapat sehingga membatasi masuknya mikroorganisme. Sementara itu, membran mukosa melapisi berbagai saluran tubuh dan menghasilkan mukus yang dapat menangkap partikel serta mikroorganisme. Pada saluran pernapasan, gerakan silia membantu mengeluarkan mukus beserta mikroorganisme menuju luar tubuh.

Selain penghalang fisik, tubuh memiliki berbagai barier kimiawi yang dapat menghambat pertumbuhan atau kelangsungan hidup mikroorganisme. Contohnya adalah kondisi asam pada lambung, enzim seperti lisozim dalam air mata dan saliva, serta berbagai molekul antimikroba yang terdapat pada sekresi tubuh. Barier tersebut bekerja secara terus-menerus dan menjadi mekanisme pertahanan awal sebelum mikroorganisme dapat mencapai jaringan yang lebih rentan. Barier tubuh juga berinteraksi dengan mikrobiota normal, yang dapat menghambat kolonisasi patogen melalui kompetisi terhadap nutrisi dan tempat melekat serta melalui produksi berbagai senyawa penghambat.

Kerusakan atau gangguan pada barier fisik dan kimiawi dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi karena mikroorganisme lebih mudah memasuki jaringan tubuh. Ketika barier tersebut gagal mempertahankan fungsinya, sistem imun bawaan akan diaktifkan dan merekrut berbagai sel imun, seperti neutrofil dan makrofag, untuk mengendalikan mikroorganisme. Dalam konteks resistensi antimikroba, keberadaan barier tubuh yang berfungsi dengan baik sangat penting karena dapat mencegah terjadinya infeksi sejak tahap awal sehingga mengurangi kebutuhan penggunaan antibiotik

atau antimikroba. Sebaliknya, infeksi yang terjadi akibat kerusakan barier dapat meningkatkan kebutuhan terapi antimikroba dan, apabila penggunaannya tidak rasional, dapat berkontribusi terhadap tekanan seleksi dan perkembangan mikroorganisme yang resisten.

4.5 Neutrofil dan Makrofag

Neutrofil dan makrofag merupakan komponen penting dalam imunitas bawaan yang berperan dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi, terutama infeksi bakteri. Keduanya memiliki kemampuan melakukan fagositosis, yaitu menangkap dan memasukkan mikroorganisme ke dalam sel untuk kemudian dihancurkan. Neutrofil umumnya menjadi salah satu sel pertama yang mencapai lokasi infeksi, sedangkan makrofag berperan dalam fagositosis, pembersihan jaringan, produksi sitokin, serta pengaturan respons inflamasi. Melalui fungsi tersebut, kedua sel membantu membatasi jumlah dan penyebaran mikroorganisme sebelum respons imun adaptif berkembang secara optimal.

Makrofag juga memiliki kemampuan untuk mengambil dan memproses berbagai partikel atau molekul yang berada di dalam jaringan. Pada infeksi yang melibatkan keberadaan mikroorganisme di dalam sel, kemampuan tersebut dapat menjadi penting dalam proses eliminasi patogen. Makrofag tidak hanya menghancurkan mikroorganisme melalui mekanisme fagositosis, tetapi juga berperan dalam mengatur lingkungan imun melalui produksi berbagai mediator inflamasi. Namun, aktivasi makrofag yang terlalu kuat atau berlangsung terlalu lama dapat menyebabkan produksi mediator inflamasi secara berlebihan sehingga berpotensi menimbulkan kerusakan jaringan.

Dalam kaitannya dengan resistensi antimikroba, aktivitas neutrofil dan makrofag dapat

membantu mengurangi beban mikroorganisme sehingga mendukung efektivitas terapi antimikroba. Sistem imun yang mampu mengendalikan infeksi dengan baik dapat membantu membatasi kebutuhan dan durasi penggunaan antibiotik. Sebaliknya, apabila patogen sulit dieliminasi oleh sistem imun, infeksi dapat berlangsung lebih lama dan membutuhkan terapi antimikroba yang lebih intensif. Kondisi tersebut dapat meningkatkan tekanan seleksi terhadap mikroorganisme dan berpotensi mendukung perkembangan resistensi.

Oleh karena itu, neutrofil dan makrofag tidak hanya berfungsi sebagai sel penghancur mikroorganisme, tetapi juga merupakan bagian penting dari keseimbangan antara pertahanan terhadap infeksi, pengendalian inflamasi, dan keberhasilan terapi antimikroba. Pemahaman terhadap fungsi kedua sel ini penting dalam upaya mengembangkan strategi pengendalian infeksi yang tidak hanya bergantung pada antimikroba, tetapi juga mempertimbangkan kemampuan sistem imun dalam membantu eliminasi patogen.

4.6 Sel Dendritik dan Sel NK

Sel dendritik (*dendritic cells*/DC) dan sel *natural killer* (NK) merupakan komponen penting dalam sistem imun bawaan dan memiliki fungsi strategis dalam menjembatani pengenalan patogen, aktivasi respons imun, dan eliminasi sel yang terinfeksi. Dalam pengembangan terapi antiinfeksi berbasis imunomodulasi atau material biomimetik, evaluasi terhadap kedua populasi sel tersebut tidak dapat hanya didasarkan pada perubahan jumlah sel atau ekspresi satu biomarker. Penilaian perlu mempertimbangkan keterkaitan antara mekanisme biologis, karakteristik material, respons imun, efektivitas antimikroba, keamanan, dan konteks klinis.

Pendekatan translasi yang komprehensif diperlukan untuk

menentukan apakah suatu kandidat terapi benar-benar memiliki potensi klinis. Oleh karena itu, hasil penelitian harus dinilai berdasarkan parameter kuantitatif, *effect size*, hubungan dosis–respons (*dose–response relationship*), pembanding terhadap terapi standar, serta konsistensi hasil pada model biologis yang relevan.

4.6.1 Sel Dendritik sebagai Penghubung Imunitas Bawaan dan Adaptif

Sel dendritik merupakan kelompok sel penyaji antigen yang memiliki peran sentral dalam mendeteksi keberadaan mikroorganisme dan menginisiasi respons imun adaptif. Setelah mengenali komponen patogen melalui berbagai *pattern recognition receptors* (PRR), sel dendritik mengalami proses maturasi yang ditandai oleh perubahan fenotip dan peningkatan kemampuan presentasi antigen.

Secara fungsional, sel dendritik dapat berperan melalui beberapa mekanisme utama:

- **Pengenalan patogen**, melalui deteksi pola molekuler yang berhubungan dengan mikroorganisme (*pathogen-associated molecular patterns*/PAMPs).
- **Pengambilan dan pemrosesan antigen**, sehingga antigen dapat dipresentasikan kepada limfosit T.
- **Maturasi sel dendritik**, yang melibatkan peningkatan molekul kostimulator dan perubahan produksi sitokin.
- **Aktivasi respons imun adaptif**, terutama melalui interaksi dengan sel T.
- **Regulasi respons inflamasi**, melalui produksi sitokin dan kemokin yang dapat memengaruhi lingkungan imun.

Dalam konteks terapi antiinfeksi, peningkatan aktivitas sel dendritik tidak selalu dapat diinterpretasikan sebagai hasil terapeutik yang menguntungkan. Aktivasi yang tepat dapat meningkatkan pengenalan dan eliminasi patogen, sedangkan aktivasi yang berlebihan berpotensi meningkatkan inflamasi dan menyebabkan kerusakan jaringan. Oleh sebab itu, evaluasi harus membedakan

antara aktivasi imun yang efektif
dan aktivasi imun yang patologis.

4.6.2 Sel Natural Killer sebagai Efektor Imun

Sel *natural killer* (NK) merupakan limfosit sitotoksik yang berperan dalam eliminasi sel yang mengalami infeksi atau perubahan patologis. Aktivitas sel NK dikendalikan oleh keseimbangan sinyal dari reseptor aktivator dan inhibitor pada permukaan sel.

Setelah menerima sinyal aktivasi yang memadai, sel NK dapat menghasilkan:

- molekul sitotoksik, terutama perforin dan granzim;
- sitokin seperti interferon-γ (IFN-γ);
- berbagai mediator yang berkontribusi terhadap koordinasi respons imun.

Dalam infeksi, aktivitas sel NK dapat membantu mengendalikan patogen secara langsung maupun tidak langsung melalui modulasi sel imun lainnya. Namun, sebagaimana pada sel dendritik, peningkatan aktivitas NK perlu diinterpretasikan dalam konteks biologis dan klinis. Respons sitotoksik yang terlalu kuat dapat meningkatkan risiko kerusakan sel atau jaringan di sekitar lokasi infeksi.

Dengan demikian, keberhasilan suatu intervensi tidak semata-mata ditentukan oleh kemampuan meningkatkan aktivitas NK, tetapi oleh kemampuan menghasilkan respons efektor yang proporsional terhadap kebutuhan eliminasi patogen.

4.6.3 Interaksi Sel Dendritik dan Sel NK

Hubungan antara sel dendritik dan sel NK merupakan salah satu komponen penting dalam koordinasi respons imun. Sel dendritik dapat memberikan sinyal aktivasi kepada sel NK melalui interaksi langsung maupun melalui mediator terlarut. Sebaliknya, sel NK dapat memengaruhi fungsi sel dendritik melalui produksi sitokin dan mekanisme sitotoksik.

Interaksi tersebut dapat membentuk suatu sirkuit imun:

pengenalan patogen → aktivasi/maturasi sel dendritik → aktivasi NK → produksi mediator imun → penguatan respons terhadap patogen.

4.6.4 Hubungan dengan Sifat Material

Pada pengembangan material antiinfeksi, respons sel dendritik dan NK perlu dianalisis bersama karakteristik fisikokimia material.

Ukuran partikel, bentuk, muatan permukaan, komposisi kimia, biodegradabilitas, pelepasan zat aktif, dan stabilitas dapat memengaruhi interaksi material dengan sel imun.
Hubungan tersebut dapat digambarkan sebagai berikut:

Sifat material → interaksi dengan sel imun → perubahan aktivasi DC/NK → perubahan mediator imun → efek antimikroba dan/atau efek samping.

Oleh karena itu, karakterisasi material tidak boleh dipisahkan dari evaluasi biologis. Dua material dengan kandungan zat aktif yang sama dapat menghasilkan respons imun yang berbeda apabila memiliki karakteristik permukaan, ukuran, atau kinetika pelepasan yang berbeda.

4.6.5 Parameter Kuantitatif Evaluasi

Evaluasi sel dendritik dan NK perlu menggunakan parameter yang memungkinkan perbandingan objektif antar kelompok perlakuan. Beberapa parameter yang relevan meliputi:

Komponen	Parameter utama	Tujuan evaluasi
Sel dendritik	Maturasi DC	Menilai aktivasi dan kesiapan presentasi antigen
Sel dendritik	CD80/CD86, MHC	Menilai kapasitas presentasi dan kostimulasi
Sel dendritik	Produksi sitokin	Menilai profil respons inflamasi
Sel NK	Aktivitas sitotoksik	Menilai kemampuan eliminasi sel target
Sel NK	Perforin dan granzim	Menilai mekanisme efektor sitotoksik
Sel NK	IFN-γ	Menilai aktivasi dan fungsi imun
Keduanya	Viabilitas sel	Menilai potensi toksisitas

Keduanya	Profil sitokin	Menilai keseimbangan respons imun
Material	Stabilitas dan pelepasan zat aktif	Menilai konsistensi paparan
Terapi	Hubungan dosis–respons	Menentukan rentang dosis efektif dan aman

Pengukuran sebaiknya tidak hanya melaporkan nilai p, tetapi juga *effect size*, interval kepercayaan, variabilitas biologis, dan hubungan dosis–respons. Informasi tersebut lebih informatif dalam menentukan besarnya efek biologis dan relevansinya terhadap pengembangan terapi.

4.6.6 Evaluasi Efektivitas pada Model Preklinik

Bukti preklinik yang kuat harus menggunakan model yang dapat merepresentasikan hambatan biologis yang terdapat pada infeksi klinis. Model sederhana berbasis kultur sel dapat memberikan informasi mekanistik awal, tetapi belum cukup untuk membuktikan efektivitas terapeutik.

Tahapan evaluasi dapat mencakup:

1. **Uji in vitro**, untuk menentukan interaksi material dengan DC dan NK serta mengidentifikasi mekanisme imunologis awal.
2. **Model biofilm**, untuk menilai kemampuan intervensi menghadapi komunitas mikroorganisme yang memiliki karakteristik berbeda dari bakteri planktonik.
3. **Model jaringan atau organoid**, untuk mengevaluasi penetrasi material, interaksi dengan sel jaringan, dan lingkungan biologis yang lebih kompleks.
4. **Model hewan**, untuk menilai distribusi, efektivitas, toksisitas, respons imun sistemik, dan kemampuan mengendalikan infeksi.
5. **Validasi pada kondisi infeksi yang heterogen**, dengan mempertimbangkan variasi jenis patogen, lokasi infeksi, beban mikroba, serta kondisi inang.

Penggunaan model yang semakin kompleks memungkinkan peneliti mengidentifikasi kegagalan kandidat terapi lebih awal sebelum memasuki tahap pengembangan yang lebih mahal.

4.6.7 Pembandingan dengan Terapi Standar

Kandidat terapi yang menunjukkan peningkatan aktivitas DC atau NK belum dapat langsung dianggap memiliki potensi terapeutik. Efek tersebut harus dibandingkan dengan kontrol yang sesuai dan terapi standar.

Minimal, desain penelitian perlu mempertimbangkan:

- kelompok kontrol negatif;
- kelompok kontrol positif;
- terapi standar yang relevan;
- kandidat terapi pada beberapa dosis;
- kombinasi kandidat terapi dengan terapi standar apabila relevan.

Perbandingan tersebut memungkinkan peneliti menentukan apakah respons imun yang dihasilkan memberikan manfaat tambahan dibandingkan pendekatan konvensional.

4.6.8 Pentingnya Hubungan Dosis–Respons

Hubungan dosis–respons merupakan komponen penting dalam penilaian kandidat terapi. Peningkatan dosis tidak selalu menghasilkan peningkatan efek terapeutik secara linear. Pada dosis tertentu, respons imun dapat mencapai plateau, sedangkan dosis yang lebih tinggi dapat meningkatkan toksisitas atau inflamasi tanpa memberikan manfaat tambahan. Oleh karena itu, evaluasi sebaiknya mencakup setidaknya beberapa tingkat dosis sehingga dapat ditentukan:

dosis rendah → efek minimal → dosis efektif → dosis optimal → dosis toksik.

Rentang tersebut membantu menentukan *therapeutic window*, yaitu rentang paparan yang memberikan efek biologis atau antimikroba yang diharapkan dengan risiko toksisitas yang masih dapat diterima.

4.6.9 Risiko Inflamasi Berlebihan

Salah satu tantangan utama terapi yang memodulasi sistem imun adalah menjaga keseimbangan antara efektivitas dan keamanan. Aktivasi DC dan NK yang terlalu rendah dapat menyebabkan

pengendalian infeksi yang tidak optimal, sedangkan aktivasi yang berlebihan dapat memperkuat inflamasi dan berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan.
Dengan demikian, keberhasilan terapi sebaiknya tidak dinilai hanya berdasarkan peningkatan aktivitas imun, tetapi berdasarkan kombinasi:

penurunan beban patogen + peningkatan fungsi efektor + kontrol inflamasi + tidak adanya toksisitas bermakna.
Pendekatan multidimensional tersebut lebih sesuai untuk menentukan apakah perubahan imunologis yang diamati benar-benar memberikan manfaat klinis.

4.6.10 Pertimbangan Translasi

Sebelum suatu kandidat terapi dikembangkan menuju tahap klinis, beberapa aspek translasi harus diperhatikan secara bersamaan. Efektivitas biologis saja tidak cukup untuk menjamin keberhasilan pengembangan.

Aspek yang perlu dievaluasi meliputi:

- **Toksisitas:** apakah material atau intervensi menimbulkan kerusakan sel, jaringan, atau organ?
- **Stabilitas:** apakah karakteristik dan aktivitas material tetap konsisten selama penyimpanan dan penggunaan?
- **Skalabilitas produksi:** apakah material dapat diproduksi dalam jumlah besar dengan kualitas yang konsisten?
- **Reprodusibilitas:** apakah hasil biologis dapat direplikasi pada laboratorium dan model yang berbeda?
- **Distribusi dan eliminasi:** bagaimana material berperilaku setelah diberikan kepada organisme?
- **Interaksi dengan terapi standar:** apakah kandidat meningkatkan atau mengurangi efektivitas terapi yang telah tersedia?
- **Potensi adaptasi mikroba:** apakah penggunaan intervensi memberikan tekanan seleksi yang dapat mendorong munculnya mekanisme adaptasi atau resistensi?

Pertimbangan tersebut penting agar pengembangan kandidat terapi tidak berhenti pada keberhasilan eksperimental, tetapi

memiliki dasar yang kuat untuk dilanjutkan ke tahap pengembangan klinis.

4.6.11 Replikasi dan Pelaporan Hasil Negatif

Kekuatan bukti ilmiah tidak hanya ditentukan oleh hasil positif. Replikasi independen merupakan elemen penting untuk memastikan bahwa efek yang diamati bukan merupakan artefak dari sistem eksperimental tertentu.

Selain itu, hasil negatif atau hasil yang tidak sesuai dengan hipotesis perlu dilaporkan secara transparan. Informasi tersebut dapat membantu mengidentifikasi batas efektivitas suatu kandidat, menentukan kondisi ketika terapi tidak bekerja, serta mencegah penggunaan sumber daya pada pendekatan yang memiliki probabilitas keberhasilan rendah.Dalam proses pengambilan keputusan *go/no-go*, beberapa pertanyaan penting harus dijawab:

1. Apakah efek biologis dapat direplikasi secara independen?
2. Apakah efek tersebut memiliki *effect size* yang bermakna?
3. Apakah terdapat hubungan dosis–respons yang konsisten?
4. Apakah kandidat memberikan manfaat dibandingkan terapi standar?
5. Apakah manfaat tersebut tetap terlihat pada model infeksi yang lebih kompleks?
6. Apakah terdapat bukti toksisitas yang membatasi penggunaannya?

Jika jawaban terhadap aspek-aspek tersebut tidak memadai, pengembangan kandidat perlu dievaluasi kembali sebelum memasuki tahapan yang lebih mahal.

4.7 Limfosit T dan Limfosit B

Limfosit T dan limfosit B merupakan komponen utama imunitas adaptif yang berperan dalam menghasilkan respons imun spesifik terhadap patogen serta membentuk memori imunologis. Berbeda dengan komponen imunitas bawaan yang memberikan respons relatif cepat dan bersifat umum, limfosit T dan B memiliki kemampuan mengenali antigen secara lebih spesifik melalui reseptor antigen masing-masing. Dalam konteks pengembangan terapi antiinfeksi,

kedua populasi limfosit tersebut perlu dipahami bukan hanya sebagai indikator aktivasi imun, tetapi sebagai bagian dari jaringan biologis yang menentukan keberhasilan eliminasi patogen, pengendalian inflamasi, dan terbentuknya perlindungan jangka panjang.

Evaluasi limfosit T dan B dalam pengembangan kandidat terapi harus mengintegrasikan mekanisme biologis, karakteristik material atau intervensi, respons imun, karakteristik patogen, dan konteks klinis. Perubahan jumlah atau ekspresi biomarker saja belum cukup untuk membuktikan manfaat terapeutik. Penilaian harus mencakup fungsi efektor, kualitas respons, besarnya efek biologis, hubungan dosis–respons, keamanan, serta konsistensi efek pada model yang memiliki relevansi terhadap kondisi infeksi manusia.

4.7.1 Limfosit T dalam Respons Imun terhadap Infeksi

Limfosit T merupakan kelompok sel imun adaptif yang memiliki berbagai fungsi efektor dan regulatori. Aktivasi limfosit T dimulai melalui pengenalan kompleks antigen–MHC oleh reseptor sel T (*T-cell receptor*/TCR), yang kemudian menghasilkan rangkaian sinyal intraseluler dan perubahan fungsional.

Secara umum, limfosit T dapat dikelompokkan berdasarkan fungsi menjadi beberapa populasi utama:

- **Sel T helper ($CD4^+$)**, yang mengatur respons imun melalui produksi sitokin dan interaksi dengan sel imun lainnya.
- **Sel T sitotoksik ($CD8^+$)**, yang berperan dalam eliminasi sel yang terinfeksi melalui mekanisme sitotoksik.
- **Sel T regulator (Treg)**, yang berfungsi mengendalikan respons imun dan membantu mencegah inflamasi yang berlebihan.
- **Sel T memori**, yang memungkinkan respons imun yang lebih cepat dan efektif ketika tubuh kembali terpapar antigen yang sama.

Dalam infeksi bakteri, fungsi sel T dapat berkontribusi terhadap aktivasi fagosit, penguatan respons inflamasi yang terarah, dan eliminasi sel yang mengandung patogen tertentu. Oleh karena itu,

evaluasi limfosit T perlu mempertimbangkan tidak hanya jumlah sel, tetapi juga status aktivasi, diferensiasi, fungsi efektor, dan pembentukan memori imunologis.

4.7.2 Limfosit B dan Produksi Antibodi

Limfosit B merupakan komponen utama imunitas humoral. Setelah mengenali antigen dan menerima sinyal aktivasi yang sesuai, limfosit B dapat berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi.

Antibodi berperan dalam pertahanan terhadap infeksi melalui berbagai mekanisme, antara lain:

- **Netralisasi**, yaitu menghambat interaksi patogen atau toksin dengan sel inang.
- **Opsonisasi**, yang meningkatkan pengenalan dan pengambilan patogen oleh sel fagosit.
- **Aktivasi sistem komplemen**, yang dapat memperkuat eliminasi mikroorganisme.
- **Pembentukan memori imunologis**, melalui pembentukan sel B memori dan respons antibodi yang lebih cepat pada paparan berikutnya.

Dalam evaluasi kandidat terapi, peningkatan jumlah limfosit B atau kadar antibodi tidak secara otomatis menunjukkan keberhasilan terapeutik. Yang lebih penting adalah apakah respons antibodi tersebut memiliki spesifisitas, fungsi, durasi, dan relevansi terhadap pengendalian patogen.

4.7.3 Interaksi antara Limfosit T dan Limfosit B

Respons imun adaptif berlangsung melalui interaksi kompleks antara limfosit T, limfosit B, sel penyaji antigen, dan berbagai mediator imun. Sel T helper dapat memberikan sinyal yang diperlukan untuk aktivasi dan diferensiasi sel B, sedangkan antibodi yang dihasilkan sel

B dapat membantu meningkatkan eliminasi patogen melalui mekanisme humoral.

Secara konseptual, hubungan tersebut dapat digambarkan sebagai:

Antigen → presentasi antigen → aktivasi sel T → bantuan terhadap sel B → diferensiasi sel B → produksi antibodi → eliminasi patogen → pembentukan memori imunologis.

Gangguan pada salah satu tahap tersebut dapat memengaruhi kualitas respons imun secara keseluruhan. Oleh sebab itu, kandidat terapi yang memodulasi respons T atau B perlu dinilai berdasarkan efeknya terhadap jaringan respons imun secara keseluruhan, bukan hanya terhadap satu jenis sel.

4.7.5 Parameter Evaluasi Limfosit T dan B

Parameter yang digunakan untuk mengevaluasi respons limfosit perlu disesuaikan dengan tujuan biologis kandidat terapi. Pengukuran dapat mencakup parameter fenotipik, fungsional, molekuler, dan klinis.

Komponen	Parameter	Tujuan
Limfosit T	Jumlah $CD4^+$ dan $CD8^+$	Menilai perubahan populasi sel
Limfosit T	Aktivasi sel T	Menilai respons terhadap antigen
Limfosit T	Produksi sitokin	Menilai fungsi efektor dan profil inflamasi
Limfosit T	Aktivitas sitotoksik	Menilai kemampuan eliminasi sel target
Limfosit T	Sel T memori	Menilai potensi perlindungan jangka panjang
Limfosit B	Jumlah dan aktivasi sel B	Menilai respons imun humoral

Limfosit B	Sel plasma	Menilai kapasitas produksi antibodi
Limfosit B	Kadar dan spesifisitas antibodi	Menilai respons humoral terhadap antigen
Limfosit B	Sel B memori	Menilai persistensi memori imun
Keduanya	Viabilitas	Menilai toksisitas intervensi
Keduanya	Profil sitokin	Menilai keseimbangan aktivasi dan inflamasi

4.8 Sistem Komplemen

Sistem komplemen merupakan salah satu komponen utama imunitas bawaan yang berperan dalam pengenalan, opsonisasi, dan eliminasi mikroorganisme. Dalam konteks pengembangan terapi berbasis nanopartikel dan material biomimetik, sistem komplemen memiliki posisi yang unik karena dapat berfungsi sebagai mediator pertahanan sekaligus menjadi sumber respons inflamasi yang tidak diinginkan.

Interaksi antara nanopartikel dan sistem komplemen sangat dipengaruhi oleh karakteristik permukaan material, termasuk komposisi kimia, ukuran, bentuk, muatan permukaan (*surface charge*), hidrofilisitas, dan komposisi *protein corona* yang terbentuk setelah material kontak dengan darah atau cairan biologis. Oleh karena itu, evaluasi komplemen perlu ditempatkan dalam kerangka hubungan antara sifat material, paparan sistemik, aktivasi komplemen, fungsi efektor, dan margin keamanan.

4.8.1 Mekanisme Aktivasi Sistem Komplemen

Sistem komplemen terdiri atas jaringan protein plasma dan protein yang berasosiasi dengan membran sel. Aktivasi komplemen dapat berlangsung melalui beberapa jalur utama, yaitu:

- **Jalur klasik**, yang terutama dipicu oleh kompleks antigen–antibodi.
- **Jalur lektin**, yang diaktivasi melalui pengenalan struktur karbohidrat tertentu pada permukaan mikroorganisme.
- **Jalur alternatif**, yang dapat mengalami aktivasi melalui mekanisme pengawasan intrinsik dan permukaan yang tidak mendukung regulasi komplemen.

Ketiga jalur tersebut pada akhirnya berkonvergensi pada pembentukan konvertase yang menghasilkan fragmen aktif komplemen. Aktivasi selanjutnya menghasilkan mediator seperti C3a dan C5a, serta pembentukan kompleks terminal SC5b-9 sebagai indikator aktivasi sistem komplemen.

Dalam terapi berbasis nanopartikel, permukaan material dapat menyediakan lingkungan yang memungkinkan deposisi protein komplemen dan memengaruhi tingkat aktivasi sistem tersebut.

4.8.2 Opsonisasi dan *Protein Corona*

Ketika nanopartikel memasuki lingkungan biologis, permukaannya segera berinteraksi dengan berbagai protein. Protein-protein tersebut membentuk lapisan yang dikenal sebagai *protein corona*. Komposisi corona tidak bersifat statis, tetapi dapat berubah bergantung pada waktu, lingkungan biologis, konsentrasi protein, serta karakteristik permukaan nanopartikel.

Deposisi protein komplemen pada permukaan nanopartikel dapat menyebabkan **opsonisasi**, yaitu pelapisan partikel oleh molekul yang meningkatkan pengenalan dan pengambilan oleh sel fagosit.

Secara konseptual:

nanopartikel → pembentukan protein corona → deposisi protein komplemen → opsonisasi → pengenalan oleh fagosit → uptake.

Dalam konteks tertentu, proses ini dapat menguntungkan karena meningkatkan pengambilan nanopartikel oleh sel target. Namun,

aktivasi komplemen yang berlebihan dapat menghasilkan mediator inflamasi dan menurunkan tolerabilitas terapi.

4.8.3 Pengaruh Muatan dan Komposisi Permukaan

Karakteristik permukaan merupakan salah satu determinan penting dalam interaksi nanopartikel dengan sistem komplemen. Perubahan kecil pada komposisi kimia, densitas gugus fungsional, muatan permukaan, atau lapisan pelindung dapat mengubah pola interaksi dengan protein plasma.

Oleh karena itu, karakterisasi nanopartikel sebaiknya tidak hanya mencakup ukuran dan morfologi, tetapi juga:

- muatan permukaan;
- komposisi kimia permukaan;
- hidrofilisitas;
- distribusi ukuran;
- stabilitas dalam media biologis;
- komposisi *protein corona*;
- dan karakteristik agregasi.

Informasi tersebut diperlukan untuk menghubungkan sifat fisikokimia dengan profil aktivasi komplemen.

4.8.4 Produk Aktivasi Komplemen sebagai Biomarker

Aktivasi komplemen dapat dievaluasi melalui pengukuran produk aktivasi tertentu. Beberapa parameter yang relevan meliputi:

Biomarker	Makna biologis utama	Relevansi evaluasi
C3a	Produk aktivasi C3 dengan aktivitas proinflamasi	Indikator aktivasi awal/menengah
C5a	Mediator inflamasi dan kemotaksis yang poten	Menilai potensi respons inflamasi
SC5b-9	Bentuk kompleks terminal yang terlarut	Indikator aktivasi terminal komplemen
C3b/iC3b	Produk deposisi dan opsonisasi	Menilai interaksi material dengan komplemen

CH50/AH50	Kapasitas aktivitas jalur komplemen	Evaluasi fungsional sistem komplemen

Pengukuran beberapa biomarker secara simultan memberikan gambaran yang lebih komprehensif dibandingkan penggunaan satu parameter saja.

4.8.5 Complement Activation-Related Pseudoallergy

Salah satu aspek keselamatan yang perlu diperhatikan dalam pengembangan nanomedisin adalah *complement activation-related pseudoallergy* (CARPA). Aktivasi komplemen yang cepat dan berlebihan dapat menghasilkan mediator inflamasi yang berkontribusi terhadap reaksi terkait pemberian terapi tertentu.

Risiko tersebut menjadi penting terutama pada material yang diberikan secara sistemik melalui rute intravena. Oleh karena itu, peningkatan C3a, C5a, atau SC5b-9 perlu diinterpretasikan bersama dengan parameter fisiologis dan indikator keamanan lainnya.

Penting untuk membedakan antara aktivasi komplemen yang masih dapat ditoleransi dan aktivasi yang memiliki konsekuensi klinis. Dengan demikian, nilai biomarker harus ditempatkan dalam konteks hubungan *exposure–response* dan batas keamanan.

4.8.6 Model Darah Manusia sebagai Pendekatan Translasi

Penggunaan sistem darah manusia dapat memberikan informasi translasi yang lebih relevan dibandingkan hanya menggunakan sistem protein tunggal atau buffer sederhana. Dalam model tersebut, nanopartikel berinteraksi dengan komplemen dan komponen darah lainnya secara simultan.

Pendekatan eksperimental dapat mencakup:

material → plasma/serum manusia → aktivasi komplemen → produk aktivasi → respons seluler → indikator inflamasi.

Variasi antarindividu juga perlu dipertimbangkan karena respons komplemen dapat dipengaruhi oleh faktor biologis individu. Dengan demikian, penggunaan sampel dari beberapa donor dapat membantu menentukan apakah respons yang diamati bersifat konsisten atau sangat bergantung pada karakteristik donor tertentu.

4.8.7 *Hubungan Exposure–Response*

Nilai klinis pengukuran komplemen tidak hanya ditentukan oleh besarnya biomarker, tetapi juga oleh hubungan antara paparan material dan respons biologis.
Secara konseptual:

dosis/paparan ↑ → konsentrasi material dalam darah ↑ → aktivasi komplemen ↑ → mediator inflamasi ↑ → risiko reaksi terkait terapi ↑.

Namun, hubungan tersebut dapat bersifat nonlinier. Oleh sebab itu, penelitian perlu mengevaluasi beberapa tingkat paparan untuk menentukan:

- dosis tanpa respons bermakna;
- dosis yang mulai menghasilkan aktivasi;
- dosis dengan respons optimal;
- dan dosis yang berpotensi menimbulkan risiko.

Pendekatan ini memungkinkan penentuan *safety margin* dan *therapeutic window* yang lebih rasional.

4.8.8 Integrasi dengan Fungsi Efektor Imun

Aktivasi komplemen tidak selalu merupakan efek yang merugikan. Dalam konteks infeksi, aktivasi komplemen dapat membantu:

- opsonisasi mikroorganisme;
- meningkatkan fagositosis;
- merekrut sel imun;

- memperkuat respons inflamasi lokal;
- dan berkontribusi terhadap eliminasi patogen.

Permasalahan muncul ketika aktivasi tersebut tidak lagi proporsional terhadap kebutuhan pertahanan. Oleh karena itu, penilaian harus mempertimbangkan keseimbangan:

aktivasi komplemen yang mendukung eliminasi patogen vs. **aktivasi komplemen yang menyebabkan inflamasi dan toksisitas.**

BAB V
INTERAKSI PATOGEN DAN SISTEM IMUN PADA INFEKSI RESISTEN

Infeksi resisten adalah hasil ko-evolusi antara patogen dan inang. Patogen mengubah permukaan, menyembunyikan antigen, menetralkan efektor imun, membentuk biofilm, memasuki sel, atau memodifikasi metabolisme untuk bertahan. Respons imun yang terlalu lemah memungkinkan persistensi, sedangkan respons berlebihan dapat menghasilkan kerusakan jaringan. Strategi nano yang baik perlu menyeimbangkan eliminasi patogen dengan preservasi jaringan dan pemulihan homeostasis imun.

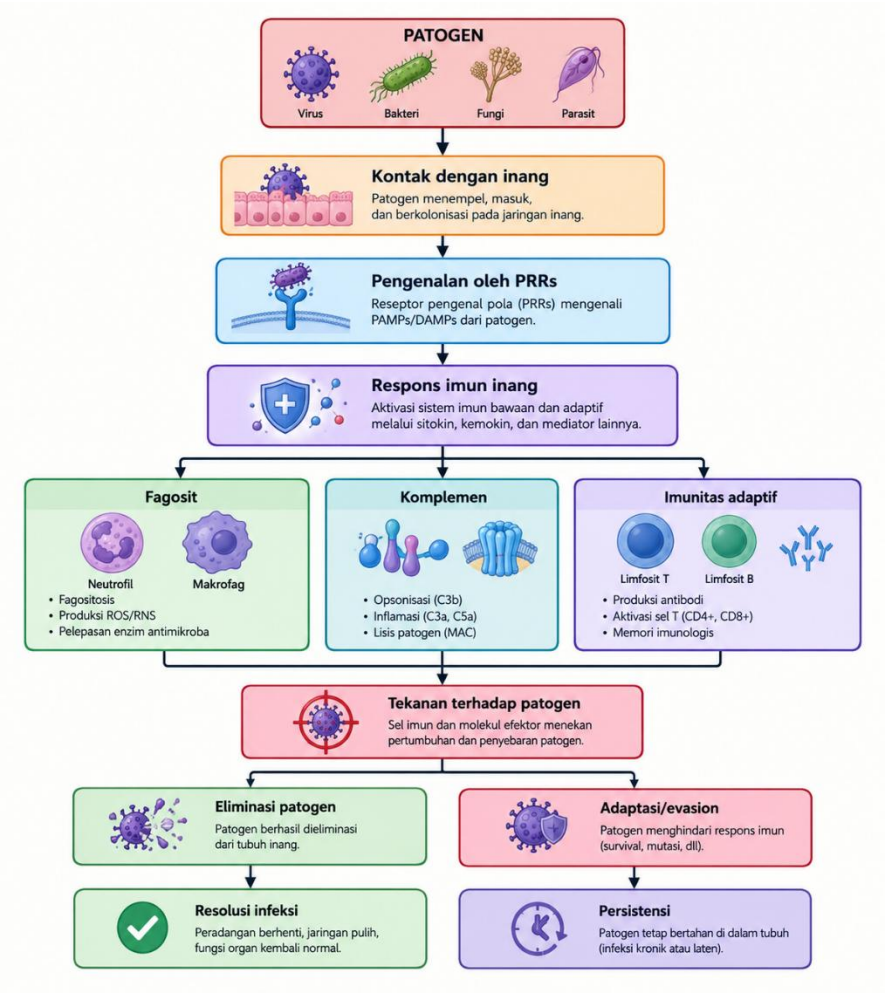
5.1 Konsep Host-Pathogen Interaction

Host–pathogen interaction merupakan hubungan biologis dinamis antara organisme inang dan mikroorganisme patogen yang menentukan terbentuknya, perkembangan, serta resolusi suatu infeksi. Interaksi ini tidak bersifat satu arah, melainkan merupakan proses timbal balik: inang berupaya mengenali dan mengeliminasi patogen, sementara patogen beradaptasi terhadap tekanan yang diberikan oleh sistem pertahanan inang. Oleh karena itu, outcome infeksi merupakan hasil keseimbangan antara virulensi dan kemampuan adaptasi patogen dengan kapasitas pertahanan dan toleransi jaringan inang.

Secara konseptual, interaksi tersebut dimulai ketika patogen mencapai permukaan atau jaringan inang. Keberhasilan kolonisasi dipengaruhi oleh kemampuan mikroorganisme melekat pada sel, memperoleh nutrien, bertahan terhadap kondisi lingkungan, serta melewati berbagai *host barriers*. Apabila patogen berhasil mempertahankan keberadaannya, komponen molekuler mikroorganisme akan dikenali oleh sistem imun melalui *pattern recognition receptors* (PRRs).

Pengenalan ini memicu aktivasi respons imun bawaan yang ditandai oleh produksi sitokin dan kemokin, aktivasi komplemen, serta rekrutmen sel efektor ke lokasi infeksi.

Respons inang selanjutnya memberikan tekanan biologis terhadap patogen. Neutrofil dan makrofag dapat melakukan fagositosis, sedangkan sistem komplemen membantu opsonisasi dan eliminasi mikroorganisme. Sel dendritik berperan dalam menghubungkan imunitas bawaan dengan respons adaptif melalui presentasi antigen kepada limfosit T. Pada fase berikutnya, limfosit T dan B memberikan respons yang lebih spesifik terhadap antigen patogen. Dengan demikian, eliminasi mikroorganisme merupakan hasil koordinasi berbagai komponen sistem imun, bukan aktivitas satu mekanisme tunggal.



Gambar 5.1 Interaksi antara patogen dan sistem imun merupakan proses timbal balik. Pengenalan patogen mengaktifkan respons imun yang memberikan tekanan terhadap mikroorganisme. Outcome akhir bergantung pada keseimbangan antara kemampuan eliminasi inang dan kemampuan patogen untuk bertahan serta beradaptasi.

Di sisi lain, patogen memiliki berbagai mekanisme untuk mempertahankan kelangsungan hidupnya di dalam lingkungan inang. Mekanisme tersebut dapat berupa perubahan struktur permukaan,

penghambatan fagositosis, modifikasi respons inflamasi, resistensi terhadap mekanisme antimikroba seluler, maupun perubahan keadaan fisiologis. Interaksi tersebut menciptakan suatu proses adaptasi yang berlangsung terus-menerus antara tekanan dari inang dan respons patogen.

Hasil akhir interaksi dapat berupa eliminasi patogen, infeksi persisten, atau kerusakan jaringan akibat respons imun yang tidak terkontrol. Apabila mekanisme pertahanan inang lebih efektif dibandingkan kemampuan patogen untuk bertahan, infeksi cenderung mengalami resolusi. Sebaliknya, apabila patogen mampu menghindari eliminasi atau mempertahankan diri dalam lingkungan jaringan, infeksi dapat menetap dan berkembang menjadi kondisi kronis atau berulang.

Aspek penting lainnya adalah bahwa *host–pathogen interaction* sangat dipengaruhi oleh lingkungan tempat interaksi berlangsung. Kondisi jaringan, ketersediaan nutrien, oksigen, pH, mikrobiota, matriks ekstraseluler, serta kondisi imunologis inang dapat mengubah perilaku patogen dan efektivitas respons imun. Oleh sebab itu, interaksi antara patogen dan inang tidak dapat dipisahkan dari konteks biologis jaringan yang terinfeksi.

5.2 Pengenalan Patogen oleh Sistem Imun

Pengenalan patogen merupakan tahap awal yang menentukan terbentuknya respons imun terhadap infeksi. Sistem imun tidak mengenali mikroorganisme berdasarkan identitas spesiesnya secara langsung, tetapi melalui struktur molekuler yang dianggap sebagai tanda keberadaan agen asing atau kerusakan jaringan. Proses ini terutama berlangsung melalui interaksi antara *pattern recognition receptors (PRRs)* pada sel inang dengan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) yang terdapat pada mikroorganisme. Selain PAMPs, jaringan yang mengalami kerusakan akibat infeksi juga

melepaskan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang memperkuat aktivasi respons imun.

Pengenalan tersebut memungkinkan sistem imun mendeteksi keberadaan patogen sebelum respons imun adaptif berkembang secara optimal. Dengan demikian, mekanisme pengenalan merupakan penghubung antara keberadaan mikroorganisme dan aktivasi sistem pertahanan inang.

5.2.1 PAMPs sebagai Sinyal Keberadaan Patogen

PAMPs merupakan struktur molekuler yang relatif konservatif dan terdapat pada kelompok mikroorganisme tertentu. Komponen seperti lipopolisakarida pada bakteri Gram-negatif, peptidoglikan dan lipoprotein pada bakteri, serta asam nukleat mikroba merupakan contoh struktur yang dapat dikenali oleh sistem imun.

Keuntungan biologis dari pengenalan PAMPs adalah sistem imun tidak perlu mengenali setiap spesies mikroorganisme secara individual. Sebaliknya, sistem imun mendeteksi pola molekuler yang mencerminkan karakteristik biologis kelompok patogen tertentu.

Pengenalan PAMPs kemudian mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler yang mengatur ekspresi gen inflamasi, produksi sitokin dan kemokin, serta berbagai mekanisme efektor antimikroba.

5.2.2 PRRs sebagai Sensor Molekuler

PRRs merupakan kelompok reseptor yang berfungsi sebagai sensor terhadap keberadaan mikroorganisme dan kerusakan jaringan. Reseptor tersebut ditemukan pada berbagai jenis sel, termasuk makrofag, sel dendritik, neutrofil, dan sel epitel.

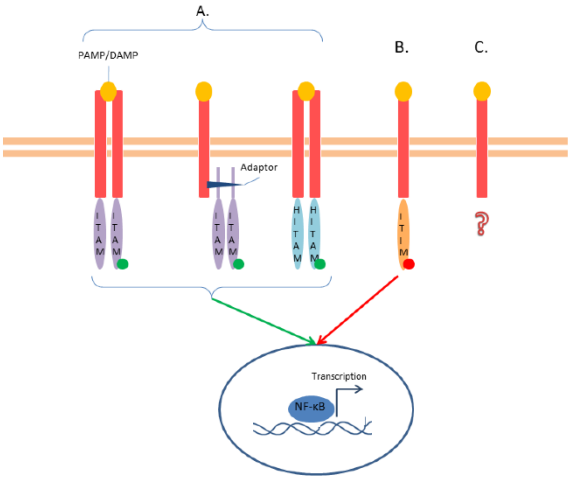
Secara umum, PRRs dapat ditemukan pada:

- permukaan sel;
- membran endosomal;
- sitoplasma;

- dan beberapa kompartemen intraseluler lainnya.

Salah satu jalur utama adalah jalur NF-κB. Dalam keadaan tidak teraktivasi, NF-κB berada dalam sitoplasma dalam bentuk kompleks dengan protein inhibitor, terutama IκB. Aktivasi PRRs memicu kaskade pensinyalan yang mengaktifkan kompleks IκB kinase (IKK), sehingga IκB mengalami fosforilasi dan degradasi. NF-κB kemudian dilepaskan dan dapat berpindah ke nukleus untuk mengatur ekspresi berbagai gen yang berhubungan dengan inflamasi dan pertahanan imun.

Proses tersebut menjadikan NF-κB sebagai salah satu penghubung utama antara deteksi patogen pada tingkat reseptor dan perubahan fungsi sel pada tingkat transkripsi gen.



Gambar 5.2 Aktivasi NF-κB melalui *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) dalam respons imun bawaan.

Gambar 5.2. Pengenalan PAMP/DAMP oleh *pattern recognition receptors* (PRRs) dan aktivasi faktor transkripsi NF-κB pada imunitas bawaan. PRRs mengenali PAMP yang berasal dari mikroorganisme atau DAMP yang dilepaskan akibat kerusakan sel dan jaringan. Pengenalan tersebut mengaktifkan protein adaptor dan

kaskade pensinyalan intraseluler yang melibatkan berbagai protein kinase hingga menyebabkan aktivasi kompleks IKK. Aktivasi IKK memicu fosforilasi dan degradasi IκB, sehingga NF-κB dilepaskan dari kompleks inhibisinya dan berpindah ke nukleus. Di dalam nukleus, NF-κB menginduksi transkripsi berbagai gen yang mengatur produksi sitokin, kemokin, molekul adhesi, dan mediator lain yang diperlukan untuk respons inflamasi serta pertahanan terhadap mikroorganisme.

Aktivasi jalur ini menunjukkan bahwa pengenalan patogen merupakan proses yang terintegrasi dari tingkat molekuler hingga tingkat seluler. Sinyal yang bermula dari interaksi PAMP/DAMP dengan PRRs akhirnya menghasilkan perubahan ekspresi gen yang menentukan karakter dan intensitas respons imun.

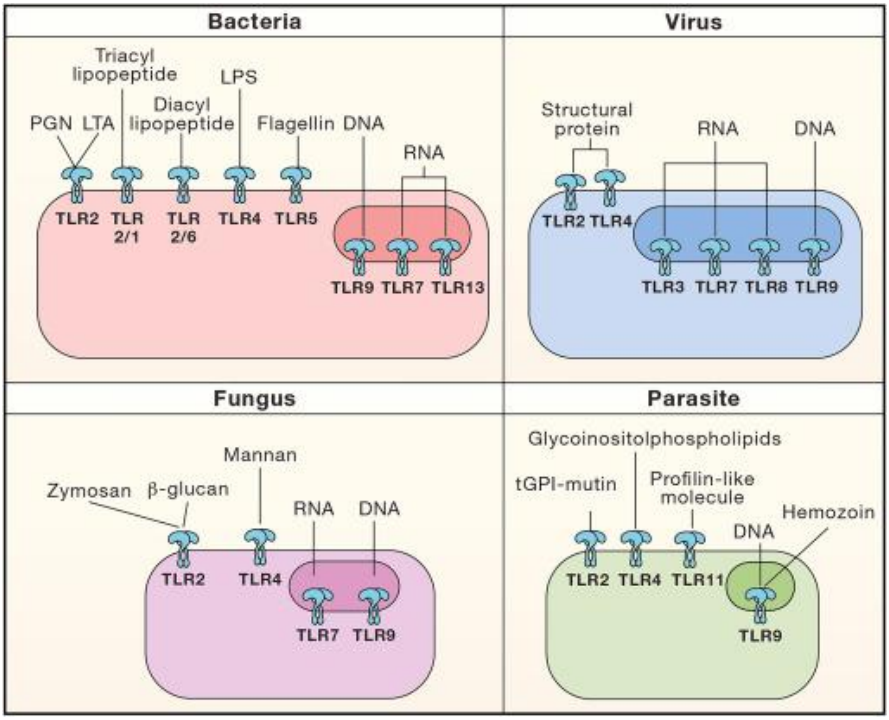
5.2.3 Toll-Like Receptors

Salah satu kelompok PRRs yang paling banyak dipelajari adalah **Toll-like receptors (TLRs)**. TLRs mengenali berbagai komponen mikroorganisme dan mengaktifkan jalur pensinyalan yang berakhir pada aktivasi faktor transkripsi seperti NF-κB dan interferon regulatory factors.

Aktivasi tersebut dapat meningkatkan produksi mediator seperti:

- TNF;
- IL-1;
- IL-6;
- kemokin;
- interferon;
- dan berbagai molekul efektor lainnya.

Respons ini berfungsi mengoordinasikan rekrutmen sel imun dan menciptakan kondisi yang tidak menguntungkan bagi pertumbuhan patogen.



Gambar 5.3 Pengenalan komponen mikroorganisme oleh Toll-like receptors (TLRs) (Akira et al., 2001)

Toll-like receptors (TLRs) mengenali berbagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) yang berasal dari bakteri, virus, jamur, dan parasit. TLR yang terdapat pada permukaan sel terutama mengenali komponen struktural mikroorganisme, sedangkan TLR pada kompartemen endosomal mengenali asam nukleat mikroba. Aktivasi TLR selanjutnya memicu jalur pensinyalan intraseluler melalui adaptor seperti MyD88 dan TRIF, yang mengaktivasi faktor transkripsi NF-κB dan *interferon regulatory factors* (IRFs). Proses ini menghasilkan ekspresi sitokin proinflamasi dan interferon tipe I sebagai bagian dari respons imun bawaan.

Namun, aktivasi TLR yang berlebihan juga dapat menyebabkan inflamasi sistemik dan kerusakan jaringan. Oleh karena itu, pengenalan

patogen harus dipahami sebagai proses yang membutuhkan keseimbangan antara sensitivitas terhadap patogen dan pengendalian inflamasi.

5.2.4 Sensor Intraseluler dan Deteksi Patogen

Tidak semua patogen atau komponen mikroba berada di permukaan sel. Beberapa mikroorganisme dapat memasuki sel atau melepaskan molekulnya ke dalam sitoplasma. Kondisi tersebut memerlukan sistem sensor intraseluler.

Reseptor seperti NOD-like receptors (NLRs) dan berbagai sensor asam nukleat berperan dalam mendeteksi komponen mikroba di dalam sel. Aktivasi sensor tertentu dapat memicu inflammasom, suatu kompleks molekuler yang berperan dalam pemrosesan sitokin inflamasi tertentu dan respons terhadap infeksi. Dengan demikian, sistem pengenalan patogen memiliki organisasi yang berlapis:

patogen ekstraseluler → sensor permukaan/endosomal
komponen mikroba internal → sensor sitoplasmik

Sistem tersebut memungkinkan respons imun tetap berlangsung ketika patogen berhasil melewati pertahanan permukaan sel.

5.2.5 DAMPs dan Hubungannya dengan Kerusakan Jaringan

Pengenalan 159athogen tidak dapat dipisahkan dari pengenalan kerusakan jaringan. Infeksi dapat menyebabkan kematian sel, perubahan matriks ekstraseluler, dan pelepasan molekul intraseluler ke lingkungan jaringan.

Molekul tersebut berfungsi sebagai DAMPs dan dapat mengaktifkan jalur inflamasi yang sama atau beririsan dengan jalur yang diaktifkan oleh PAMPs.

Akibatnya, respons imun terhadap infeksi merupakan kombinasi antara:

sinyal keberadaan patogen + sinyal kerusakan jaringan.

Konsep ini menjelaskan mengapa tingkat inflamasi tidak selalu berbanding lurus dengan jumlah mikroorganisme. Kerusakan jaringan yang luas dapat mempertahankan inflamasi meskipun beban patogen mulai menurun.

5.2.6 Pengenalan Patogen dan Aktivasi Respons Efektor

Pengenalan molekuler tidak memiliki tujuan biologis apabila tidak diterjemahkan menjadi respons efektor. Aktivasi PRRs memicu perubahan fungsi sel yang dapat mencakup peningkatan fagositosis, produksi mediator inflamasi, ekspresi molekul ko-stimulator, dan pelepasan molekul antimikroba.

Pada makrofag dan sel dendritik, pengenalan patogen juga berperan dalam menentukan arah respons imun berikutnya. Sel dendritik yang teraktivasi dapat mengalami pematangan dan bermigrasi menuju jaringan limfoid untuk mempresentasikan antigen kepada limfosit T. Dengan demikian, pengenalan patogen merupakan titik awal rangkaian komunikasi imun, bukan sekadar mekanisme deteksi.

5.2.7 Spesifisitas dan Intensitas Pengenalan

Efektivitas 160athog pengenalan tidak hanya ditentukan oleh kemampuan mendeteksi 160athogen, tetapi juga oleh kualitas sinyal yang dihasilkan. Sinyal yang terlalu lemah dapat menyebabkan respons tidak memadai, sedangkan aktivasi yang terlalu kuat dapat menyebabkan inflamasi berlebihan.

Hubungan tersebut dapat digambarkan sebagai:

intensitas sinyal patogen → aktivasi sensor → amplitudo respons imun → eliminasi patogen atau imunopatologi.

Oleh karena itu, sistem imun harus mencapai titik keseimbangan antara *pathogen clearance* dan *tissue injury*.

Dalam konteks klinis, keseimbangan ini menjadi penting karena keberhasilan terapi tidak hanya ditunjukkan oleh penurunan jumlah mikroorganisme, tetapi juga oleh kemampuan mempertahankan fungsi dan integritas jaringan.

5.2.8 Pengenalan Patogen pada Infeksi Resisten

Pada infeksi yang disebabkan oleh patogen resisten, mekanisme pengenalan oleh sistem imun pada dasarnya tetap menjadi garis pertahanan awal. Namun, eliminasi patogen dapat menjadi lebih sulit apabila mikroorganisme mampu bertahan terhadap mekanisme efektor setelah dikenali.

Resistensi antimikroba dengan demikian tidak selalu berarti bahwa sistem imun gagal mengenali patogen. Masalahnya dapat terjadi pada tahap berikutnya, yaitu kegagalan mengubah pengenalan menjadi eliminasi yang efektif.

Kerangka ini penting untuk membedakan dua proses:

- **recognition failure** → patogen tidak dikenali atau sinyal imun tidak memadai;
- **clearance failure** → patogen dikenali, tetapi tidak berhasil dieliminasi.

Perbedaan tersebut memiliki implikasi penting terhadap strategi terapi.

5.3 Inflamasi dan Produksi Sitokin

Inflamasi merupakan respons biologis terkoordinasi yang muncul ketika jaringan mengalami infeksi, cedera, atau gangguan terhadap homeostasis. Dalam konteks infeksi, inflamasi berfungsi menciptakan lingkungan yang memungkinkan sistem imun mengenali, membatasi, dan mengeliminasi patogen. Proses ini melibatkan perubahan vaskular,

rekrutmen leukosit, aktivasi sel efektor, serta pelepasan berbagai mediator, terutama sitokin dan kemokin.

Inflamasi tidak dapat dipandang semata-mata sebagai respons yang merugikan. Pada tingkat yang tepat, inflamasi merupakan mekanisme protektif yang diperlukan untuk mengendalikan infeksi. Sebaliknya, inflamasi yang terlalu kuat atau berlangsung terlalu lama dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan gangguan fungsi organ. Oleh karena itu, outcome infeksi ditentukan oleh kemampuan sistem imun mempertahankan keseimbangan antara eliminasi patogen dan pembatasan cedera jaringan.

5.3.1 Sitokin sebagai Mediator Komunikasi Imun

Sitokin merupakan protein atau glikoprotein pensinyalan yang memungkinkan komunikasi antara sel imun, sel jaringan, dan berbagai komponen sistem pertahanan. Sitokin diproduksi sebagai respons terhadap rangsangan tertentu dan bekerja melalui reseptor spesifik pada sel target.

Berbeda dengan hormon yang umumnya bekerja secara sistemik dalam konsentrasi tertentu, sitokin sering bekerja secara lokal melalui mekanisme autokrin, parakrin, maupun dalam kondisi tertentu endokrin. Efek biologisnya sangat bergantung pada jenis sitokin, konsentrasi, durasi paparan, jenis sel target, dan lingkungan jaringan.

Karena itu, satu sitokin tidak selalu menghasilkan konsekuensi biologis yang sama pada seluruh kondisi. Fungsi sitokin harus dipahami dalam konteks waktu, lokasi, dan jaringan tempat sitokin tersebut bekerja.

5.3.2 Sitokin Proinflamasi

Beberapa sitokin berperan penting dalam inisiasi dan amplifikasi inflamasi. TNF, IL-1, dan IL-6 merupakan mediator utama yang banyak terlibat dalam respons terhadap infeksi bakteri.

TNF dapat meningkatkan aktivasi endotel, permeabilitas vaskular, dan ekspresi molekul adhesi sehingga membantu rekrutmen

leukosit menuju lokasi infeksi. IL-1 memiliki peran penting dalam induksi inflamasi lokal dan respons sistemik, termasuk regulasi suhu tubuh. Sementara itu, IL-6 berperan dalam komunikasi antara inflamasi akut dan respons sistemik, termasuk stimulasi respons fase akut di hati.

Ketiga mediator tersebut dapat bekerja secara sinergis. Peningkatan produksi yang terkontrol mendukung eliminasi patogen, tetapi produksi yang berlebihan dapat berkontribusi terhadap kerusakan jaringan dan disfungsi organ.

5.3.3 Interferon dan Respons terhadap Infeksi

Interferon merupakan kelompok sitokin dengan fungsi penting dalam pertahanan terhadap infeksi, terutama infeksi virus. Interferon tipe I, terutama IFN-α dan IFN-β, dapat menginduksi ekspresi berbagai gen yang membatasi replikasi virus dan meningkatkan kesiapan antiviral sel.

Selain fungsi antivirus, interferon juga memengaruhi aktivitas sel imun, termasuk sel NK dan sel dendritik. Interaksi antara interferon dengan sistem imun bawaan dan adaptif menunjukkan bahwa sitokin tidak bekerja dalam jalur yang terisolasi, tetapi merupakan bagian dari jaringan komunikasi yang saling terhubung.

Dalam konteks infeksi, efek interferon juga bergantung pada waktu dan lokasi produksinya. Aktivasi yang tepat dapat bersifat protektif, sedangkan disregulasi respons interferon pada kondisi tertentu dapat berkontribusi terhadap inflamasi patologis.

5.3.4 IL-10 dan Regulasi Inflamasi

Respons inflamasi memerlukan mekanisme pengendalian untuk mencegah kerusakan jaringan yang berlebihan. Salah satu mediator penting dalam regulasi tersebut adalah IL-10, yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan dapat membatasi produksi berbagai mediator proinflamasi

serta mengurangi aktivasi sel imun tertentu.

Kehadiran IL-10 memperlihatkan bahwa sistem imun tidak hanya memiliki mekanisme untuk meningkatkan inflamasi, tetapi juga memiliki mekanisme aktif untuk mengakhirinya.

Namun, peningkatan aktivitas antiinflamasi tidak selalu menguntungkan. Apabila respons inflamasi ditekan sebelum patogen berhasil dikendalikan, kapasitas *pathogen clearance* dapat menurun.

5.3.5 Dinamika Temporal Inflamasi

Inflamasi merupakan proses yang berubah seiring waktu. Pada fase awal infeksi, produksi mediator proinflamasi diperlukan untuk mengaktifkan sistem pertahanan dan merekrut sel efektor. Setelah patogen berhasil dikendalikan, respons tersebut perlu mengalami resolusi agar jaringan dapat kembali menuju kondisi homeostasis.

Secara konseptual, perjalanan tersebut dapat digambarkan sebagai:

pengenalan patogen → inisiasi inflamasi → amplifikasi respons → eliminasi patogen → resolusi inflamasi → pemulihan jaringan.

Gangguan pada salah satu tahapan dapat mengubah outcome infeksi. Inflamasi yang terlalu lemah pada fase awal dapat menyebabkan kontrol patogen tidak optimal, sedangkan kegagalan resolusi dapat menyebabkan inflamasi berkepanjangan dan kerusakan jaringan.

5.3.6 Inflamasi pada Infeksi Persisten dan Resisten

Pada infeksi persisten, stimulasi terhadap sistem imun dapat berlangsung dalam waktu yang panjang. Keberadaan patogen atau komponen mikroba yang terus-menerus dapat mempertahankan aktivasi sel imun dan produksi mediator inflamasi.

Keadaan tersebut dapat menghasilkan siklus:

persistensi patogen → stimulasi imun berulang → inflamasi kronis → kerusakan jaringan → perubahan lingkungan jaringan

→ peningkatan peluang persistensi.

Dalam kondisi demikian, inflamasi tidak lagi semata-mata memberikan keuntungan bagi inang. Respons imun yang berkepanjangan dapat menciptakan lingkungan jaringan yang mengalami kerusakan dan gangguan fungsi, sementara patogen tetap bertahan.

Hal tersebut menunjukkan bahwa **besarnya inflamasi tidak dapat digunakan sebagai indikator tunggal keberhasilan respons imun**.

5.3.7 *Cytokine Storm* dan Inflamasi Berlebihan

Aktivasi sitokin yang sangat kuat dan tidak terkontrol dapat menghasilkan keadaan inflamasi sistemik yang berat. Peningkatan mediator seperti TNF, IL-1, dan IL-6 dapat menyebabkan perubahan vaskular, gangguan perfusi, aktivasi koagulasi, serta cedera organ.

Fenomena ini menunjukkan adanya batas antara inflamasi protektif dan inflamasi patologis.

Secara sederhana:

inflamasi terkontrol → mendukung pathogen clearance

inflamasi berlebihan → meningkatkan tissue injury dan disfungsi organ.

Karena itu, tujuan modulasi imun bukan sekadar menurunkan kadar sitokin, melainkan mengembalikan respons menuju tingkat yang memungkinkan eliminasi patogen tanpa menyebabkan kerusakan jaringan yang tidak proporsional.

5.4 Immune Evasion oleh Mikroorganisme

Sistem imun inang memiliki kemampuan yang sangat efektif untuk mengenali dan mengeliminasi mikroorganisme. Namun, patogen tidak berada dalam keadaan pasif ketika menghadapi tekanan imun. Selama evolusi, mikroorganisme telah mengembangkan berbagai mekanisme yang memungkinkan mereka menghindari pengenalan, menghambat fungsi efektor,

mengubah lingkungan imun, atau mempertahankan diri pada lokasi yang sulit dijangkau oleh sistem pertahanan inang. Kemampuan tersebut dikenal sebagai ***immune evasion*** atau penghindaran sistem imun.

Immune evasion tidak selalu berarti bahwa patogen sepenuhnya menghindari sistem imun. Dalam banyak kasus, mikroorganisme justru memodifikasi atau mengurangi efektivitas respons imun sehingga respons tersebut tidak cukup kuat untuk mengeliminasi patogen. Dengan demikian, hubungan antara patogen dan inang dapat mencapai suatu keadaan dinamis ketika mikroorganisme tetap bertahan sementara respons imun tetap berlangsung.

Secara konseptual, mekanisme *immune evasion* dapat dikelompokkan menjadi:

menghindari pengenalan → menghambat efektor imun → mengubah respons imun → mempertahankan niche → membentuk persistensi.

5.4.1 Penghindaran terhadap Pengenalan Imun

Tahap pertama yang dapat ditargetkan oleh patogen adalah pengenalan oleh sistem imun. Beberapa mikroorganisme dapat mengubah struktur permukaan atau menyamarkan komponen yang seharusnya dikenali oleh PRRs maupun antibodi.

Kapsul polisakarida merupakan salah satu contoh mekanisme yang dapat mengurangi efektivitas pengenalan dan fagositosis. Lapisan tersebut dapat menghambat interaksi langsung antara permukaan mikroorganisme dengan sel fagosit atau memengaruhi deposisi komponen opsonisasi.

Perubahan antigen permukaan juga dapat mengurangi kemampuan antibodi yang telah terbentuk sebelumnya untuk mengenali mikroorganisme. Mekanisme ini sangat penting pada patogen yang mengalami variasi antigen secara berkelanjutan.

5.4.2 Gangguan terhadap Fagositosis

Fagositosis merupakan salah satu mekanisme utama imunitas bawaan. Neutrofil dan makrofag menangkap mikroorganisme kemudian memasukkannya ke dalam fagosom untuk diproses melalui berbagai mekanisme penghancuran.

Namun, beberapa patogen mampu mengganggu tahapan tersebut. Gangguan dapat terjadi pada proses perlekatan, internalisasi, pembentukan fagolisosom, maupun mekanisme pembunuhan intraseluler.

Dengan mempertahankan diri di dalam sel fagosit atau menghambat pematangan kompartemen fagositik, mikroorganisme dapat menggunakan sel imun yang seharusnya berfungsi sebagai efektor sebagai niche untuk mempertahankan kelangsungan hidupnya.

5.4.3 Manipulasi Sistem Komplemen

Komplemen merupakan komponen penting pertahanan bawaan yang berfungsi dalam opsonisasi, rekrutmen sel imun, dan pada kondisi tertentu menyebabkan kerusakan membran mikroorganisme.

Beberapa patogen menghasilkan molekul yang dapat mengganggu aktivasi atau deposisi komponen komplemen pada permukaannya. Strategi tersebut dapat mengurangi pengenalan oleh fagosit dan meningkatkan kemampuan mikroorganisme bertahan di dalam tubuh.

Kemampuan menghindari komplemen menjadi sangat penting terutama bagi mikroorganisme yang berada di lingkungan ekstraseluler dan bergantung pada keberhasilan menghindari mekanisme pertahanan dalam darah atau jaringan.

5.4.4 Modulasi Produksi Sitokin

Patogen juga dapat memengaruhi jaringan komunikasi antar sel imun melalui modulasi sitokin. Perubahan tersebut dapat menghasilkan respons yang kurang efektif terhadap mikroorganisme atau menggeser keseimbangan inflamasi.

Secara sederhana, patogen dapat memperoleh keuntungan apabila respons imun:

terlalu lemah → patogen tidak dieliminasi

atau

tidak terkoordinasi → inflamasi terjadi tetapi clearance tidak optimal.

Pada beberapa kondisi, mikroorganisme bahkan dapat memanfaatkan inflamasi untuk mengubah lingkungan jaringan sehingga lebih mendukung keberlangsungan hidupnya.

Fakta Menarik

Beberapa patogen tidak hanya "bersembunyi" dari sistem imun, tetapi dapat memanfaatkan sel imun sebagai tempat bertahan hidup. Makrofag, misalnya, secara normal berfungsi sebagai sel fagosit yang menghancurkan mikroorganisme. Namun, beberapa mikroorganisme mampu bertahan di dalam lingkungan intraseluler dan menggunakan sel tersebut sebagai *intracellular niche*. Fenomena ini mengubah paradigma sederhana bahwa "masuk ke dalam makrofag berarti patogen akan dihancurkan".

5.5 Persistensi Mikroorganisme dalam Tubuh

Persistensi mikroorganisme merupakan kemampuan suatu patogen untuk mempertahankan keberadaannya di dalam tubuh inang dalam jangka waktu yang panjang meskipun menghadapi tekanan sistem imun dan terapi antimikroba. Kondisi ini tidak selalu berarti bahwa mikroorganisme berada dalam keadaan sepenuhnya dorman. Sebagian populasi dapat tetap melakukan metabolisme dan bereplikasi, sementara sebagian lainnya berada dalam kondisi pertumbuhan yang sangat lambat atau mengalami perubahan fisiologis yang meningkatkan kemampuan bertahan hidup. Oleh karena itu, persistensi merupakan keadaan dinamis yang terbentuk dari interaksi antara karakteristik mikroorganisme, lingkungan jaringan, respons imun, dan tekanan antimikroba.

Kemampuan bertahan tersebut sangat dipengaruhi oleh niche biologis tempat mikroorganisme berada. Jaringan tubuh memiliki kondisi yang sangat heterogen dalam hal ketersediaan oksigen, nutrien, pH, vaskularisasi, tekanan imun, serta penetrasi obat. Mikroorganisme yang berada pada lingkungan dengan akses imun atau distribusi antimikroba yang terbatas dapat memperoleh keuntungan untuk mempertahankan diri. Situasi ini dapat ditemukan pada jaringan yang mengalami kerusakan, lingkungan biofilm, maupun kompartemen intraseluler. Dengan demikian, persistensi tidak hanya ditentukan oleh sifat intrinsik patogen, tetapi juga oleh kemampuan patogen beradaptasi terhadap lingkungan mikro tempatnya berada.

5.5.1 Persistensi, Adaptasi, dan Heterogenitas Mikroba

Populasi mikroorganisme dalam tubuh tidak bersifat homogen. Perbedaan kondisi lingkungan menyebabkan munculnya subpopulasi dengan aktivitas metabolik dan tingkat pertumbuhan yang berbeda. Sebagian sel dapat tumbuh secara aktif, sedangkan sel lainnya mengalami perlambatan metabolisme. Perbedaan fisiologis ini memiliki konsekuensi penting terhadap efektivitas terapi karena sejumlah antimikroba bekerja lebih efektif pada mikroorganisme yang sedang aktif tumbuh.

Konsep ini berkaitan dengan keberadaan ***persister cells***, yaitu subpopulasi mikroorganisme yang mampu bertahan terhadap paparan antimikroba melalui keadaan fisiologis tertentu, tanpa harus memiliki perubahan genetik yang menyebabkan resistensi. Setelah tekanan antimikroba berkurang, sebagian sel tersebut dapat kembali ke keadaan pertumbuhan aktif. Fenomena ini perlu dibedakan dari resistensi antimikroba. Resistensi berkaitan dengan kemampuan mikroorganisme untuk tetap tumbuh pada

konsentrasi obat yang sebelumnya efektif, sedangkan persistensi lebih berkaitan dengan kemampuan subpopulasi untuk bertahan secara fenotipik selama tekanan berlangsung.

5.5.2 Persistensi dalam Biofilm dan Sel Inang

Biofilm merupakan salah satu lingkungan yang sangat mendukung persistensi. Dalam biofilm, mikroorganisme tidak hidup sebagai sel yang terisolasi, tetapi sebagai komunitas yang terorganisasi dan dikelilingi matriks ekstraseluler. Struktur tersebut menciptakan mikro lingkungan dengan gradien oksigen, nutrien, pH, dan aktivitas metabolik. Akibatnya, mikroorganisme yang berada pada bagian berbeda dari biofilm dapat menunjukkan karakter fisiologis yang berbeda.

Matriks biofilm juga dapat mengurangi penetrasi berbagai molekul dan memengaruhi interaksi antara mikroorganisme dengan sel imun. Kondisi tersebut memungkinkan sebagian populasi bertahan lebih lama dibandingkan mikroorganisme yang hidup secara bebas. Persistensi dalam biofilm dengan demikian merupakan hasil interaksi antara perlindungan fisik, perubahan metabolisme, komunikasi antarsel, dan adaptasi terhadap tekanan lingkungan.

Persistensi juga dapat terjadi melalui keberadaan mikroorganisme di dalam sel inang. Beberapa patogen mampu bertahan di dalam fagosit dengan memodifikasi lingkungan intraseluler atau menghindari mekanisme penghancuran. Keadaan tersebut menciptakan suatu paradoks biologis: sel yang seharusnya berfungsi mengeliminasi patogen justru dapat menjadi tempat perlindungan bagi mikroorganisme. Persistensi intraseluler juga memiliki implikasi farmakologis karena

konsentrasi antimikroba yang mencapai kompartemen intraseluler belum tentu sama dengan konsentrasi di ruang ekstraseluler.

5.5.3 Persistensi dan Sistem Imun

Persistensi menunjukkan bahwa pengenalan oleh sistem imun tidak selalu berakhir dengan eradikasi. Sistem imun dapat menekan jumlah mikroorganisme hingga tingkat yang relatif rendah, tetapi sebagian patogen tetap bertahan karena mampu menghindari mekanisme efektor, menempati lokasi yang sulit dijangkau, atau beradaptasi terhadap tekanan imun.

Keadaan tersebut dapat menghasilkan keseimbangan dinamis antara patogen dan inang. Sistem imun tetap aktif, tetapi mikroorganisme tidak sepenuhnya dieliminasi. Apabila kondisi ini berlangsung lama, stimulasi imun yang berkelanjutan dapat menyebabkan inflamasi kronis dan kerusakan jaringan. Dengan demikian, persistensi dapat menghasilkan suatu lingkaran biologis

patogen bertahan → stimulasi imun berulang → inflamasi berkepanjangan → perubahan lingkungan jaringan → adaptasi patogen → persistensi.

Paradoksnya, respons imun yang terus berlangsung tidak selalu meningkatkan keberhasilan eliminasi. Pada infeksi kronis, inflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan tanpa memberikan peningkatan *pathogen clearance* yang sebanding.

BAB VI
NANOTEKNOLOGI DAN NANOMEDISIN

Perkembangan resistensi antimikroba (*antimicrobial resistance*/AMR) telah mendorong pencarian pendekatan terapeutik yang tidak hanya bergantung pada mekanisme kerja antibiotik konvensional. Bakteri resisten dapat mengurangi penetrasi obat, meningkatkan aktivitas *efflux pump*, memodifikasi target obat, menghasilkan enzim yang menginaktivasi antimikroba, serta membentuk biofilm yang memberikan perlindungan tambahan terhadap lingkungan dan terapi. Kondisi tersebut menyebabkan pengembangan strategi antimikroba baru menjadi semakin penting.

Salah satu pendekatan yang berkembang adalah **nanoteknologi**, khususnya penggunaan nanomaterial sebagai agen antimikroba maupun sebagai sistem penghantaran obat. Keunggulan nanomaterial tidak semata-mata disebabkan oleh ukurannya yang kecil, tetapi juga oleh perubahan sifat fisikokimia yang muncul pada skala nano. Ukuran, bentuk, luas permukaan, muatan permukaan, komposisi, struktur, dan kemampuan modifikasi permukaan dapat menentukan bagaimana suatu nanomaterial berinteraksi dengan mikroorganisme, sel inang, jaringan, serta molekul terapeutik.

Nanoteknologi memanfaatkan sifat material yang berubah ketika ukuran dan arsitekturnya berada pada skala nanometer. Pada skala ini, rasio luas permukaan terhadap volume meningkat, energi permukaan berubah, sifat optik dan katalitik dapat muncul, serta interaksi dengan membran dan biomolekul menjadi sangat berbeda dibanding material bulk. Dalam nanomedisin, parameter seperti ukuran hidrodinamik, bentuk, muatan, komposisi, kekakuan, porositas, dan kimia permukaan harus dipandang sebagai bagian dari mekanisme farmakologis.

6.1 Pengertian dan Ruang Lingkup Nanoteknologi

6.1.1. Pengertian Nanoteknologi

Nanoteknologi merupakan bidang ilmu dan rekayasa yang mempelajari pemahaman, manipulasi, dan pengendalian materi pada skala nanometer untuk menghasilkan sifat dan fungsi tertentu. Secara umum, rentang sekitar 1–100 nm sering digunakan sebagai batas kerja untuk skala nano. Namun, batas tersebut tidak bersifat mutlak untuk semua aplikasi karena material dengan dimensi lebih besar dapat menunjukkan fenomena yang bergantung pada ukuran dan tetap relevan secara ilmiah maupun regulatori. FDA, misalnya, menggunakan pertimbangan 1–100 nm sebagai rentang nanoscale utama, tetapi juga mempertimbangkan material hingga sekitar 1.000 nm apabila sifat yang dihasilkan bergantung pada dimensi tersebut.

Pada skala makroskopik, suatu bahan umumnya memperlihatkan sifat yang relatif stabil terhadap perubahan ukuran. Ketika ukuran material diperkecil hingga skala nano, proporsi atom atau molekul yang berada di permukaan meningkat secara signifikan. Akibatnya, interaksi permukaan menjadi semakin dominan dan dapat menyebabkan perubahan pada sifat optik, elektronik, magnetik, katalitik, reaktivitas kimia, serta aktivitas biologis.

Dengan demikian, nanoteknologi bukan sekadar teknologi untuk membuat partikel berukuran sangat kecil. Inti nanoteknologi adalah kemampuan mengendalikan struktur dan karakteristik material pada skala yang menghasilkan fungsi baru atau fungsi yang lebih terarah.

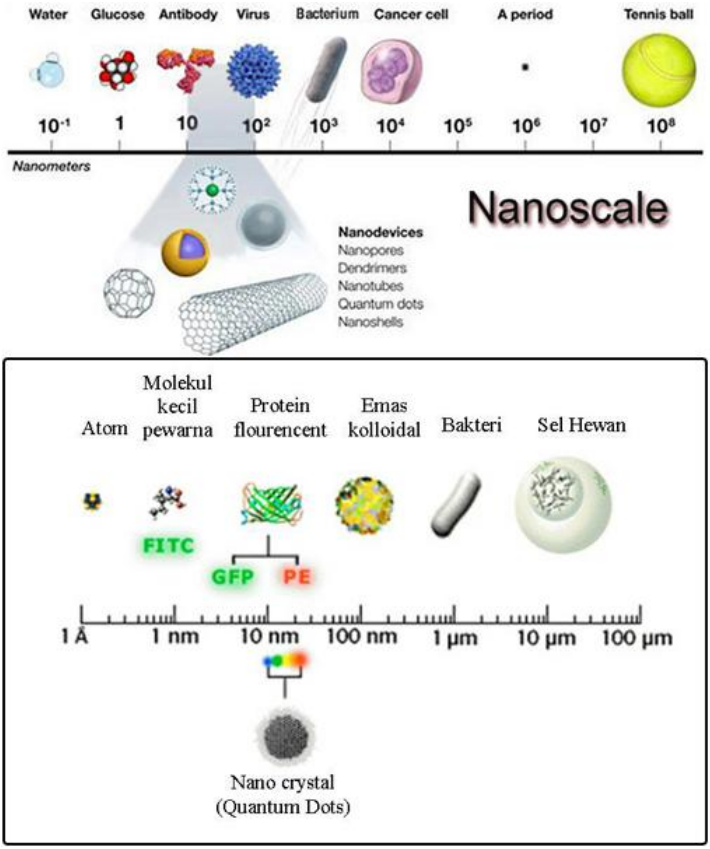
6.1.2 Ruang lingkup nanoteknologi

Nanoteknologi berkembang lintas disiplin dan mencakup:

1. **Nanomaterial**, seperti nanopartikel logam, oksida logam, polimer, karbon, lipid, dan material hibrida.

2. **Nanoelektronika**, yang memanfaatkan fenomena pada skala nano untuk perangkat elektronik.
3. **Nanokatalisis**, yang memanfaatkan luas permukaan tinggi untuk meningkatkan reaksi kimia.
4. **Nanobioteknologi**, yang mengintegrasikan material nano dengan sistem biologis.
5. **Nanomedisin**, yaitu penerapan nanoteknologi untuk diagnosis, pencegahan, penghantaran obat, pencitraan, dan terapi penyakit.
6. **Nanoantimikroba**, yaitu pengembangan material atau sistem nano untuk menghambat atau membunuh mikroorganisme.

Dalam bidang kesehatan, nanoteknologi memiliki nilai strategis karena dapat memengaruhi biodistribusi, kelarutan, stabilitas, pelepasan, dan interaksi biologis suatu zat aktif. Nanocarrier, misalnya, dapat membantu melindungi molekul terapeutik dari degradasi dan meningkatkan penghantaran menuju jaringan atau sel tertentu.



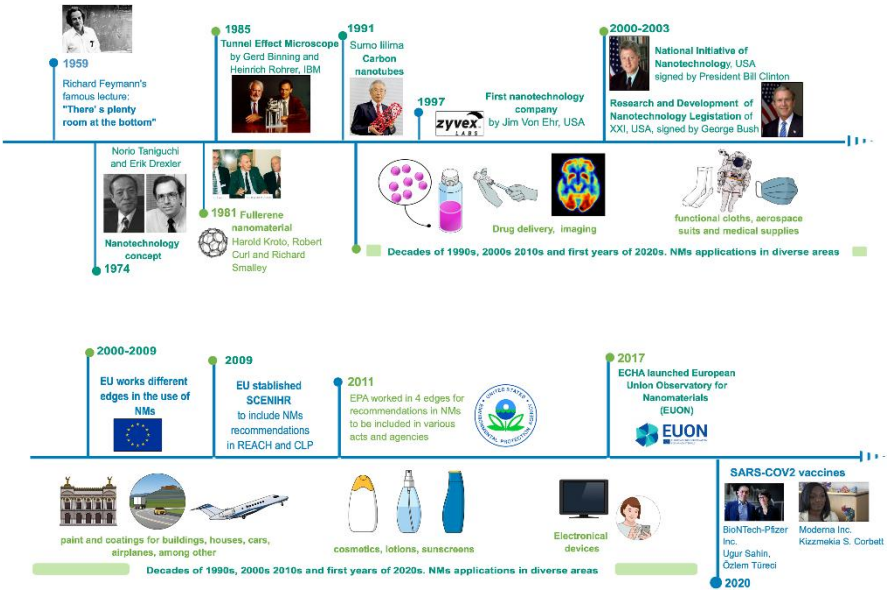
Gambar 6.1 Perbandingan ukuran objek pada skala makro hingga nano, yang menunjukkan posisi nanopartikel terhadap molekul, virus, dan bakteri

6.2 Sejarah Perkembangan Nanoteknologi

Salah satu tonggak konseptual penting dalam sejarah nanoteknologi berasal dari kuliah fisikawan **Richard P. Feynman** pada tahun 1959 yang kemudian diterbitkan pada 1960 dengan judul *There's Plenty of Room at the Bottom*. Feynman membahas kemungkinan melakukan manipulasi materi pada skala yang jauh lebih kecil daripada kemampuan teknologi pada masa tersebut. Ia membayangkan kemungkinan menyusun dan mengendalikan materi hingga tingkat

yang sangat kecil serta mengembangkan mesin dan sistem yang bekerja pada skala mikroskopik.

Walaupun istilah *nanotechnology* belum digunakan dalam pemikiran awal tersebut, gagasan Feynman menjadi salah satu fondasi konseptual bagi perkembangan bidang ini. Pemikirannya memperkenalkan perspektif bahwa keterbatasan teknologi pada suatu masa tidak selalu merupakan batas fundamental terhadap kemampuan manusia untuk mengendalikan materi.



Gambar 6.2 Sejarah dan perkembangan Nanoteknologi (1959–2020). Dibuat secara orisinal menggunakan program *Mind the Graph* (Jorge et al., 2024), berdasarkan informasi yang diperoleh dari referensi (Feynman, 1960; Matteucci et al., 1990; Garcia-Gallegos,2015; Kroto et al., 1985; Xu et al., 2004; Bayda et al., 2020; Seaton et al., 2010; Patel et al., 2022; The Nobel Prize, 2023).

Istilah nanoteknologi kemudian dikaitkan dengan ilmuwan Jepang Norio Taniguchi, yang pada tahun 1974 menggunakan istilah

tersebut dalam konteks teknologi pemrosesan material pada skala nanometer. Pada tahap awal, konsep nanoteknologi terutama berkaitan dengan kemampuan membuat dan memanipulasi material dengan presisi sangat tinggi.

Perkembangan tersebut kemudian memperoleh dukungan dari kemajuan teknik karakterisasi dan fabrikasi. Kemampuan untuk melihat, mengukur, dan memanipulasi struktur berukuran sangat kecil menjadi faktor penting dalam mengubah nanoteknologi dari gagasan teoritis menjadi bidang penelitian eksperimental.

Perkembangan mikroskopi menjadi salah satu titik balik terpenting dalam sejarah nanoteknologi. Penemuan *scanning tunneling microscope* (STM) pada awal 1980-an oleh Gerd Binnig dan Heinrich Rohrer memungkinkan permukaan material diamati pada tingkat atom. Teknologi ini memberikan kemampuan yang sebelumnya belum tersedia untuk mempelajari struktur materi pada skala sangat kecil.

Perkembangan berikutnya berupa *atomic force microscope* (AFM) semakin memperluas kemampuan penelitian nanoskala karena memungkinkan karakterisasi permukaan material berdasarkan interaksi gaya antara probe dan sampel.

Kemajuan tersebut mengubah pendekatan penelitian. Jika sebelumnya struktur nano terutama dipelajari secara tidak langsung, teknologi mikroskopi baru memungkinkan ilmuwan mengamati dan mempelajari struktur tersebut secara lebih langsung.

Pada tahun 1985, Harry Kroto, Robert Curl, Richard Smalley, dan rekan-rekannya melaporkan penemuan C_{60} fullerene, suatu struktur karbon berbentuk menyerupai bola yang kemudian dikenal sebagai *buckyball*.

Perkembangan berikutnya menghasilkan penemuan dan eksplorasi *carbon nanotubes* (CNTs) serta berbagai struktur karbon nano lainnya. Material-material tersebut menunjukkan karakteristik mekanik, listrik, dan termal yang unik sehingga menarik perhatian berbagai bidang teknologi.

Nanomaterial karbon kemudian menjadi salah satu dasar penting bagi perkembangan elektronik, sensor, material komposit, energi, dan aplikasi biomedis.

6.3 Nanoteknologi dalam Bidang Kesehatan

Nanoteknologi dalam bidang kesehatan merupakan penerapan prinsip dan material berukuran nanometer untuk memahami, mendiagnosis, mencegah, dan menangani penyakit. Skala nano umumnya berada pada kisaran **1–100 nm**, meskipun dalam aplikasi biomedis istilah *nanoscale* dapat digunakan secara lebih luas. Keunikan material pada skala ini berasal dari perubahan sifat fisikokimia yang berkaitan dengan ukuran partikel, luas permukaan, bentuk, komposisi, muatan permukaan, dan interaksi dengan lingkungan biologis.

Dalam kedokteran modern, nanoteknologi tidak hanya dipandang sebagai penggunaan partikel berukuran sangat kecil. Nanoteknologi berkembang menjadi pendekatan untuk merekayasa interaksi antara material dan sistem biologis, termasuk interaksi dengan membran sel, protein, jaringan, mikroorganisme, serta sistem imun. Oleh karena itu, nanomedisin berada pada pertemuan antara ilmu material, farmasi, biologi molekuler, imunologi, dan kedokteran.

1. Nanoteknologi untuk Penghantaran Obat

Salah satu aplikasi paling berkembang adalah nanocarrier atau nanosistem penghantaran obat. Sistem ini dapat membawa molekul terapeutik dan membantu mengubah distribusi, kelarutan, stabilitas, serta pelepasan obat di dalam tubuh.

Beberapa platform yang banyak dikembangkan meliputi:

- nanopartikel polimer;
- liposom;
- lipid nanoparticles (LNPs);
- nanopartikel berbasis lipid;
- nanopartikel emas;
- nanopartikel oksida logam;
- dendrimer;
- nanogel.

Keunggulan utama pendekatan ini adalah kemungkinan mengatur di mana, kapan, dan bagaimana obat dilepaskan. Obat yang memiliki kelarutan rendah atau mudah mengalami degradasi dapat diformulasikan dalam sistem nano untuk meningkatkan stabilitas atau *bioavailability*.

Dalam konteks terapi kanker, misalnya, nanocarrier dapat dirancang untuk meningkatkan akumulasi obat pada jaringan tumor dan mengurangi paparan jaringan normal. Prinsip yang sama sedang dikembangkan untuk penghantaran obat pada infeksi jaringan, penyakit inflamasi, dan gangguan sistem saraf.

2. Nanoteknologi dalam Terapi Kanker

Kanker merupakan salah satu bidang yang paling banyak diteliti dalam nanomedisin. Permasalahan utama terapi kanker konvensional adalah kemampuan obat membunuh sel tumor sekaligus menyebabkan toksisitas terhadap jaringan sehat.

Nanopartikel dapat dimodifikasi dengan molekul tertentu sehingga berinteraksi lebih selektif dengan karakteristik sel tumor. Selain penghantaran obat, nanomaterial juga dikembangkan untuk:

- terapi fototermal;
- terapi fotodinamik;
- penghantaran RNA atau DNA;
- kombinasi terapi;

- pencitraan tumor;
- dan imunoterapi.

Pendekatan tersebut memungkinkan satu platform nano memiliki beberapa fungsi sekaligus, misalnya membawa obat, menghasilkan sinyal pencitraan, dan membantu mengarahkan terapi ke jaringan target.

3. Nanoteknologi dalam Diagnosis

Nanomaterial memiliki luas permukaan yang tinggi dan dapat dimodifikasi dengan berbagai molekul pengenal. Karakteristik tersebut menjadikannya menarik untuk pengembangan biosensor dan sistem diagnostik.

Nanopartikel dapat dikombinasikan dengan antibodi, aptamer, asam nukleat, atau molekul pengenal lainnya untuk mendeteksi biomarker penyakit.

Aplikasinya mencakup deteksi:

- protein biomarker;
- DNA dan RNA;
- antigen mikroorganisme;
- metabolit;
- hormon;
- dan berbagai molekul yang berkaitan dengan penyakit.

Pengembangan *point-of-care diagnostics* juga memanfaatkan nanoteknologi untuk menghasilkan sistem pemeriksaan yang lebih cepat, sensitif, dan berpotensi digunakan di luar laboratorium konvensional.

4. Nanoteknologi dalam Penyakit Infeksi

Dalam bidang penyakit infeksi, nanoteknologi menjadi semakin menarik karena keterbatasan terapi antimikroba konvensional dan meningkatnya ***antimicrobial resistance*** **(AMR)**.

FAKTA MENARIK

Nanoteknologi memungkinkan pendekatan terhadap infeksi yang tidak hanya berfokus pada "membunuh bakteri", tetapi juga pada hambatan biologis yang menyebabkan infeksi sulit ditangani, seperti biofilm, persistensi mikroorganisme,

Nanomaterial dapat berperan melalui beberapa mekanisme. Sebagian material memiliki aktivitas antimikroba intrinsik, sedangkan nanocarrier dapat digunakan untuk meningkatkan penghantaran antibiotik atau agen antimikroba ke lokasi infeksi.

Pendekatan yang sedang dikembangkan antara lain:

1. **nanomaterial antimikroba →** berinteraksi langsung dengan mikroorganisme;
2. **nanocarrier →** membawa antimikroba menuju lokasi infeksi;
3. **nanopartikel anti-biofilm →** membantu penetrasi atau mengganggu struktur biofilm;
4. **nanopartikel imunomodulator →** memengaruhi interaksi antara sistem imun dan patogen.

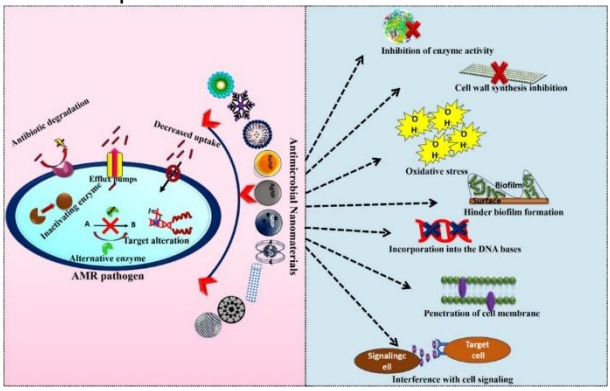
Hubungan Nanoteknologi dengan Resistensi Antimikroba

Hubungan antara nanoteknologi dan resistensi antimikroba (antimicrobial resistance/AMR) terutama terletak pada kemampuan nanoteknologi untuk mengatasi keterbatasan terapi antimikroba konvensional. Resistensi terjadi ketika mikroorganisme mengalami perubahan atau memiliki mekanisme yang menyebabkan obat antimikroba menjadi kurang efektif. Nanoteknologi tidak hanya menawarkan agen antimikroba baru, tetapi juga dapat mengubah cara obat dihantarkan, berinteraksi dengan patogen, dan bekerja pada lingkungan infeksi.

1. Nanomaterial sebagai agen antimikroba

Beberapa nanomaterial memiliki aktivitas antimikroba intrinsik. Nanopartikel tertentu dapat berinteraksi dengan membran mikroorganisme, menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS), mengganggu protein atau enzim, serta menyebabkan kerusakan komponen seluler.

Mekanisme yang melibatkan beberapa target secara simultan (Gambar 6.5) menjadi penting dalam konteks AMR. Berbeda dengan obat yang memiliki satu target molekuler dominan, beberapa nanomaterial dapat memberikan tekanan pada berbagai komponen mikroorganisme sekaligus. Secara konseptual:



Gambar 6.5 Mekanisme nanomaterial antimikroba dalam mengatasi resistensi antimikroba (AMR)

Konsep utamanya
Resistensi bakteri
→ antibiotik dihancurkan
→ antibiotik dipompa keluar
→ uptake dikurangi
→ target dimodifikasi
Nanomaterial
→ menyerang membran
→ menghasilkan ROS
→ mengganggu enzim
→ mengganggu DNA
→ menghambat biofilm
→ mengganggu dinding sel

Nanomaterial antimikroba memiliki karakteristik yang memungkinkan interaksi dengan mikroorganisme melalui berbagai mekanisme secara simultan. Berbeda dengan beberapa antibiotik konvensional yang memiliki target molekuler spesifik, nanomaterial dapat memberikan efek antimikroba melalui gangguan integritas membran dan dinding sel, peningkatan

stres oksidatif, interaksi dengan protein dan enzim, kerusakan DNA, serta penghambatan pembentukan biofilm. Mekanisme multipel tersebut berpotensi membantu mengatasi sejumlah mekanisme resistensi antimikroba, termasuk perubahan target, penurunan uptake, aktivitas enzim inaktivasi, dan mekanisme efflux. Namun, aktivitas nanoantimikroba sangat bergantung pada jenis material, ukuran, bentuk, komposisi, muatan permukaan, konsentrasi, dan kondisi lingkungan. Oleh karena itu, kemampuan nanomaterial dalam mengatasi AMR perlu dibuktikan melalui pengujian mikrobiologis, mekanistik, toksikologis, dan translasi yang memadai.

2. Nanoteknologi meningkatkan penghantaran antimikroba

Salah satu hubungan paling penting dengan AMR adalah penggunaan nanocarrier untuk meningkatkan penghantaran antibiotik. Antibiotik dapat mengalami keterbatasan karena distribusinya tidak optimal, degradasi, kelarutan rendah, atau sulit mencapai konsentrasi efektif pada lokasi infeksi.

Nanocarrier dapat dirancang untuk:

- meningkatkan kelarutan dan stabilitas obat;
- meningkatkan akumulasi pada lokasi infeksi;
- mengontrol pelepasan obat;
- meningkatkan penetrasi ke jaringan tertentu;
- dan mengurangi paparan sistemik yang tidak diperlukan.

3. Nanoteknologi dan biofilm

Biofilm merupakan salah satu faktor penting dalam infeksi yang sulit ditangani. Mikroorganisme dalam biofilm terlindungi oleh matriks ekstraseluler dan memiliki heterogenitas metabolik, sehingga responsnya terhadap antibiotik dan sistem imun dapat berbeda dibandingkan mikroorganisme planktonik.

Nanopartikel berpotensi membantu mengatasi hambatan tersebut melalui peningkatan penetrasi ke dalam matriks biofilm atau penghantaran agen antimikroba secara lebih dekat ke sel mikroba.

Pendekatan ini penting karena kegagalan terapi tidak selalu disebabkan oleh resistensi genetik. Mikroorganisme yang secara genetik masih sensitif terhadap antibiotik dapat tetap sulit dieliminasi apabila berada dalam lingkungan biofilm atau keadaan fisiologis yang toleran terhadap obat.

4. Nanoteknologi sebagai kombinasi dengan antibiotik

Nanoteknologi juga dapat digunakan untuk menghasilkan terapi kombinasi. Nanocarrier dapat membawa antibiotik bersama agen lain sehingga beberapa mekanisme dapat ditargetkan secara bersamaan.

Misalnya:

nanocarrier + antibiotik → peningkatan penghantaran
nanocarrier + antibiotik + agen anti-biofilm → penetrasi dan eliminasi lebih baik
nanomaterial + antibiotik → mekanisme antimikroba

Pendekatan kombinasi berpotensi mengurangi kebutuhan peningkatan dosis antibiotik dan dapat membantu mengatasi populasi mikroorganisme yang memiliki mekanisme pertahanan berbeda.

5. Nanoteknologi dan Sistem Imun

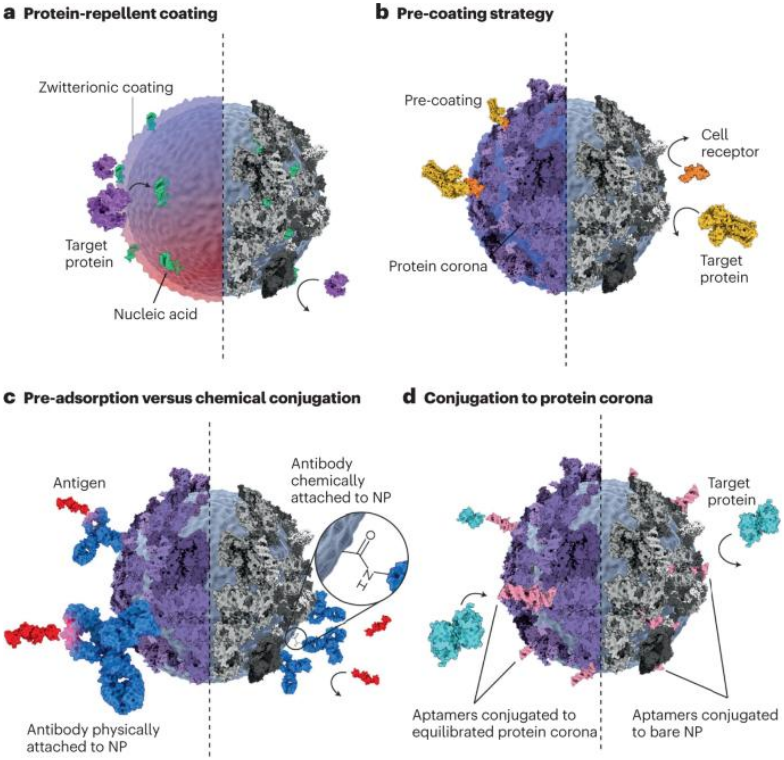
Interaksi nanopartikel dengan sistem imun merupakan aspek yang sangat penting dalam nanomedisin. Ketika nanopartikel masuk ke dalam tubuh, permukaannya segera berinteraksi dengan protein dan komponen biologis. Protein dapat menempel pada permukaan nanopartikel dan membentuk apa yang dikenal sebagai *protein corona*.

Protein corona dapat mengubah karakteristik biologis nanopartikel, termasuk bagaimana nanopartikel dikenali oleh makrofag, didistribusikan dalam tubuh, dan dieliminasi.

Nanopartikel juga dapat memengaruhi sel imun seperti:

- neutrofil;
- makrofag;
- sel dendritik;
- sel NK;
- limfosit T;
- limfosit B;
- dan sistem komplemen.

Interaksi tersebut dapat bersifat menguntungkan maupun merugikan. Nanopartikel dapat dirancang untuk meningkatkan respons imun, tetapi aktivasi imun yang berlebihan juga dapat menyebabkan inflamasi dan toksisitas.



Gambar 6.6 Gambar X. Strategi Rekayasa Permukaan Nanopartikel untuk Mengontrol Interaksi Protein Corona. (a) Penggunaan lapisan anti-protein (*zwitterionic coating*) untuk mencegah pembentukan *protein corona* non-spesifik dan mempertahankan fungsi pengikatan molekul target. (b) Strategi *pre-coating* untuk mengarahkan interaksi nanopartikel dengan reseptor sel spesifik. (c) Perbandingan antara penempelan antibodi secara fisik (*pre-adsorption*) dengan ikatan kimia kovalen (*chemical conjugation*) pada permukaan nanopartikel. (d) Pengikatan aptamer pada permukaan *protein corona* yang terstabilkan (*equilibrated*) dibandingkan dengan konjugasi pada nanopartikel tanpa pelapis (*bare NP*).

Oleh karena itu, modulasi dan rekayasa antarmuka (*interface*) nanopartikel menjadi kunci utama dalam mengontrol pembentukan *protein corona* serta menentukan nasib biologisnya di dalam tubuh. Berbagai strategi modifikasi permukaan dikembangkan untuk mengendalikan interaksi ini (Gambar 6.6):

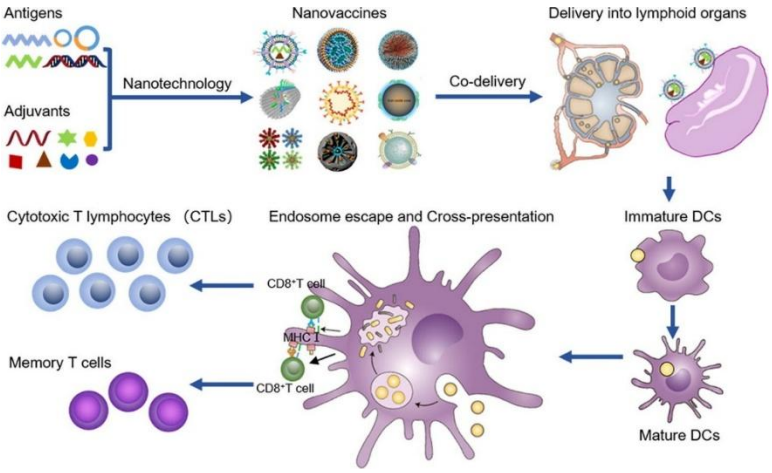
1. **Pelapisan Anti-Protein (*Protein-Repellent Coating*)**: Penggunaan bahan khusus seperti *zwitterionic coating* berfungsi menolak penempelan protein plasma secara non-spesifik. Strategi ini memastikan molekul penarget (seperti asam nukleat) tetap terekspos dengan baik untuk mengikat target biologisnya tanpa terhalang akumulasi *protein corona*.
2. **Strategi Pra-Pelapisan (*Pre-Coating Strategy*)**: Nanopartikel dilapisi terlebih dahulu dengan protein sintetis atau biologis tertentu sebelum masuk ke sirkulasi darah. Langkah ini mengarahkan pembentukan *protein corona* agar lebih terukur sehingga nanopartikel dapat berinteraksi secara spesifik dengan reseptor sel target.
3. **Modifikasi Ligand: Adsorpsi Fisik vs. Konjugasi Kimia**: Cara penempelan molekul penarget (misalnya antibodi) berpengaruh besar terhadap stabilitasnya. Penempelan secara fisik (*pre-adsorption*) rentan terlepas atau tertutup oleh protein corona, sedangkan ikatan kimia kovalen (*chemical conjugation*) memberikan kerapatan dan stabilitas struktur yang jauh lebih baik di dalam lingkungan biologis.
4. **Konjugasi pada *Protein Corona***: Pemasangan molekul pengenal seperti aptamer dapat dilakukan langsung pada lapisan *protein corona* yang telah mencapai kesetimbangan (*equilibrated protein corona*). Pendekatan ini mencegah penutupan aptamer yang sering terjadi apabila konjugasi dilakukan pada permukaan nanopartikel telanjang (*bare nanoparticle*).

6. Nanoteknologi untuk Vaksin

Nanoteknologi juga berperan dalam pengembangan vaksin. Nanopartikel dapat berfungsi sebagai carrier atau platform presentasi antigen, sehingga antigen dapat dihantarkan dan dipresentasikan kepada sistem imun secara lebih efektif.

Salah satu perkembangan penting adalah penggunaan lipid nanoparticles untuk penghantaran mRNA. Dalam sistem tersebut, nanopartikel lipid membantu melindungi molekul mRNA dan memfasilitasi masuknya molekul tersebut ke dalam sel.

Konsep ini memperlihatkan perubahan penting dalam teknologi vaksin: nanomaterial tidak hanya menjadi bahan pembawa pasif, tetapi dapat menjadi bagian integral dari sistem penghantaran dan aktivasi respons imun.



Gambar 6.7 Mekanisme kerja nanovaksin dalam menginduksi respons imun seluler melalui presentasi silang pada sel dendritik. Antigen dan adjuvan diformulasikan menjadi nanovaksin dan dihantarkan secara bersamaan (*co-delivery*) ke organ limfoid. Nanovaksin memicu pematangan sel dendritik (*mature DCs*), mengalami pelepasan dari endosom (*endosome escape*), serta melakukan presentasi silang (*cross-presentation*) melalui molekul MHC I untuk mengaktifkan sel T $CD8^+$ menjadi limfosit T sitotoksik (CTLs) dan sel T memori.

Pemanfaatan interaksi ini secara menguntungkan dapat diterapkan dalam pengembangan vaksin berbasis nanoteknologi (*nanovaccines*). Nanopartikel dapat dirancang sebagai sistem penghantar untuk

membawa antigen dan adjuvan secara bersamaan (*co-delivery*) menuju organ limfoid, sehingga mampu memicu respons imun adaptif yang kuat dan terarah (Gambar 6.7):

- **Formulasi Nanovaksin**: Antigen dan adjuvan digabungkan menggunakan nanoteknologi untuk membentuk berbagai jenis nanovaksin yang stabil dan terproteksi dari degradasi biologis.
- **Penghantaran ke Organ Limfoid (*Delivery into Lymphoid Organs*)**: Nanovaksin yang dihantarkan bersamaan (*co-delivery*) akan mengalir menuju organ limfoid (seperti kelenjar getah bening), tempat utama berkumpulnya sel-sel imun penyaji antigen.
- **Maturasi Sel Dendritik (*DC Maturation*)**: Di organ limfoid, nanovaksin ditangkap oleh sel dendritik yang belum matang (*immature DCs*). Proses ini memicu aktivasi dan pematangan sel dendritik menjadi *mature DCs*.
- **Pelepasan Endosom dan Presentasi Silang (*Endosome Escape & Cross-presentation*)**: Setelah masuk ke dalam sel, nanovaksin mampu keluar dari endosom menuju sitosol. Antigen kemudian diproses dan dipresentasikan melalui molekul MHC kelas I di permukaan sel dendritik (*cross-presentation*).
- **Aktivasi dan Diferensiasi Sel T**: Presentasi antigen melalui MHC I akan mengaktivasi sel T $CD8^+$. Sel T $CD8^+$ yang teraktivasi ini kemudian terdiferensiasi menjadi limfosit T sitotoksik (*Cytotoxic T Lymphocytes* / CTLs) untuk membunuh sel target, serta membentuk sel T memori (*Memory T cells*) untuk memberikan perlindungan imun jangka panjang

7. Nanoteknologi dalam Regenerasi Jaringan

Nanoteknologi juga digunakan dalam **tissue engineering dan regenerative medicine**. Struktur nano dapat membantu menciptakan lingkungan yang menyerupai karakteristik matriks ekstraseluler alami. Nanomaterial dapat dikembangkan menjadi:

- *nanofibers*;
- *nanocomposites*;
- *nanohydrogels*;
- *scaffolds*;
- dan material permukaan untuk implan.

Tujuannya adalah mendukung adhesi sel, proliferasi, diferensiasi, dan pembentukan jaringan baru. Material nano juga dapat dikombinasikan dengan faktor pertumbuhan atau molekul bioaktif untuk menghasilkan sistem regeneratif yang lebih terkontrol.

6.4 Konsep Dasar Nanomedisin

Nanomedisin merupakan penerapan nanoteknologi dalam bidang kedokteran untuk pencegahan, diagnosis, pemantauan, penghantaran terapi, dan pengobatan penyakit. Konsep dasarnya tidak hanya terletak pada penggunaan material berukuran nano, tetapi pada kemampuan material tersebut untuk berinteraksi dengan sistem biologis secara terkontrol pada skala molekuler dan seluler.

Pada skala nano, material dapat menunjukkan karakteristik yang berbeda dibandingkan bentuk makroskopiknya. Peningkatan luas permukaan, perubahan sifat optik dan elektrik, kemampuan membawa molekul aktif, serta kemudahan modifikasi permukaan menjadikan material nano menarik untuk aplikasi medis.

6.4.1. Skala dan karakteristik nanomedisin

Secara umum, nanomaterial sering didefinisikan berada pada rentang sekitar **1–100 nm**. Namun, dalam nanomedisin, sistem yang lebih besar juga dapat dikategorikan sebagai nanosistem apabila memiliki karakteristik dan fungsi biologis yang berkaitan dengan skala nano.

Karakteristik yang menentukan perilaku nanosistem antara lain:

- ukuran dan distribusi ukuran;
- bentuk dan morfologi;
- luas permukaan;

- komposisi material;
- muatan permukaan;
- kelarutan dan stabilitas;
- kemampuan membawa molekul terapeutik;
- serta interaksi dengan protein dan sel.

Perubahan kecil pada karakteristik tersebut dapat menyebabkan perubahan besar pada distribusi, stabilitas, toksisitas, dan aktivitas biologis suatu nanomedisin.

6.4.2. Nanomedisin sebagai sistem penghantaran

Konsep paling penting dalam nanomedisin adalah bahwa nanopartikel dapat berfungsi sebagai **carrier** untuk membawa zat aktif menuju lokasi tertentu.

Secara sederhana:

obat + nanocarrier → perlindungan → distribusi → target → pelepasan → efek terapeutik

Nanocarrier dapat melindungi obat dari degradasi, meningkatkan kelarutan, mengubah distribusi dalam tubuh, dan mengontrol pelepasan obat. Pendekatan ini sangat penting untuk molekul yang tidak stabil, sulit larut, atau memiliki toksisitas sistemik yang tinggi.

6.4.3. *Targeted delivery*

Nanomedisin dapat dirancang agar lebih banyak berinteraksi dengan jaringan atau sel target. Pendekatan ini dikenal sebagai ***targeted drug delivery***.

Targeting dapat bersifat:

- **pasif**, berdasarkan karakteristik fisiologis jaringan;
- **aktif**, melalui pemasangan ligan, antibodi, peptida, atau molekul pengenal pada permukaan nanopartikel.

Tujuan akhirnya adalah meningkatkan rasio antara paparan pada target dan paparan pada jaringan yang tidak ditargetkan.

Namun, penting untuk dipahami bahwa *targeting* pada manusia jauh lebih kompleks dibandingkan pada sistem *in vitro*. Protein corona, aliran darah, sistem fagosit mononuklear, dan heterogenitas jaringan dapat mengubah perilaku nanopartikel setelah masuk ke tubuh.

6.4.4. Interaksi nanomedisin dengan sistem biologis

Setelah diberikan ke tubuh, nanopartikel tidak bekerja dalam kondisi biologis yang sederhana. Permukaannya segera berinteraksi dengan protein, lipid, elektrolit, dan berbagai komponen biologis.
Interaksi tersebut dapat menghasilkan **protein corona**, yaitu lapisan protein yang terbentuk pada permukaan nanopartikel.
Protein corona dapat memengaruhi:

ukuran efektif partikel → pengenalan sel → distribusi → uptake → metabolisme → eliminasi → efek terapeutik.

Karena itu, karakteristik nanopartikel yang diukur sebelum kontak dengan tubuh belum tentu sepenuhnya menggambarkan perilakunya setelah berada dalam lingkungan biologis.

6.4.5. Nanomedisin dan sistem imun

Sistem imun merupakan salah satu komponen utama yang menentukan keberhasilan nanomedisin. Nanopartikel dapat dikenali oleh makrofag, neutrofil, sistem komplemen, sel dendritik, dan berbagai komponen imun lainnya.
Interaksi tersebut dapat memberikan efek yang menguntungkan maupun merugikan.
Pada sisi terapeutik, nanopartikel dapat digunakan untuk:

- menghantarkan antigen;
- memodulasi respons imun;
- meningkatkan penghantaran obat ke sel imun;
- atau membantu eliminasi patogen.

Sebaliknya, aktivasi imun yang tidak diinginkan dapat menyebabkan inflamasi, aktivasi komplemen, atau reaksi hipersensitivitas.
Karena itu, **imunokompatibilitas merupakan bagian fundamental dari desain nanomedisin**.

6.4.6. Nanomedisin sebagai platform multifungsi

Salah satu keunggulan utama nanomedisin adalah kemampuannya menggabungkan beberapa fungsi dalam satu sistem.
Sebuah nanosistem dapat dirancang untuk:

membawa obat + menargetkan sel + menghasilkan sinyal pencitraan + mengontrol pelepasan obat.

Konsep integrasi diagnosis dan terapi tersebut dikenal sebagai ***theranostics***.
Pendekatan ini berpotensi memungkinkan identifikasi lokasi penyakit sekaligus penghantaran terapi pada lokasi yang sama.

6.4.7. Nanomedisin dalam infeksi dan resistensi antimikroba

Dalam infeksi, konsep nanomedisin menjadi semakin penting karena mikroorganisme tidak berada dalam lingkungan yang sederhana. Patogen dapat berada dalam jaringan, sel inang, biofilm, atau kondisi fisiologis yang berbeda.
Nanomedisin dapat diarahkan untuk:
meningkatkan penghantaran antimikroba → meningkatkan penetrasi biofilm → mengatasi persistensi → meningkatkan pathogen clearance → mengurangi paparan obat yang tidak diperlukan.
Dengan demikian, nanomedisin berpotensi membantu mengatasi beberapa faktor yang berkontribusi terhadap resistensi dan kegagalan terapi antimikroba.
Namun, nanomedisin tidak boleh dianggap otomatis mampu mengatasi AMR. Efektivitasnya harus dibuktikan melalui perbandingan dengan terapi standar dan dievaluasi berdasarkan **beban**

mikroorganisme, penetrasi jaringan, biofilm, toksisitas, respons imun, dan outcome klinis.

6.4.8. Konsep *precision nanomedicine*

Perkembangan terbaru nanomedisin bergerak menuju ***precision nanomedicine***. Konsep ini menempatkan nanosistem bukan sekadar sebagai pembawa obat, tetapi sebagai platform yang dirancang berdasarkan karakteristik penyakit dan lingkungan biologis tertentu.

Idealnya, suatu nanosistem mampu:

mengenali lingkungan penyakit → mencapai lokasi target → melepaskan terapi → menghasilkan efek biologis → kemudian dieliminasi secara aman.

Dalam infeksi resisten, pendekatan ini sangat relevan karena lingkungan infeksi dapat berbeda antara satu pasien dengan pasien lainnya, termasuk jenis patogen, lokasi infeksi, keberadaan biofilm, status imun, dan kondisi jaringan.

6.4.9. Prinsip utama desain nanomedisin

Secara konseptual, pengembangan nanomedisin dapat dirangkum dalam lima pertanyaan utama:

1. **Apa material yang digunakan?**
   Menentukan karakteristik fisikokimia dan keamanan.
2. **Apa yang dibawa?**
   Menentukan jenis terapi atau molekul biologis yang dihantarkan.
3. **Ke mana nanosistem harus pergi?**
   Menentukan strategi targeting dan biodistribusi.
4. **Bagaimana terapi dilepaskan?**
   Menentukan mekanisme dan kinetika pelepasan.
5. **Apa yang terjadi setelah terapi diberikan?**
   Menentukan metabolisme, eliminasi, respons imun, toksisitas, dan outcome klinis.

BAB VII

NANOMATERIAL ANTIMIKROBA DARI LOGAM HINGGA BIOMATERIAL

Perkembangan resistensi antimikroba telah mendorong pencarian strategi baru untuk mencegah dan mengendalikan infeksi. Penggunaan antibiotik konvensional masih menjadi fondasi utama terapi infeksi bakteri, tetapi efektivitasnya dapat berkurang akibat munculnya mekanisme resistensi, pembentukan biofilm, dan keterbatasan distribusi obat ke lokasi infeksi. Kondisi tersebut mendorong pengembangan material antimikroba dengan mekanisme kerja alternatif, termasuk nanomaterial.

Nanomaterial merupakan material yang memiliki setidaknya satu dimensi karakteristik pada skala nanometer, umumnya sekitar 1–100 nm menurut definisi yang banyak digunakan dalam nanoteknologi. Pada skala ini, sifat material dapat berbeda dari bentuk makroskopiknya, terutama dalam hal luas permukaan spesifik, reaktivitas kimia, sifat optik, perilaku magnetik, dan interaksi dengan sistem biologis. Perubahan tersebut memungkinkan nanomaterial dikembangkan sebagai agen antimikroba, pembawa senyawa aktif, pelapis permukaan alat medis, serta komponen dalam sistem penghantaran obat.

Nanomaterial antimikroba tidak terbatas pada nanopartikel logam seperti perak, emas, dan tembaga. Kelompok ini juga mencakup oksida logam, polimer alami seperti kitosan, sistem lipid seperti liposom, material berbasis karbon, serta nanokomposit yang menggabungkan dua atau lebih komponen untuk memperoleh fungsi tertentu. Setiap kelompok mempunyai karakteristik, mekanisme antimikroba, keunggulan, dan keterbatasan yang berbeda.

Meskipun menjanjikan, aktivitas antimikroba nanomaterial tidak boleh langsung disamakan dengan keamanan atau efektivitas klinis. Kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri dalam pengujian

laboratorium belum tentu menunjukkan bahwa suatu material aman bagi sel manusia, mampu mencapai jaringan sasaran, atau efektif mengatasi infeksi pada pasien. Oleh karena itu, pengembangan nanomaterial antimikroba perlu mempertimbangkan karakteristik fisikokimia, mekanisme biologis, toksisitas, stabilitas, dosis, serta bukti efektivitas dari penelitian praklinis dan klinis.

Tujuan bab ini adalah menjelaskan klasifikasi utama nanomaterial antimikroba, prinsip kerja masing-masing kelompok, hasil penelitian yang relevan, serta tantangan translasi dari laboratorium menuju aplikasi biomedis.

7.1 Klasifikasi Nanomaterial Antimikroba

Nanomaterial antimikroba dapat diklasifikasikan berdasarkan komposisi kimia, struktur, asal bahan, dan mekanisme kerjanya. Klasifikasi ini penting karena aktivitas biologis suatu nanomaterial tidak hanya ditentukan oleh bahan penyusunnya, tetapi juga oleh ukuran, bentuk, muatan permukaan, pelapis, tingkat agregasi, serta kondisi lingkungan tempat material tersebut digunakan.

7.1.1 Berdasarkan komposisi kimia

Secara umum, nanomaterial antimikroba dapat dibagi menjadi beberapa kelompok utama.

1. Nanopartikel logam

Kelompok ini meliputi nanopartikel perak (silver nanoparticles, AgNPs), emas (gold nanoparticles, AuNPs), dan tembaga (copper nanoparticles, CuNPs). Aktivitas antimikrobanya dapat melibatkan interaksi dengan permukaan sel mikroba, pelepasan ion logam, gangguan protein dan membran, serta pembentukan spesies oksigen reaktif pada kondisi tertentu. Namun, mekanisme dominan berbeda antarjenis material dan dipengaruhi oleh kondisi eksperimen.

2. Nanopartikel oksida logam

Kelompok ini mencakup seng oksida (ZnO), titanium dioksida (TiO_2), dan besi oksida, seperti magnetit (Fe_3O_4) serta maghemit (γ-Fe_2O_3). Selain komposisi kimia, sifat semikonduktor, aktivitas

fotokatalitik, keadaan oksidasi, dan respons terhadap medan magnet dapat memengaruhi kegunaannya.

3. Nanomaterial polimer dan biomaterial

Contohnya adalah nanopartikel kitosan, nanopartikel polimer yang dapat terurai secara biologis, serta sistem polimer yang membawa senyawa antimikroba. Kitosan menarik karena memiliki gugus amino yang dapat terprotonasi, sehingga muatan positifnya dapat membantu interaksi dengan permukaan mikroba yang bermuatan negatif. Efektivitasnya dipengaruhi oleh berat molekul, derajat deasetilasi, pH, dan formulasi.

4. Nanocarrier berbasis lipid

Liposom dan nanopartikel lipid digunakan terutama untuk mengenkapsulasi, melindungi, serta menghantarkan senyawa antimikroba. Dalam kelompok ini, fungsi utama material tidak selalu membunuh mikroba secara langsung, melainkan meningkatkan kelarutan, stabilitas, distribusi, atau pelepasan senyawa aktif.

5. Nanomaterial berbasis karbon

Kelompok ini meliputi graphene oxide, reduced graphene oxide, carbon nanotubes, dan carbon dots. Karakteristik permukaan, bentuk lembaran atau tabung, gugus fungsi, serta sifat elektroniknya dapat memengaruhi interaksi dengan sel mikroba. Akan tetapi, potensi kerusakan sel manusia dan persistensi lingkungan perlu dievaluasi secara khusus.

6. Nanokomposit dan material hibrida

Nanokomposit menggabungkan dua atau lebih komponen, misalnya AgNPs–ZnO, kitosan–perak, atau TiO_2 yang ditanamkan dalam matriks polimer. Penggabungan ini ditujukan untuk memperoleh kombinasi fungsi, seperti aktivitas antimikroba, stabilitas, kekuatan mekanis, pelepasan terkendali, atau kemampuan fotokatalitik.

7.1.2 Berdasarkan mekanisme kerja

Dari perspektif mikrobiologi, nanomaterial antimikroba dapat dikelompokkan berdasarkan mekanisme dominan berikut.

- Gangguan membran sel: interaksi dengan permukaan mikroba yang menyebabkan perubahan permeabilitas, kebocoran komponen intraseluler, atau kerusakan membran.
- Pelepasan ion aktif: ion logam berinteraksi dengan protein, enzim, gugus tiol, dan komponen seluler lainnya.
- Pembentukan spesies oksigen reaktif (reactive oxygen species/ROS): ROS dapat mengoksidasi lipid, protein, dan asam nukleat apabila terbentuk dalam jumlah yang melampaui kapasitas pertahanan mikroba.
- Gangguan proses metabolik: interaksi dengan enzim, respirasi sel, homeostasis ion, atau proses metabolisme penting.
- Aktivitas fotokatalitik: material tertentu, khususnya TiO_2 dan beberapa formulasi ZnO, dapat menghasilkan pasangan elektron–lubang dan spesies reaktif setelah menerima energi cahaya yang sesuai.
- Penghantaran senyawa antimikroba: nanocarrier meningkatkan penghantaran zat aktif ke lokasi sasaran atau mengatur pola pelepasannya.
- Penghambatan adhesi dan pembentukan biofilm: permukaan material atau zat aktif yang dibawanya dapat mengganggu tahap awal pembentukan biofilm, meskipun efeknya bergantung pada formulasi dan kondisi penggunaannya.

Satu nanomaterial dapat bekerja melalui beberapa mekanisme secara bersamaan. Namun, tidak semua mekanisme berlaku pada setiap material, dan keberadaan ROS atau perubahan membran tidak boleh diasumsikan tanpa bukti eksperimental yang sesuai.

7.1.3 Berdasarkan asal dan metode sintesis

Berdasarkan sumber bahan dan metode pembuatannya, nanopartikel dapat diproduksi melalui pendekatan fisik, kimia, dan biologis.

- Sintesis fisik (physical synthesis) menggunakan proses seperti evaporasi–kondensasi, ablasi laser, atau teknik mekanis untuk menghasilkan material berukuran nano.

- Sintesis kimia (chemical synthesis) memanfaatkan reaksi reduksi, presipitasi, sol–gel, atau metode lain dengan bantuan prekursor kimia dan, pada beberapa formulasi, zat penstabil.
- Sintesis biologis (biological synthesis atau green synthesis) memanfaatkan mikroorganisme, enzim, atau ekstrak tumbuhan sebagai agen pereduksi maupun penstabil.

Sintesis biologis sering dipelajari sebagai alternatif untuk mengurangi penggunaan reagen kimia tertentu. Namun, istilah green synthesis tidak secara otomatis berarti prosesnya bebas toksisitas atau lebih ramah lingkungan. Residu biologis, komposisi ekstrak, distribusi ukuran partikel, dan konsistensi antarbatch tetap harus dievaluasi.

7.1.4 Parameter fisikokimia yang menentukan aktivitas

Ukuran, bentuk, dan sifat permukaan merupakan parameter penting dalam desain nanomaterial antimikroba.

Parameter	Pengaruh potensial terhadap aktivitas
Ukuran partikel	Memengaruhi luas permukaan relatif, pelepasan ion, agregasi, dan interaksi dengan sel
Bentuk	Dapat mengubah luas kontak, pola interaksi dengan membran, dan sifat optik
Muatan permukaan	Memengaruhi interaksi elektrostatik dengan dinding sel dan biomolekul
Pelapis permukaan	Memengaruhi stabilitas, aglomerasi, pelepasan ion, dan kompatibilitas biologis
Kelarutan dan disolusi	Menentukan ketersediaan ion atau spesies aktif
Agregasi	Dapat mengubah luas permukaan efektif dan perilaku material dalam medium biologis
Dosis dan waktu paparan	Menentukan besarnya efek antimikroba sekaligus risiko toksisitas

Kondisi lingkungan	pH, kadar garam, protein, oksigen, dan cahaya dapat mengubah aktivitas material

Perlu diperhatikan bahwa ukuran yang lebih kecil tidak selalu menghasilkan aktivitas terbaik. Partikel berukuran kecil mungkin memiliki luas permukaan relatif lebih besar, tetapi juga dapat menunjukkan pelepasan ion lebih cepat, kecenderungan agregasi berbeda, atau interaksi biologis yang tidak diinginkan. Oleh sebab itu, optimasi nanomaterial harus mempertimbangkan hubungan antara efektivitas antimikroba dan keamanan.

Catatan Evidensi

Aktivitas antimikroba nanopartikel sangat bergantung pada ukuran, bentuk, ion release, permukaan, dan media biologis. Literatur juga menunjukkan kemungkinan ko-seleksi atau adaptasi terhadap sebagian material berbasis logam, sehingga klaim "resistance-proof" harus dihindari.

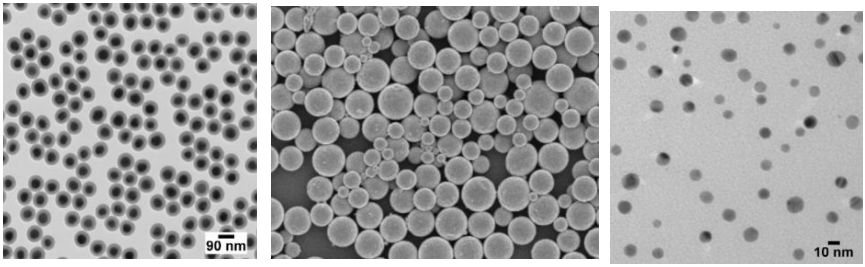
7.1 Klasifikasi Nanomaterial Antimikroba

Klasifikasi Nanomaterial Antimikroba perlu dinilai melalui hubungan antara mekanisme biologis, sifat material, dan konteks klinis. Parameter yang relevan harus diukur secara kuantitatif dan dibandingkan dengan standar terapi atau metode konvensional. Bukti preklinik yang kuat harus menggunakan model yang merepresentasikan hambatan nyata pada infeksi, termasuk jaringan, biofilm, respons imun, dan heterogenitas patogen. Klaim translasi perlu mempertimbangkan toksisitas, skala produksi, stabilitas, dan kemungkinan adaptasi mikroba.

Aspek klasifikasi nanomaterial antimikroba juga memerlukan standar pembuktian yang konsisten. Selain efficacy, studi harus mengukur parameter yang berkaitan dengan selectivity, ion release, dan struktur–aktivitas. Dengan demikian, keputusan pengembangan tidak hanya didasarkan pada aktivitas antimikroba maksimal, tetapi pada profil manfaat–risiko dan implementability.

7.2 Nanopartikel Perak

Nanopartikel perak merupakan salah satu nanomaterial antimikroba yang paling banyak diteliti. Efeknya dikaitkan dengan pelepasan Ag+, interaksi dengan membran, pengikatan gugus tiol protein, gangguan redoks, dan kerusakan komponen seluler. Aktivitas sangat dipengaruhi ukuran, coating, tingkat oksidasi, *chloride concentration*, dan kandungan protein media karena faktor-faktor tersebut mengubah ketersediaan ion. Penggunaan klinis memerlukan perhatian pada sitotoksisitas, akumulasi, dysbiosis, serta kemungkinan ko-seleksi resistensi.



A **B** **C**

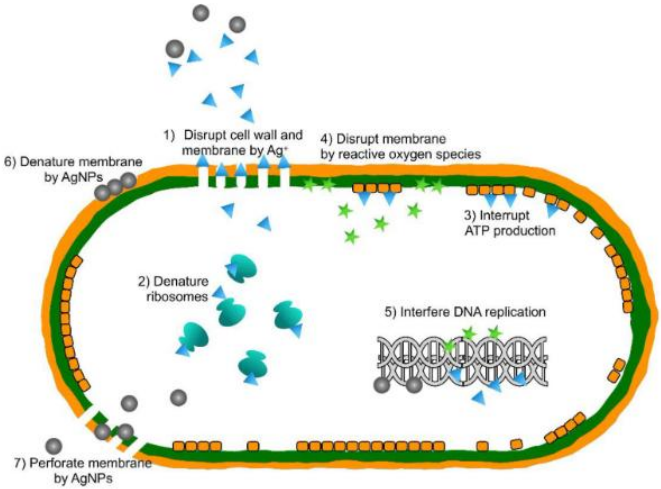
Gambar 7.1. **A**: Mikrograf Transmission Electron Microscopy (TEM) Nanopartikel Core-Shell / Silika Terlapis (Graf et al., 2003); **B**. Mikrograf Scanning Electron Microscopy (SEM) / TEM Mikrosfer/Nanopartikel Silika Polimer (Fink et al., 1968); **C**. Mikrograf TEM Nanopartikel Logam (misal: Emas/Au atau Perak/Ag) (Turkevich et al., 1951).

Pengembangan nanostruktur berbasis biomaterial menjadi strategi krusial untuk mengatasi krisis resistensi antimikroba (*antimicrobial resistance* / AMR) melalui mekanisme aksi mekanis dan penghantaran terarah. Pada Gambar A, mikrograf *Transmission Electron Microscopy* (TEM) memperlihatkan sistem *core-shell* bernanometer (90nm) dengan monodispersitas yang tinggi. Dalam aplikasi mikrobiologi, struktur inti-cangkang ini dirancang sebagai platform penghantar obat (*drug delivery system*) untuk melindungi molekul antibiotik dari degradasi enzimatis pathogen, seperti beta-laktamase sekaligus memfasilitasi pelepasan muatan secara perlahan

(*controlled release*) untuk mempertahankan konsentrasi hambat minimum di target infeksi.

Gambar B menampilkan citra *Scanning Electron Microscopy* (SEM) berupa mikrosfer/nanopartikel sferis berpermukaan halus. Struktur berbahan dasar polimer atau silika ini berfungsi sebagai agen pembawa (*carrier*) multivalen yang mampu mengikat peptide antibakteri atau bahan fitofarmaka. Luas permukaan spesifik yang tinggi dari nanostruktur sferis ini memungkinkan interaksi fisik yang kuat dengan dinding sel bakteri, merusak integritas membran luar, serta memblokir pembentukan biofilm pada bakteri resisten seperti *Pseudomonas aeruginosa* atau *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Sementara itu, Gambar C menunjukkan nanopartikel logam ultra-kecil (10nm) terdispersi secara merata. Ukuran partikel yang sangat kecil ini memberikan kemampuan penetrasi seluler yang signifikan untuk menembus dinding sel patogen. Nanopartikel logam (seperti perak atau emas) bekerja melalui mekanisme multi-target, termasuk induksi stres oksidatif via *reactive oxygen species* (ROS), disrupsi membran sel, dan pengikatan DNA/protein bakteri sehingga sangat efektif mematikan bakteri *multidrug-resistant* (MDR) tanpa memicu jalur resistensi sekunder.



Gambar 7.2 Mekanisme Kerusakan Sel Bakteri oleh Nanopartikel Perak (AgNPs) dan Ion Perak (Ag+Ag+)

Aktivitas antibakteri AgNPs melibatkan mekanisme yang saling berkaitan, yaitu kerusakan dinding dan membran sel, gangguan sintesis protein, hambatan produksi ATP, stres oksidatif, serta kerusakan DNA. Kombinasi efek tersebut dapat menghambat pertumbuhan dan menyebabkan kematian sel bakteri. Besarnya kontribusi setiap mekanisme bergantung pada karakteristik AgNPs, konsentrasi, jenis bakteri, dan kondisi lingkungan. Mekanisme tersebut diuraikan sebagai berikut (Gambar 7.2):

1. Kerusakan Dinding dan Membran Sel oleh Ion Ag+Ag+: *Disruption of cell wall and membrane by Ag^+*

Ion perak (Ag+Ag+) yang dilepaskan dari AgNPs berinteraksi dengan komponen dinding dan membran sel bakteri. Interaksi ini mengganggu integritas struktural membran, meningkatkan permeabilitas, dan menyebabkan kebocoran komponen intraseluler.

2. Denaturasi Ribosom: *Ribosome denaturation*

Ion Ag+Ag+ yang masuk ke dalam sitoplasma dapat berinteraksi dengan komponen ribosom sehingga mengganggu struktur dan fungsinya. Akibatnya, proses sintesis protein terhambat dan aktivitas sel bakteri terganggu.

3. Gangguan Produksi ATP: *Interruption of ATP production*

Ion perak dan stres intraseluler dapat mengganggu rantai transpor elektron serta aktivitas enzim yang berperan dalam produksi energi. Gangguan ini menghambat pembentukan ATP yang dibutuhkan untuk menjalankan berbagai proses metabolisme dan mempertahankan kelangsungan hidup bakteri.

4. Kerusakan Membran akibat Spesies Oksigen Reaktif (ROS): *Membrane damage by reactive oxygen species*

AgNPs dapat memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan stres oksidatif. ROS menyerang lipid penyusun membran melalui proses peroksidasi lipid (*lipid peroxidation*), sehingga struktur dan fungsi membran sel mengalami kerusakan.

5. Penghambatan Replikasi DNA: *Inhibition of DNA replication*

Ion Ag+Ag+ dan ROS dapat menyebabkan kerusakan DNA bakteri, baik melalui interaksi langsung maupun melalui stres oksidatif. Kerusakan tersebut mengganggu replikasi DNA dan pembelahan sel, sehingga menghambat pertumbuhan serta perkembangbiakan bakteri.

6. Gangguan Struktur Membran oleh AgNPs: *Membrane disruption by AgNPs*

AgNPs dapat berinteraksi secara langsung dengan permukaan membran sel bakteri. Interaksi ini berpotensi mengubah struktur dan kestabilan protein serta komponen lipid membran, sehingga fungsi membran sebagai pelindung dan pengatur pertukaran zat terganggu.

7. Perforasi atau Pembentukan Pori pada Membran: *Membrane perforation by AgNPs*

Interaksi AgNPs dengan membran dapat menyebabkan kerusakan struktural dan pembentukan pori pada kondisi tertentu. Kerusakan ini meningkatkan kebocoran sitoplasma dan hilangnya keseimbangan ion di dalam sel, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian sel bakteri.

7.2.1 Spektrum aktivitas dan aplikasi

AgNPs telah diteliti terhadap bakteri Gram-positif dan Gram-negatif serta sejumlah fungi. Perbedaan struktur dinding sel, komposisi membran, sistem pertahanan stres, dan kondisi pertumbuhan dapat menyebabkan perbedaan sensitivitas antarorganisme.

Aplikasi yang sedang dikembangkan meliputi:

1. Balutan luka antimikroba, khususnya untuk mengendalikan beban mikroba pada luka tertentu.
2. Pelapis alat medis, dengan tujuan mengurangi kolonisasi mikroba pada permukaan.

3. Material kedokteran gigi, misalnya pada formulasi pelapis atau material komposit.
4. Kemasan dan permukaan antimikroba, dengan perhatian terhadap pelepasan perak dan kemungkinan paparan.
5. Sistem kombinasi antibiotik–nanopartikel, untuk menguji apakah aktivitas antibiotik dapat ditingkatkan pada kondisi tertentu.

Efektivitas AgNPs pada suatu aplikasi tidak dapat digeneralisasi ke aplikasi lainnya. Konsentrasi yang efektif dalam kultur bakteri belum tentu aman pada jaringan hidup, sedangkan penggunaan sebagai pelapis permukaan memiliki pola paparan berbeda dari pemberian sistemik.

7.2.2 Penelitian terdahulu dan keterbatasan

Berbagai penelitian eksperimental dan tinjauan ilmiah telah membahas aktivitas antimikroba AgNPs, termasuk potensinya terhadap bakteri yang resisten terhadap antibiotik. Tinjauan mengenai nanopartikel antimikroba oleh Mondal dan kolega (2024) menguraikan mekanisme berbasis ion logam, stres oksidatif, serta tantangan toksisitas dan pengembangan aplikasi nyata.

Meskipun demikian, terdapat sejumlah keterbatasan:

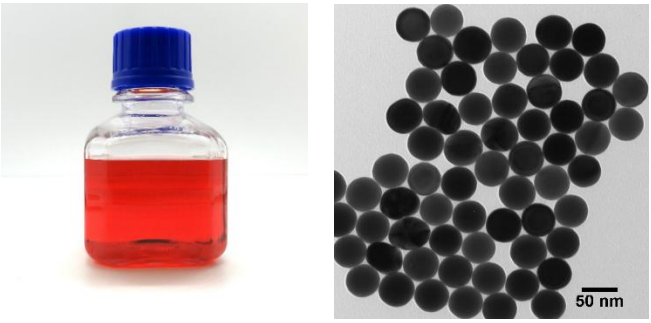
- Sitotoksisitas: perak dapat merusak sel mamalia pada kondisi paparan tertentu.
- Pelepasan ion yang sulit dikendalikan: perubahan pH dan komposisi medium dapat memengaruhi disolusi.
- Variabilitas sintesis: perubahan ukuran, bentuk, dan pelapis dapat menghasilkan aktivitas berbeda.
- Dampak lingkungan: pelepasan perak ke lingkungan dapat memengaruhi mikroorganisme non-target.
- Adaptasi mikroba: mikroorganisme dapat mengembangkan mekanisme toleransi atau resistensi terhadap paparan perak.

Dengan demikian, pengembangan AgNPs memerlukan penetapan dosis efektif, karakterisasi material, pengujian kompatibilitas biologis, dan evaluasi dampak lingkungan.

7.3 Nanopartikel Emas

7.3.1 Karakteristik nanopartikel emas

Nanopartikel emas (gold nanoparticles/AuNPs) merupakan partikel emas pada skala nano yang mempunyai sifat optik khas akibat fenomena localized surface plasmon resonance (LSPR). Fenomena ini terjadi ketika elektron konduksi pada permukaan partikel berosilasi secara kolektif sebagai respons terhadap cahaya pada panjang gelombang tertentu.



Gambar 7.3. Kinetika visual dan karakterisasi mikroskopis koloid nanopartikel emas (AuNPs). (Kiri) Penampakan fisik larutan koloid AuNPs yang menunjukkan warna merah rubi khas akibat fenomena *Localized Surface Plasmon Resonance* (LSPR). (Kanan) Mikrograf *Transmission Electron Microscopy* (TEM) yang memperlihatkan morfologi nanopartikel berbentuk sferis dengan distribusi ukuran relatif seragam (*monodisperse*) dan diameter sekitar 30–50 nm, tanpa indikasi aglomerasi.

Nanopartikel emas relatif stabil dan mudah dimodifikasi dengan ligan, antibodi, peptida, atau antibiotik. Aktivitas antimikroba intrinsiknya biasanya lebih terbatas dibanding perak, tetapi sifat plasmoniknya menjadikannya platform kuat untuk *photothermal therapy dan biosensing*. Bentuk nanorod, nanostar, atau nanoshell menggeser respons optik ke panjang gelombang yang berbeda. Dalam desain translasi, kontribusi panas, ligand, dan gold core harus dipisahkan agar mekanisme serta margin keselamatan dapat ditentukan.

AuNPs dapat diproduksi dalam bentuk nanospheres, nanorods, nanostars, nanoshells, dan struktur lainnya. Bentuk dan ukuran menentukan respons optik serta karakteristik interaksi dengan lingkungan biologis. Berbeda dari perak dan tembaga, emas relatif stabil dan umumnya tidak dipilih terutama karena pelepasan ion logam yang kuat. Dalam banyak sistem biomedis, AuNPs lebih berperan sebagai platform pembawa molekul, permukaan fungsional, atau material yang dapat diaktifkan oleh cahaya.

7.3.2 Mekanisme aktivitas antimikroba

Aktivitas antimikroba AuNPs sangat bergantung pada formulasi dan modifikasi permukaannya. Emas dalam bentuk nanopartikel tanpa modifikasi tidak selalu menunjukkan aktivitas bakterisidal yang kuat. Aktivitas dapat ditingkatkan melalui konjugasi dengan molekul atau material lain.

Beberapa pendekatan yang dikembangkan meliputi:

- Fungsionalisasi permukaan: penambahan peptida antimikroba, ligan, atau molekul lain yang berinteraksi dengan sel mikroba.
- Penghantaran senyawa antimikroba: AuNPs berfungsi sebagai pembawa yang membantu stabilitas atau distribusi senyawa aktif.
- Fototermal: struktur emas tertentu dapat menyerap cahaya dan mengubahnya menjadi panas lokal. Jika kondisi paparan tepat, panas dapat merusak mikroorganisme.
- Sistem hibrida: AuNPs digabungkan dengan polimer, oksida logam, atau material lain untuk mengombinasikan fungsi.

Dalam pendekatan fototermal, panjang gelombang, intensitas cahaya, durasi paparan, distribusi partikel, dan kenaikan suhu perlu dikendalikan. Efek terhadap mikroba juga harus dibedakan dari kerusakan jaringan akibat pemanasan.

7.3.3 Aplikasi biomedis

AuNPs berpotensi digunakan pada sistem diagnostik, penghantaran obat, sensor biologis, dan terapi berbasis cahaya. Dalam konteks antimikroba, platform emas dapat membantu membawa molekul antimikroba atau menjadi komponen sistem yang merespons rangsangan eksternal.

Salah satu keunggulan AuNPs adalah kemudahan modifikasi kimia permukaannya. Namun, hal tersebut tidak berarti semua formulasi emas otomatis aman. Ukuran, bentuk, muatan, pelapis, dosis, dan rute pemberian dapat memengaruhi distribusi jaringan serta eliminasi dari tubuh.

7.3.4 Keterbatasan

Tantangan AuNPs mencakup biaya bahan, kemungkinan akumulasi biologis, kebutuhan energi pada sistem fototermal, dan belum meratanya bukti klinis untuk berbagai aplikasi antimikroba. Penilaian keamanan harus dilakukan pada formulasi yang spesifik, bukan hanya berdasarkan sifat emas secara umum.

> AuNPs sering lebih tepat dipahami sebagai platform nanomedisin yang dapat direkayasa daripada sebagai agen antimikroba intrinsik yang selalu aktif.

7.4 Nanopartikel Tembaga

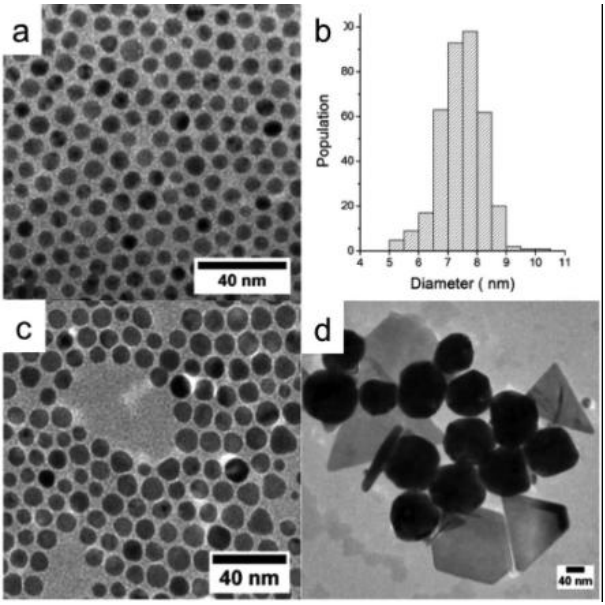


Nanopartikel tembaga dan copper oxide menawarkan aktivitas antimikroba melalui pelepasan ion, kerusakan membran, dan redox cycling. Biaya bahan relatif rendah membuatnya menarik untuk coating dan aplikasi lingkungan, tetapi kelarutan, oksidasi, dan toksisitas sel mamalia dapat membatasi pemakaian sistemik. Copper homeostasis pada bakteri juga dapat memicu respons adaptif. Karena itu, desain perlu

menyeimbangkan laju ion release dengan konsentrasi efektif lokal dan paparan jaringan.

7.4.1 Karakteristik dan jenis material

Nanopartikel tembaga mencakup tembaga elemental (Cu) dan nanopartikel berbasis oksida, seperti CuO dan Cu_2O. Ketiganya tidak boleh diperlakukan sebagai material yang identik karena memiliki struktur kimia, keadaan oksidasi, stabilitas, dan perilaku pelepasan ion yang berbeda.



Gambar 7.4. Karakterisasi mikroskopis dan distribusi ukuran nanopartikel logam. (a) Citra *Transmission Electron Microscopy* (TEM) menunjukkan nanopartikel berbentuk sferis dengan distribusi ukuran yang sangat seragam (*monodispers*) dan dispersi yang merata. (b) Histogram distribusi ukuran mengonfirmasi dominasi nanopartikel pada rentang diameter 7,5–8,0 nm dengan variasi ukuran yang relatif sempit. (c) Citra TEM memperlihatkan nanopartikel sferis dengan diameter yang relatif lebih besar dibandingkan partikel pada panel (a). (d) Citra TEM menunjukkan nanostruktur dengan variasi morfologi (*polimorfisme bentuk*), meliputi partikel sferis, prisma segitiga (*triangular nanoplatelets*), dan heksagonal. Perbedaan ukuran, keseragaman distribusi, dan bentuk partikel tersebut merupakan parameter penting yang memengaruhi sifat fisikokimia, interaksi biologis, serta potensi

aplikasi nanopartikel dalam bidang biomedis, khususnya sebagai agen antimikroba untuk mendukung penanganan *antimicrobial resistance* (AMR).

Tembaga memiliki peran biologis sebagai unsur renik, tetapi paparan berlebih dapat bersifat toksik. Pada skala nano, luas permukaan dan reaktivitas dapat mengubah interaksi tembaga dengan mikroorganisme maupun sel manusia.

7.4.2 Mekanisme antimikroba

1) Pelepasan ion tembaga. Ion Cu^{+} dan Cu^{2+} dapat berinteraksi dengan protein serta mengganggu fungsi enzim dan membran. Perubahan konsentrasi ion lokal dapat memengaruhi viabilitas sel mikroba.
2) Stres oksidatif. Dalam kondisi tertentu, siklus redoks tembaga dapat berkontribusi pada pembentukan spesies reaktif. Stres oksidatif dapat mengakibatkan kerusakan molekul biologis jika pertahanan sel tidak mampu mengimbanginya.
3) Gangguan membran dan metabolisme. Kontak dengan permukaan partikel serta pelepasan ion dapat memengaruhi integritas membran, keseimbangan ion, dan proses metabolik.

Besarnya aktivitas bergantung pada komposisi material, ukuran, keadaan oksidasi, kelembapan, pH, dan medium tempat partikel berada.

7.4.3 Tantangan pengembangan

Tembaga elemental dapat mengalami oksidasi selama penyimpanan atau penggunaan, sehingga karakteristik awal material mungkin berubah. Pengembangan produk perlu memeriksa stabilitas, pelepasan ion, ketahanan pelapis, aktivitas terhadap mikroba sasaran, dan kompatibilitas dengan sel manusia.

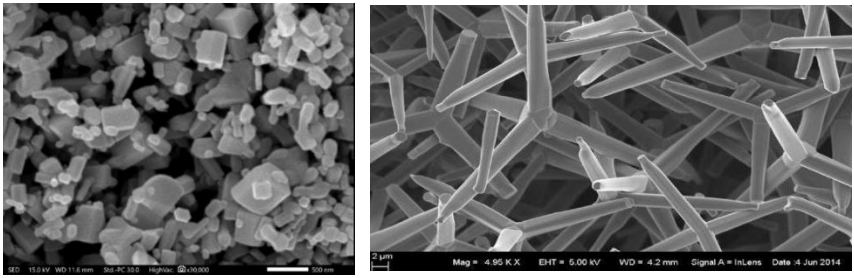
Seperti halnya nanomaterial logam lainnya, efektivitas terhadap satu spesies bakteri tidak membuktikan efektivitas terhadap seluruh mikroorganisme atau infeksi klinis.

7.5 Nanopartikel Seng Oksida

7.5.1 Karakteristik ZnO

Nanopartikel seng oksida (*zinc oxide nanoparticles*/ZnO NPs) merupakan material oksida logam semikonduktor yang banyak diteliti karena sifat optik, kimia permukaan, dan potensinya dalam berbagai aplikasi biomedis.

ZnO dapat disintesis melalui metode presipitasi, sol–gel, hidrotermal, atau pendekatan lainnya. Morfologinya dapat berupa partikel sferis, batang, bunga, atau struktur nano lainnya. Perbedaan morfologi dapat memengaruhi luas permukaan, sifat optik, dan interaksi dengan mikroorganisme.



A **B**

Gambar 7.5 Morfologi mikroskopis variasi nanostruktur seng oksida (ZnO) berdasarkan pengamatan *Scanning Electron Microscopy* (SEM). (A) Citra SEM menunjukkan nanopartikel ZnO dengan morfologi poligonal dan sferis yang mengalami aglomerasi. (B) Citra SEM memperlihatkan nanostruktur ZnO berbentuk tetrapod tiga dimensi (*tetrapod ZnO* atau t-ZnO) dengan empat cabang menyerupai silinder atau jarum yang memanjang dari pusat partikel (Büter et al., 2023; Jiang et al., 2020)

Morfologi dan karakteristik permukaan nanomaterial merupakan faktor penting yang menentukan interaksinya dengan sistem biologis. Gambar 7.5 memperlihatkan variasi morfologi nanostruktur seng oksida (ZnO) berdasarkan pengamatan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Perbedaan bentuk antara nanopartikel ZnO yang cenderung poligonal dan sferis (kiri) serta nanostruktur ZnO berbentuk tetrapod tiga dimensi (kanan) menunjukkan bahwa ZnO dapat direkayasa menjadi berbagai arsitektur nanomaterial dengan karakteristik fisik yang berbeda. Variasi tersebut berpotensi memengaruhi luas permukaan, perilaku aglomerasi, reaktivitas permukaan, dan interaksi ZnO dengan mikroorganisme.

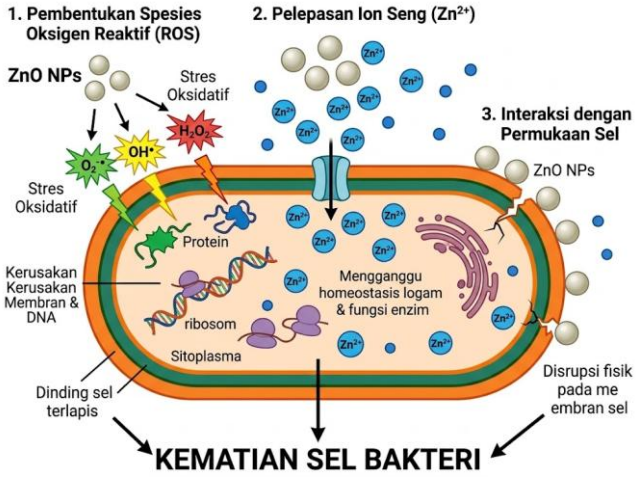
Pada citra sebelah kiri, nanopartikel ZnO tampak memiliki bentuk poligonal dan sferis dengan kecenderungan membentuk aglomerat. Aglomerasi merupakan fenomena pengelompokan partikel yang dapat mengurangi luas permukaan efektif yang bersentuhan dengan lingkungan biologis. Kondisi ini berpotensi memengaruhi distribusi partikel, pelepasan ion seng (Zn^{2+}), serta efektivitas interaksi dengan sel bakteri. Meskipun demikian, aglomerasi tidak selalu menghilangkan aktivitas antimikroba karena respons biologis juga ditentukan oleh ukuran partikel primer, sifat kimia permukaan, konsentrasi, dan kondisi media.

Sementara itu, citra sebelah kanan menunjukkan morfologi tetrapod ZnO (*tetrapod zinc oxide* atau t-ZnO), yaitu struktur tiga dimensi dengan empat cabang yang memanjang dari bagian pusat. Geometri bercabang ini dapat menghasilkan karakteristik permukaan dan pola

kontak dengan lingkungan yang berbeda dibandingkan nanopartikel konvensional. Namun, luas permukaan spesifik yang sebenarnya tidak dapat ditentukan hanya berdasarkan citra SEM; pengukuran lebih lanjut, misalnya menggunakan metode adsorpsi gas BET, diperlukan untuk mengonfirmasinya.

ZnO juga digunakan pada sejumlah produk nonmedis, tetapi keberadaan ZnO dalam produk tersebut tidak berarti setiap formulasi nanopartikelnya telah terbukti aman untuk penggunaan terapeutik.

7.5.2 Mekanisme antimikroba



Gambar 7.6 Mekanisme aktivitas antimikroba ZnO NPs (Mandal et al., 2022)

Aktivitas antimikroba ZnO NPs dapat melibatkan tiga proses utama.

1. Pembentukan spesies oksigen reaktif

ZnO dapat menghasilkan ROS melalui reaksi permukaan dan, pada kondisi tertentu, proses fotokatalitik. Spesies yang terbentuk dapat mengoksidasi komponen membran, protein, dan asam nukleat. Besarnya efek bergantung pada kondisi pencahayaan, ukuran partikel, kimia permukaan, dan lingkungan reaksi.

2. Pelepasan ion seng

ZnO dapat melepaskan ion Zn^{2+}, terutama bergantung pada pH dan kondisi medium. Ion seng dibutuhkan dalam jumlah terbatas oleh banyak organisme, tetapi konsentrasi yang berlebihan dapat mengganggu homeostasis logam dan fungsi enzim.

3. Interaksi dengan permukaan sel

Interaksi antara permukaan ZnO dan sel mikroba dapat menyebabkan perubahan pada membran serta meningkatkan efek dari proses kimia lainnya.

7.5.3 Aplikasi potensial

ZnO NPs diteliti untuk balutan luka, pelapis antimikroba, material kedokteran gigi, tekstil, dan sistem penghantaran senyawa aktif. Pada balutan luka, misalnya, material harus memberikan aktivitas terhadap mikroba tanpa menghambat migrasi sel, pembentukan jaringan baru, atau proses penyembuhan.

Penelitian yang hanya menunjukkan penurunan jumlah koloni belum cukup untuk menyimpulkan bahwa formulasi mempercepat penyembuhan luka. Klaim tersebut membutuhkan pengujian tambahan, termasuk respons sel, inflamasi, histologi, dan model penyembuhan yang relevan.

7.5.4 Penelitian dan keterbatasan

Tinjauan Mondal dan kolega (2024) membahas ZnO sebagai salah satu kelompok nanopartikel antimikroba yang aktivitasnya dapat berkaitan dengan ROS, pelepasan ion, dan karakteristik permukaan. Tinjauan tersebut juga menekankan bahwa toksisitas dan mekanisme biologis nanomaterial masih memerlukan evaluasi yang cermat.

Tantangan utamanya adalah menentukan konsentrasi yang efektif terhadap mikroba tetapi tetap aman bagi jaringan manusia. Faktor seperti pelarutan ZnO, pH, agregasi, dan durasi paparan harus menjadi bagian dari karakterisasi.

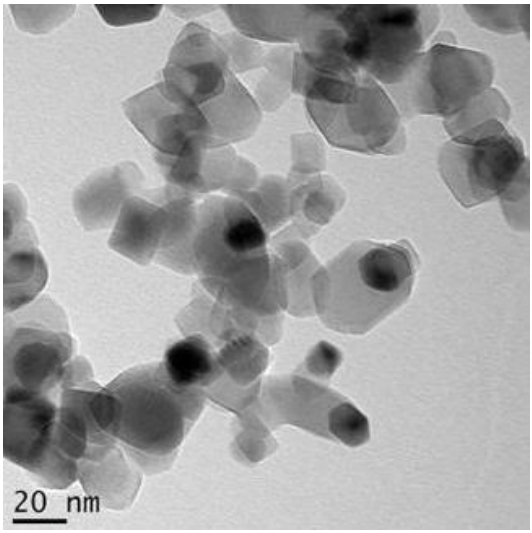
7.6 Nanopartikel Titanium Dioksida

TiO2 memiliki sifat fotokatalitik yang dapat membentuk ROS ketika diaktivasi pada kondisi cahaya yang sesuai. Fase anatase dan rutile, ukuran kristal, doping, dan luas permukaan mengubah efisiensi fotokatalisis. Aplikasi yang paling logis meliputi permukaan antimikroba atau perangkat yang dapat menerima energi eksternal. Keterbatasannya adalah penetrasi cahaya ke jaringan serta risiko oxidative injury pada sel host bila aktivasi tidak terlokalisasi.

Aspek nanopartikel titanium dioksida juga memerlukan standar pembuktian yang konsisten. Selain efficacy, studi harus mengukur parameter yang berkaitan dengan selectivity, ion release, dan struktur–aktivitas. Dengan demikian, keputusan pengembangan tidak hanya

didasarkan pada aktivitas antimikroba maksimal, tetapi pada profil manfaat–risiko dan implementability.

7.6.1 Karakteristik TiO_2



Gambar 7.7 **Gambar 7.2. Morfologi mikroskopis nanopartikel titanium dioksida (TiO_2) berdasarkan pengamatan *Transmission Electron Microscopy* (TEM).** Citra TEM menunjukkan kristalit TiO_2 berbentuk poligonal dengan bidang kristal bersudut (*faceted nanocrystals*) dan ukuran rata-rata sekitar 20 nm.

Titanium dioksida (TiO_2) merupakan material oksida logam semikonduktor yang banyak digunakan dalam penelitian fotokatalisis. Bentuk kristalnya antara lain anatase, rutile, dan brookite. Perbedaan fase kristal dapat memengaruhi karakteristik optik dan fotokatalitik.

Salah satu karakteristik penting TiO_2 adalah kemampuannya menghasilkan pasangan elektron–lubang

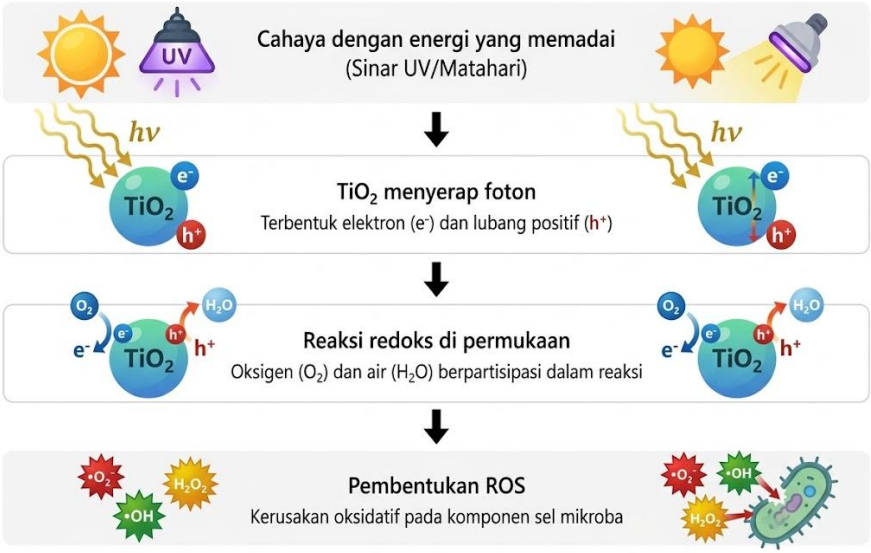
setelah menyerap foton dengan energi yang memadai. Pasangan tersebut dapat memicu reaksi redoks di permukaan material dan menghasilkan spesies reaktif. Gambat 7.7 menunjukkan partikel-partikel tersebut tampak saling bertumpang tindih dan membentuk kelompok atau aglomerat. Karakteristik ukuran, morfologi, dan struktur permukaan TiO_2 berperan dalam menentukan sifat fotokatalitiknya. Ketika terpapar cahaya dengan energi yang sesuai, TiO_2 dapat menghasilkan pasangan elektron–lubang (*electron–hole pairs*) yang memicu pembentukan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*, ROS). ROS berpotensi merusak membran sel, protein, dan materi genetik bakteri sehingga TiO_2 dapat dikembangkan sebagai material antimikroba. Dalam konteks *antimicrobial resistance* (AMR), potensi ini relevan untuk pengembangan permukaan antimikroba dan sistem pengendalian infeksi. Namun, efektivitas fotokatalitik bergantung pada fase kristal, karakteristik permukaan, kondisi pencahayaan, dan tingkat aglomerasi.

7.6.2 Mekanisme fotokatalitik

Secara sederhana, mekanisme fotokatalisis TiO_2 berlangsung melalui tahapan berikut:

1. Material menyerap cahaya dengan energi yang cukup.
2. Elektron tereksitasi dari pita valensi menuju pita konduksi, meninggalkan lubang positif.
3. Elektron dan lubang berinteraksi dengan oksigen, air, atau gugus hidroksil di permukaan.

4. Reaksi tersebut dapat menghasilkan ROS, termasuk radikal hidroksil dan spesies oksigen reaktif lainnya.
5. ROS yang terbentuk dapat merusak komponen penting sel mikroba dan menyebabkan inaktivasi.



Gambar 7.8 Alur dasar aktivitas fotokatalitik TiO_2

7.6.3 Aktivitas antimikroba dan aplikasi

TiO_2 fotokatalitik telah dipelajari untuk pengolahan air, permukaan antimikroba, material bangunan, dan pelapis tertentu. Dalam aplikasi ini, cahaya mengaktifkan proses fotokatalitik yang membantu menurunkan beban mikroba atau menguraikan kontaminan organik.

Namun, aktivitas TiO_2 dalam kondisi tanpa penyinaran tidak selalu sama dengan aktivitas fotokatalitiknya. Oleh sebab itu, hasil eksperimen harus menjelaskan sumber cahaya, panjang gelombang, intensitas, durasi paparan, serta suhu selama pengujian.

7.6.4 Tantangan dan keamanan

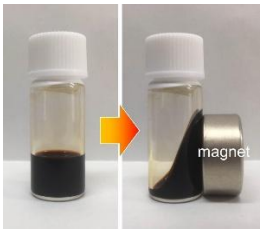
Kebutuhan cahaya yang sesuai dapat membatasi penggunaan TiO_2 pada lokasi tubuh yang tidak menerima cahaya secara memadai. Penggunaan radiasi ultraviolet juga dapat merusak jaringan dan tidak selalu cocok untuk aplikasi langsung pada manusia.

Pengembangan TiO_2 yang responsif terhadap cahaya tampak merupakan salah satu pendekatan untuk memperluas aplikasi. Akan tetapi, modifikasi material untuk meningkatkan respons cahaya juga dapat mengubah stabilitas, toksisitas, dan sifat fotokimia. Setiap formulasi tetap membutuhkan evaluasi tersendiri.

7.7 Nanopartikel Besi Oksida

7.7.1 Karakteristik dan klasifikasi

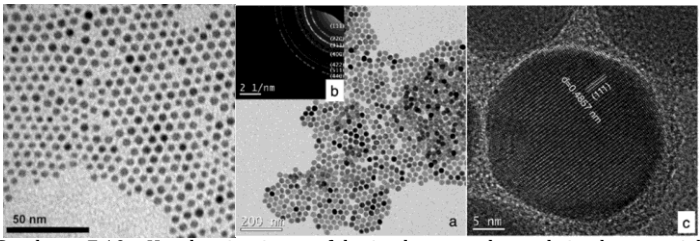
Nanopartikel besi oksida merupakan kelompok material anorganik yang memiliki potensi dalam aplikasi biomedis, diagnostik, pemisahan magnetik, dan pengendalian mikroba. Dua bentuk yang paling banyak dibahas adalah magnetit (Fe_3O_4) dan maghemit (γ-Fe_2O_3).



Magnetit mengandung besi dalam keadaan oksidasi Fe^{2+} dan Fe^{3+}, sedangkan maghemit terutama mengandung Fe^{3+}. Perbedaan keadaan oksidasi tersebut memengaruhi sifat magnetik, reaktivitas permukaan, dan perilaku kimia kedua material.

Karakteristik penting nanopartikel besi oksida meliputi:

- Respons terhadap medan magnet.
- Luas permukaan relatif yang besar.
- Kemampuan dimodifikasi dengan polimer atau biomolekul.
- Potensi aktivitas katalitik melalui reaksi redoks.
- Kemungkinan difungsionalisasi untuk membawa senyawa antimikroba.



Gambar 7.10 Karakterisasi morfologi dan struktur kristal material menggunakan mikroskop elektron: (a) citra TEM yang menunjukkan morfologi

dan distribusi partikel nano; (b) pola difraksi elektron area terpilih (SAED) yang menunjukkan karakteristik struktur kristalin material; dan (c) citra HRTEM yang memperlihatkan pola kisi kristal dengan jarak antarbidang sekitar 0,4637 nm pada bidang kristal (111) (Scott et al., 2016)

Dalam kerangka pengembangan produk, nanopartikel besi oksida perlu diterjemahkan ke target product profile yang konkret. Spesifikasi tersebut harus menggabungkan selectivity, ion release, dan struktur–aktivitas, rute pemberian, stabilitas, serta kebutuhan fasilitas. Kandidat yang unggul secara mekanistik tetapi tidak dapat diproduksi konsisten akan memiliki nilai praktis terbatas.

7.7.2 Mekanisme antimikroba

a. Aktivitas katalitik dan ROS

Besi dapat terlibat dalam reaksi redoks yang menghasilkan spesies oksigen reaktif. Salah satu mekanisme yang sering dibahas adalah reaksi Fenton, yaitu reaksi ion Fe^{2+} dengan hidrogen peroksida yang menghasilkan radikal hidroksil.

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \bullet OH$$

Radikal hidroksil memiliki reaktivitas tinggi dan dapat mengoksidasi komponen biologis. Akan tetapi, efektivitas proses Fenton bergantung pada ketersediaan hidrogen peroksida, keadaan oksidasi besi, pH, serta kondisi permukaan material.

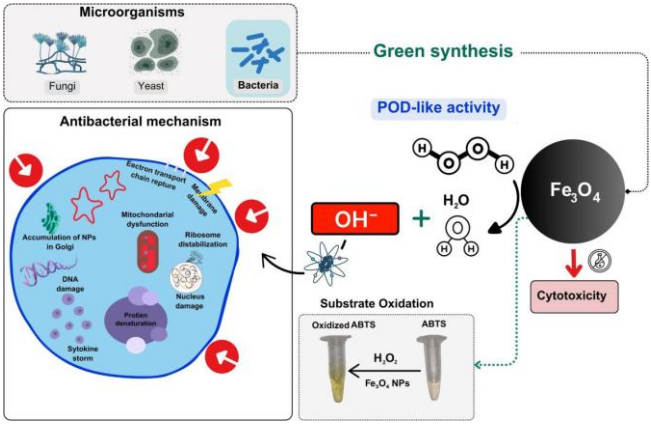
Nanopartikel besi oksida tidak selalu menghasilkan ROS dalam jumlah yang memadai untuk membunuh mikroba. Karena itu, aktivitas katalitik perlu dibuktikan melalui eksperimen yang sesuai.

b. Penghantaran antimikroba

Besi oksida dapat digunakan sebagai inti magnetik untuk membawa antibiotik, peptida antimikroba, atau senyawa lain. Lapisan polimer berfungsi membantu stabilisasi, pengikatan senyawa aktif, dan pengendalian pelepasan.

c. Pemisahan magnetik

Pada sistem pengolahan air atau penelitian laboratorium, nanopartikel magnetik dapat dirancang untuk mengikat kontaminan biologis. Partikel kemudian berpotensi dipisahkan menggunakan medan magnet eksternal. Keberhasilan proses ini bergantung pada selektivitas pengikatan, stabilitas material, serta efektivitas pemisahan.



Gambar 7.10 Mekanisme sintesis hijau (*green synthesis*) nanopartikel oksida besi ($Fe3O_4Fe_3O_4$) menggunakan mikroorganisme, seperti fungi, khamir (*yeast*), dan bakteri, serta potensi aktivitas antibakterinya (Hasan et al., 2025)

Nanopartikel $Fe_3O_4Fe_3O_4$ menunjukkan aktivitas menyerupai enzim peroksidase (*peroxidase-like/POD-like*

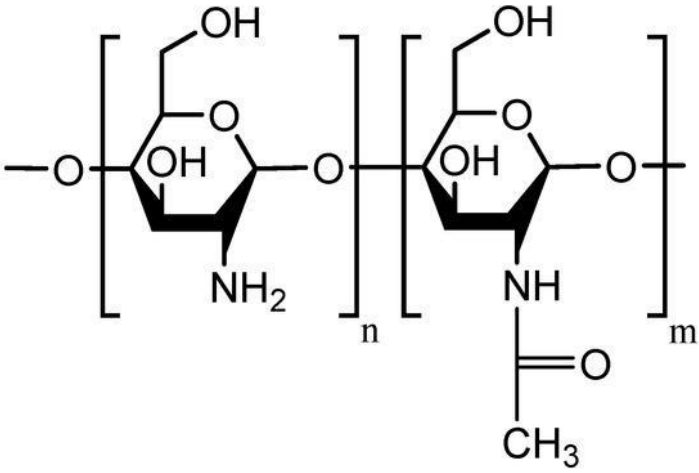
activity) yang dapat mengatalisis reaksi oksidasi substrat, seperti ABTS, dengan bantuan hidrogen peroksida ($H_2O_2H_2O_2$). Aktivitas ini berpotensi memicu pembentukan spesies reaktif yang dapat menyebabkan kerusakan membran sel, gangguan rantai transpor elektron, disfungsi mitokondria, kerusakan DNA dan inti sel, serta denaturasi protein. Berbagai mekanisme tersebut dapat berkontribusi terhadap efek antimikroba atau sitotoksik, bergantung pada jenis sel, konsentrasi nanopartikel, dan kondisi lingkungan.

7.7.4 Keterbatasan

Tantangan utamanya adalah agregasi magnetik, perubahan kimia permukaan, kemungkinan pelarutan besi, serta potensi stres oksidatif pada sel inang. Lapisan permukaan dan ukuran inti dapat mengubah distribusi biologis serta respons imun. Penggunaan dalam sistem biologis karena itu memerlukan evaluasi biokompatibilitas, stabilitas, dan eliminasi.

Fakta sains menarik:
satu platform nanopartikel besi oksida dapat dirancang untuk fungsi ganda, misalnya mengikat target biologis, membawa senyawa antimikroba, dan memberikan respons terhadap medan magnet. Konsep ini merupakan dasar pengembangan material theranostic, yakni platform yang menggabungkan fungsi diagnostik dan terapeutik.

7.8 Nanopartikel Kitosan



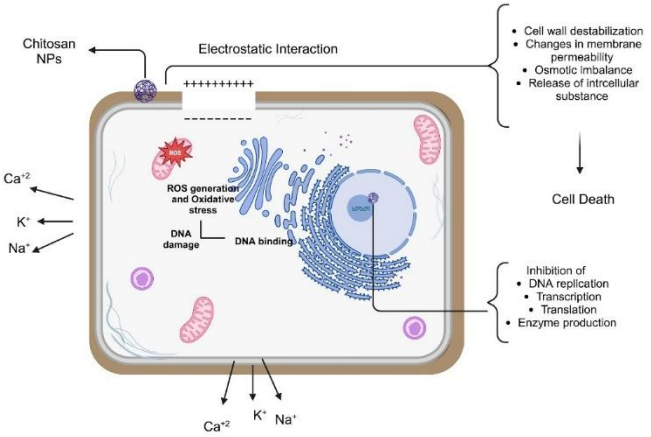
Gambar 7.11 Struktur Kimia Kitosan

Kitosan adalah polisakarida kationik yang dapat berinteraksi dengan permukaan mikroba bermuatan negatif, memiliki sifat mucoadhesive, dan mudah difungsionalisasi. Aktivitasnya bergantung pada derajat deasetilasi, berat molekul, pH, dan ionic strength. Sebagai nanocarrier, kitosan dapat meningkatkan retensi mukosal dan membawa antibiotik atau biomolekul, sedangkan sebagai material antimikroba ia dapat mengganggu integritas membran. Variabilitas bahan baku dan kelarutan fisiologis perlu dikontrol untuk menjaga reproduksibilitas.

Secara translasi, nanopartikel kitosan harus ditempatkan bersama selectivity, ion release, dan struktur–

aktivitas. Eksperimen yang hanya menunjukkan perubahan statistik tanpa effect size, comparator, dan dose–response tidak cukup untuk membangun klaim terapeutik. Replikasi independen dan pelaporan hasil negatif akan memperkuat keputusan go/no-go sebelum pengembangan yang lebih mahal.

7.8.2 Mekanisme aktivitas antimikroba



Gambar 7.12 (Mekanisme aktivitas antibakteri nanopartikel kitosan (*chitosan nanoparticles* atau Chitosan NPs) terhadap sel bakteri (Akdaşçi et al., 2025). Nanopartikel kitosan berinteraksi secara elektrostatik dengan permukaan sel bakteri yang bermuatan negatif, sehingga dapat menyebabkan destabilisasi dinding sel, perubahan permeabilitas membran, ketidakseimbangan osmotik, serta pelepasan komponen intraseluler. Selain itu, nanopartikel kitosan dapat memicu pembentukan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species* atau ROS) yang menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan DNA. Interaksi dengan materi genetik juga berpotensi menghambat replikasi DNA, transkripsi, translasi, dan produksi enzim. Gangguan pada integritas membran dan proses metabolisme sel tersebut dapat berujung pada kematian sel bakteri.

a. Interaksi elektrostatik

Dalam kondisi yang sesuai, gugus amino kitosan dapat mengalami protonasi sehingga polimer memperoleh muatan positif. Permukaan sel mikroba mengandung komponen bermuatan negatif, sehingga interaksi elektrostatik dapat mendorong adsorpsi kitosan pada permukaan sel. Interaksi tersebut dapat mengubah permeabilitas membran dan mengganggu keseimbangan ion. Efeknya dipengaruhi pH, kekuatan ionik, dan sifat permukaan mikroorganisme.

b. Pengaruh terhadap komponen membran

Adsorpsi kitosan pada permukaan sel dapat mengubah organisasi membran dan meningkatkan kebocoran komponen intraseluler. Namun, tingkat kerusakan bergantung pada ukuran, berat molekul, derajat deasetilasi, dan kondisi lingkungan.

c. Pengikatan molekul dan gangguan metabolisme

Kitosan atau turunannya dapat berinteraksi dengan molekul biologis tertentu. Pada sejumlah sistem, interaksi tersebut dikaitkan dengan perubahan aktivitas enzim dan proses metabolisme. Klaim bahwa nanopartikel kitosan secara langsung menghambat sintesis DNA, misalnya, memerlukan bukti yang lebih spesifik daripada sekadar penghambatan pertumbuhan.

d. Fungsi sebagai pembawa zat aktif

Nanopartikel kitosan dapat mengenkapsulasi atau mengikat antibiotik, peptida antimikroba, dan senyawa lain. Sistem ini berpotensi melindungi bahan aktif dari

degradasi, mengubah profil pelepasan, atau meningkatkan kontak dengan permukaan biologis.

7.8.3 Faktor yang menentukan efektivitas

Efektivitas kitosan tidak hanya ditentukan oleh ukuran nanopartikel. Beberapa parameter penting adalah:

- Derajat deasetilasi: memengaruhi jumlah gugus amino yang tersedia.
- Berat molekul: memengaruhi viskositas, konformasi, difusi, dan interaksi biologis.
- pH: menentukan derajat protonasi gugus amino dan kelarutan.
- Ukuran serta muatan permukaan: memengaruhi dispersi dan kontak dengan mikroba.
- Metode pembentukan nanopartikel: dapat mengubah struktur, stabilitas, dan kapasitas pemuatan.
- Bahan pengikat silang: dapat memengaruhi kekuatan struktur serta laju pelepasan zat aktif.

Kitosan relatif mudah mengalami perubahan kelarutan pada pH yang berbeda. Karena itu, formulasi yang stabil dalam larutan asam belum tentu mempertahankan karakteristik yang sama pada pH fisiologis.

7.8.5 Kelebihan dan keterbatasan

Kelebihan kitosan adalah kemudahan modifikasi, kemampuan membentuk film dan gel, serta potensinya

sebagai matriks pembawa zat aktif. Keterbatasannya meliputi variasi bahan baku, kelarutan yang bergantung pada pH, kemungkinan agregasi, dan variasi aktivitas biologis.

Fakta sains menarik:

perubahan gugus kimia yang relatif kecil, yakni perubahan proporsi unit asetil pada rantai kitin dapat mengubah kelarutan, muatan, dan perilaku biologis polimer secara signifikan. Ini memperlihatkan bagaimana kimia polimer menentukan fungsi suatu biomaterial.

7.9 Liposom dan Nanopartikel Lipid

7.9.1 Konsep dasar sistem penghantaran berbasis lipid

Liposom adalah vesikel yang dibentuk oleh satu atau beberapa bilayer lipid, biasanya menggunakan fosfolipid. Struktur ini mempunyai bagian membran yang bersifat relatif hidrofobik dan ruang internal yang berisi fase berair.

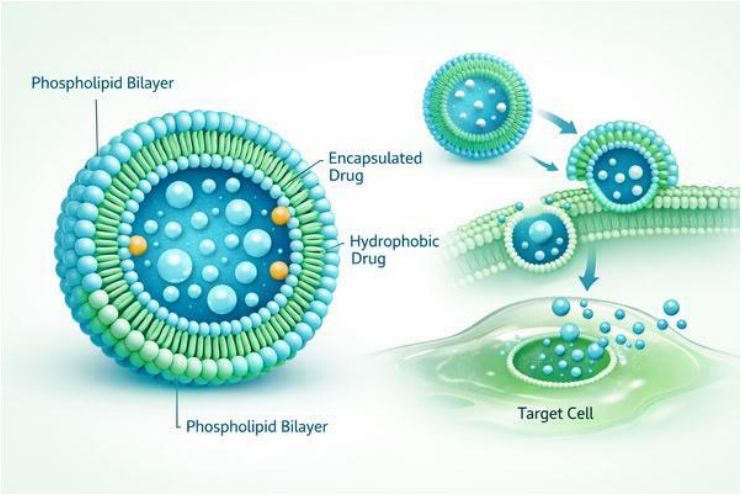
Karakteristik tersebut memungkinkan liposom membawa senyawa dengan sifat berbeda. Molekul hidrofilik dapat ditempatkan dalam kompartemen berair, sedangkan molekul lipofilik dapat berasosiasi dengan bilayer.

Nanopartikel lipid merupakan istilah yang lebih luas untuk partikel berbasis lipid pada skala nano. Kelompok ini meliputi liposom, *solid lipid nanoparticles* (SLN), *nanostructured lipid carriers* (NLC), dan *lipid nanoparticles* (LNP) dengan struktur serta komposisi berbeda.

Keempat kelompok tersebut tidak boleh dianggap identik. Liposom mempunyai bilayer yang mengelilingi

ruang berair, sedangkan SLN dan NLC memiliki matriks lipid yang relatif padat atau terstruktur. LNP untuk penghantaran asam nukleat biasanya menggunakan campuran lipid yang dirancang untuk membantu enkapsulasi dan pelepasan muatan biologis.

7.9.2 Liposom sebagai pembawa agen antimikroba



Gambar 7.13 Struktur liposom dan mekanisme penghantaran obat ke sel target. Lapisan ganda fosfolipid memungkinkan penyimpan zat hidrofilik di bagian inti serta zat hidrofobik di dalam membrane peg.bocsci

Liposom merupakan salah satu inovasi terdepan dalam teknologi penghantaran obat (*drug delivery system*) yang dirancang untuk meningkatkan efisiensi serta akurasi terapi farmakologis. Secara struktural, vesikel mikroskopis ini tersusun atas lapisan ganda fosfolipid (*phospholipid bilayer*) yang menyerupai komposisi membran sel alami.

Keunikan arsitektur ini memberikan keunggulan ganda: bagian inti yang bersifat akuatik mampu mengurung molekul obat larut air (*encapsulated drug*), sementara sela-sela lapisan membran hidrokarbonnya dapat membawa molekul obat yang larut dalam lemak (*hydrophobic drug*). Mekanisme kerja liposom yaitu:

a. Perlindungan bahan aktif

Enkapsulasi dapat mengurangi paparan bahan aktif terhadap faktor yang menyebabkan degradasi. Tingkat perlindungan bergantung pada struktur lipid, komposisi formulasi, dan sifat molekul yang dibawa.

b. Perubahan distribusi dan interaksi biologis

Liposom dapat mengubah distribusi bahan aktif dan interaksinya dengan membran sel atau jaringan. Akan tetapi, akumulasi pada lokasi infeksi tidak otomatis terjadi hanya karena obat dikemas dalam liposom.

c. Pengendalian pelepasan

Komposisi lipid, ukuran vesikel, dan sifat membran dapat memengaruhi laju pelepasan zat aktif. Sistem pelepasan terkendali berpotensi mempertahankan paparan lokal, tetapi harus dibuktikan melalui pengujian pelepasan dan aktivitas biologis.

d. Peningkatan penghantaran ke target

Permukaan liposom dapat dimodifikasi dengan ligan untuk meningkatkan interaksi dengan target tertentu. Strategi tersebut berpotensi membantu penghantaran

selektif, tetapi efisiensinya dipengaruhi lingkungan biologis dan stabilitas formulasi.

7.9.3 Nanopartikel lipid dan penghantaran asam nukleat

LNP berkembang pesat sebagai platform penghantaran molekul biologis, termasuk RNA. Dalam sistem tertentu, lipid yang dapat terionisasi membantu mengemas RNA dan mendukung pelepasan dari kompartemen intraseluler setelah partikel diinternalisasi.

Prinsip ini relevan bagi penelitian antimikroba karena RNA dapat dimanfaatkan untuk berbagai strategi penelitian, misalnya pengaturan ekspresi gen target atau penghantaran molekul yang memengaruhi fungsi mikroorganisme. Namun, penghantaran RNA ke bakteri memiliki tantangan tersendiri karena struktur dinding sel, membran, dan mekanisme pertahanan bakteri berbeda dari sel mamalia.

Dengan demikian, keberhasilan LNP dalam penghantaran RNA ke sel mamalia tidak dapat langsung disamakan dengan kemampuan menghantarkan RNA ke dalam bakteri.

7.9.4 Aplikasi potensial

- Penghantaran antibiotik.
- Penghantaran peptida antimikroba.
- Formulasi zat aktif dengan kelarutan rendah.
- Sistem penghantaran asam nukleat untuk penelitian dan terapi.

- Pengembangan formulasi untuk infeksi yang memerlukan distribusi obat terkontrol.

7.9.5 Keterbatasan

Sistem lipid dapat mengalami kebocoran zat aktif, oksidasi lipid, agregasi, perubahan ukuran selama penyimpanan, atau pelepasan yang tidak sesuai target. Stabilitas dalam serum dan cairan biologis juga dapat berbeda dari stabilitas dalam buffer laboratorium.

Fakta sains menarik:

satu vesikel liposom dapat membawa senyawa hidrofilik dan lipofilik secara bersamaan karena keduanya menempati kompartemen struktural yang berbeda. Kemampuan ini membuat liposom menarik untuk formulasi kombinasi, walaupun kompatibilitas dan stabilitas setiap bahan tetap harus diuji.

7.10 Nanomaterial Berbasis Karbon

7.10.1 Klasifikasi nanomaterial karbon

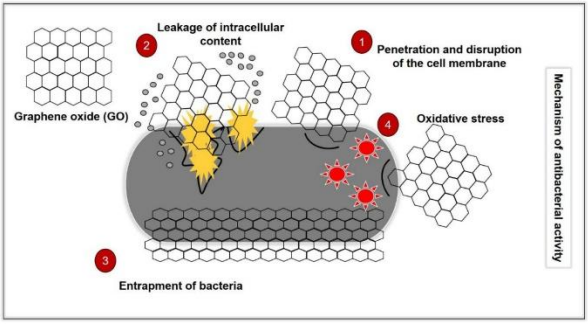
Nanomaterial berbasis karbon memiliki keragaman struktur yang luas. Kelompok utamanya meliputi:

1. Graphene. Material karbon dengan susunan atom dalam lembaran dua dimensi. Sifat elektronik dan mekaniknya bergantung pada kualitas struktur dan jumlah cacat.
2. Graphene oxide (GO). Turunan graphene yang mengandung gugus oksigen, seperti hidroksil, epoksi, dan karboksil. Gugus tersebut mengubah sifat hidrofilik, reaktivitas, dan kemampuan fungsionalisasi.

3. Reduced graphene oxide (rGO). Material yang diperoleh melalui reduksi GO. Pengurangan gugus oksigen dapat meningkatkan konduktivitas, tetapi struktur dan sifatnya tetap bergantung pada metode reduksi.
4. Carbon nanotubes (CNT). Struktur karbon berbentuk tabung yang dapat berupa single-walled carbon nanotubes atau multi-walled carbon nanotubes.
5. Carbon dots. Nanostruktur karbon berukuran sangat kecil yang sering menunjukkan fotoluminesensi. Sifat optik dan biologisnya dipengaruhi ukuran, komposisi, gugus permukaan, dan metode sintesis.

Kelompok-kelompok tersebut mempunyai karakteristik berbeda sehingga mekanisme antimikrobanya tidak dapat digeneralisasi sebagai satu proses yang sama.

7.10.2 Mekanisme antimikroba



a. Interaksi fisik dengan membran

Permukaan graphene oxide dan struktur karbon tertentu dapat berinteraksi dengan membran mikroba. Pada beberapa sistem, struktur seperti lembaran atau ujung nanotube dikaitkan dengan kerusakan membran dan perubahan permeabilitas.

Namun, istilah nanoknife yang kadang digunakan dalam literatur merupakan penyederhanaan mekanisme. Kerusakan membran tidak selalu terjadi melalui pemotongan mekanis langsung; adsorpsi, gangguan susunan lipid, kimia permukaan, dan kondisi kontak juga dapat berperan.

b. Adsorpsi dan penghilangan komponen biologis

Luas permukaan dan sifat kimia material karbon memungkinkan adsorpsi biomolekul. Proses ini dapat memengaruhi ketersediaan molekul tertentu atau mengubah interaksi antara mikroba dan permukaan.

c. Stres oksidatif

Material karbon tertentu dapat meningkatkan ROS secara langsung atau melalui kombinasi dengan komponen lain. Besarnya efek bergantung pada struktur, gugus fungsi, pencahayaan, dan lingkungan kimia.

d. Interaksi dengan biofilm

Material karbon dapat dirancang untuk mengurangi adhesi mikroba, mengubah sifat permukaan, atau membawa senyawa antimikroba. Efek terhadap biofilm harus dibedakan antara penghambatan perlekatan awal dan eliminasi biofilm yang telah terbentuk.

e. Aktivitas fototermal atau fotodinamik

Beberapa material karbon dapat menyerap cahaya dan mengubahnya menjadi panas atau mendukung pembentukan spesies reaktif. Mekanisme tersebut dapat dimanfaatkan dalam sistem antimikroba berbasis rangsangan, dengan syarat dosis cahaya dan efek terhadap jaringan non-target dikendalikan.

7.10.3 Aplikasi

Nanomaterial karbon berpotensi dikembangkan sebagai:

- Pelapis antimikroba.
- Membran filtrasi dan pengolahan air.
- Sensor mikroba.
- Material penghantaran zat aktif.
- Komposit konduktif dan fototermal.
- Material pengendali biofilm.

Carbon dots juga menarik untuk sensor fluoresen karena sifat optiknya. Akan tetapi, sinyal fluoresensi tidak selalu spesifik terhadap suatu mikroorganisme; selektivitas umumnya memerlukan pengenalan molekuler tambahan.

7.10.4 Tantangan keamanan

Aspek penting dalam pengembangan material karbon mencakup panjang dan diameter nanotube, tingkat agregasi, gugus permukaan, kemurnian, residu katalis, serta persistensi biologis. Beberapa material dapat menunjukkan efek inflamasi atau toksisitas yang bergantung pada karakteristik fisikokimianya.

Tidak tepat menyimpulkan bahwa seluruh nanomaterial karbon aman atau berbahaya secara seragam. Evaluasi harus dilakukan untuk formulasi dan rute paparan

Fakta sains menarik:

Dua material yang sama-sama tersusun atas karbon dapat memiliki sifat sangat berbeda. Graphene memiliki struktur lembaran, carbon nanotubes berbentuk tabung, sedangkan carbon dots mempunyai karakteristik optik yang berbeda. Susunan atom dan gugus permukaan dapat lebih menentukan fungsi daripada sekadar kesamaan unsur penyusunnya.

7.11 Nanokomposit dan Material Hibrida

7.11.1 Pengertian nanokomposit dan material hibrida

Nanokomposit adalah material yang menggabungkan matriks dengan satu atau lebih komponen berukuran nano untuk menghasilkan kombinasi sifat tertentu. Matriks dapat berupa polimer, keramik, logam, atau material biologis.

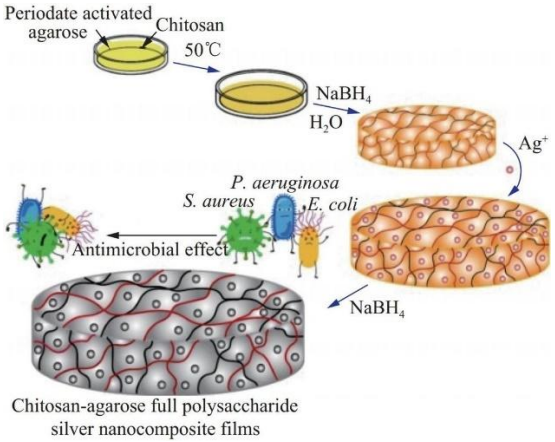
Material hibrida merupakan istilah yang lebih luas untuk sistem yang menggabungkan komponen berbeda misalnya komponen anorganik dan organic dalam satu platform fungsional. Kedua istilah ini dapat tumpang tindih, meskipun tidak selalu identik dalam penggunaan ilmiah. Tujuan penggabungan komponen meliputi:

1. Meningkatkan stabilitas dan mengurangi agregasi.
2. Mengatur pelepasan ion atau senyawa aktif.
3. Menggabungkan fungsi antimikroba dan mekanik.
4. Memperbaiki adhesi pada permukaan.

5. Menciptakan respons terhadap cahaya, pH, suhu, atau medan magnet.
6. Mengurangi pelepasan komponen aktif yang tidak terkendali.

Keberhasilan nanokomposit tidak semata-mata ditentukan oleh banyaknya komponen. Interaksi antarmuka, distribusi partikel, dan kestabilan struktur sering kali menentukan apakah kombinasi tersebut memberikan keuntungan dibandingkan komponen tunggal.

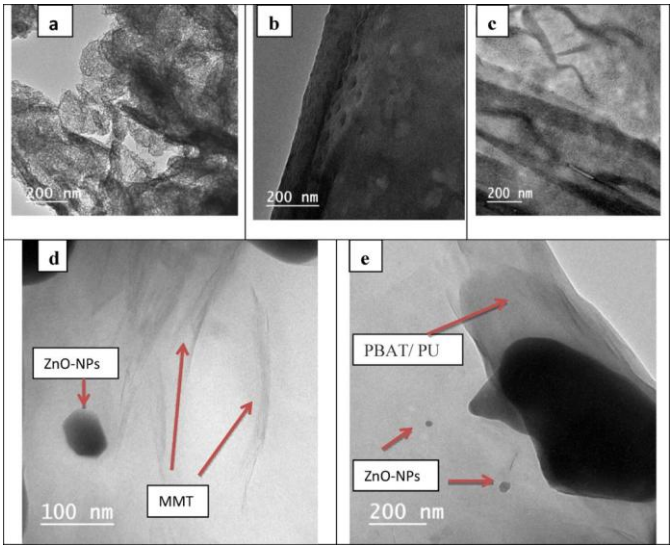
7.11.2 Contoh nanokomposit antimikroba



A. AgNP–kitosan

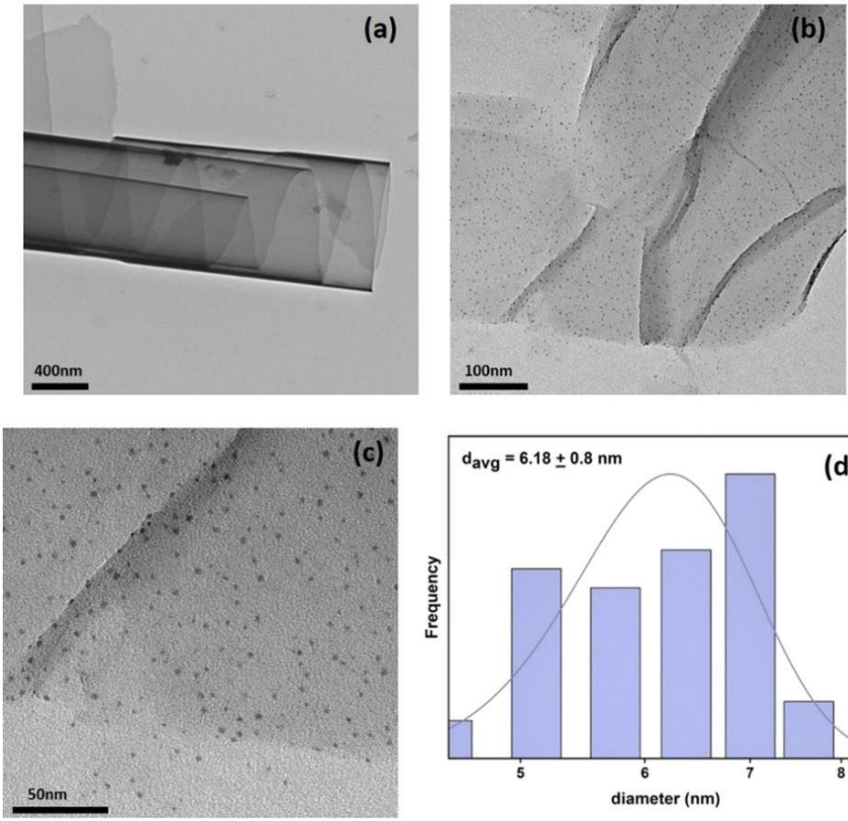
Kitosan berfungsi sebagai matriks polimer sekaligus komponen yang dapat berinteraksi dengan permukaan mikroba. AgNP menyediakan sumber aktivitas berbasis perak. Kombinasi ini berpotensi digunakan pada film, pelapis, dan material perawatan luka.

Tantangan utamanya adalah mengendalikan pelepasan perak, mempertahankan stabilitas, dan memastikan bahwa konsentrasi yang efektif tidak merusak sel inang.



B. ZnO–polimer

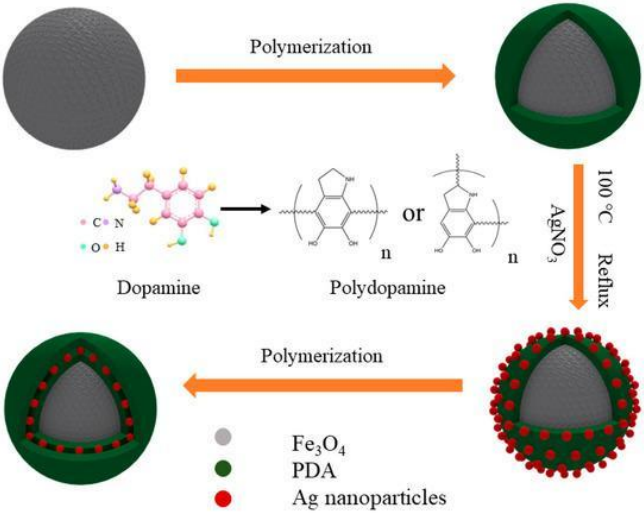
Matriks polimer membantu membentuk film dan mendistribusikan partikel ZnO. Material dapat dikembangkan untuk pelapisan dan pengemasan, dengan efektivitas yang dipengaruhi oleh keterpaparan permukaan ZnO dan kondisi penggunaannya.



C. Graphene oxide–AgNP

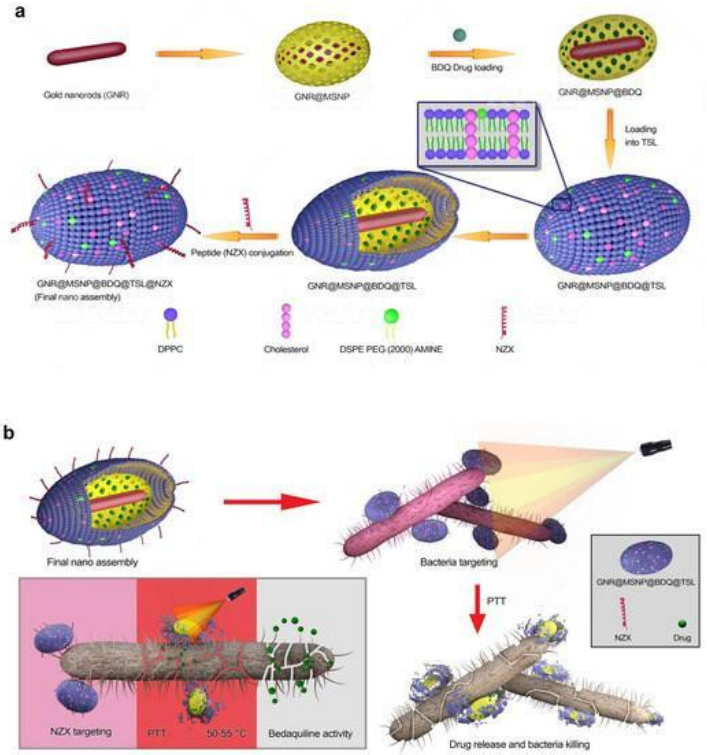
GO dapat menjadi penyangga bagi AgNP, sedangkan nanopartikel perak menyediakan komponen aktif. Penggabungan ini berpotensi memengaruhi dispersi partikel, interaksi permukaan, dan sifat material. Namun,

efek gabungan harus dibuktikan melalui perbandingan dengan masing-masing komponen secara terpisah.



D. Fe_3O_4–AgNP

Inti besi oksida menyediakan respons magnetik, sedangkan perak memberikan komponen antimikroba. Platform ini dapat dirancang untuk menggabungkan pengendalian partikel dan aktivitas antimikroba, misalnya dalam sistem pemisahan atau pengolahan air.



E. Sistem lipid–nanomaterial

Sistem lipid dapat dikombinasikan dengan nanopartikel atau senyawa aktif untuk memodifikasi penghantaran dan pelepasan. Desainnya harus mempertimbangkan kompatibilitas komponen, stabilitas membran lipid, dan kemungkinan perubahan toksisitas.

7.11.3 Sinergi, aditivitas, dan antagonisme

Salah satu alasan utama pengembangan nanokomposit adalah harapan memperoleh efek sinergis. Namun, kombinasi dua material tidak otomatis menghasilkan sinergi.

Terdapat tiga kemungkinan utama:

- Sinergis: kombinasi menghasilkan efek lebih besar daripada yang diharapkan berdasarkan model pembanding yang ditentukan.
- Aditif: efek kombinasi sesuai dengan efek gabungan yang diperkirakan menurut model tersebut.
- Antagonistik: kombinasi menghasilkan efek lebih rendah daripada yang diharapkan.

Sebagai contoh, AgNP dan antibiotik dapat menunjukkan interaksi yang menguntungkan pada kondisi tertentu, tetapi hasilnya bergantung pada jenis antibiotik, organisme, konsentrasi, serta sifat permukaan nanopartikel. Penambahan nanopartikel juga dapat mengurangi aktivitas obat apabila terjadi pengikatan yang tidak menguntungkan atau pelepasan zat aktif terhambat.

Untuk mengevaluasi interaksi tersebut, peneliti dapat menggunakan desain checkerboard assay, kurva pembunuhan kombinasi, atau model interaksi lain yang sesuai. Indeks FIC (fractional inhibitory concentration) sering digunakan untuk menilai interaksi antimikroba,

tetapi interpretasinya harus mengikuti definisi dan ambang yang ditetapkan dalam protokol penelitian.

7.11.4 Prinsip desain nanokomposit

Pengembangan nanokomposit yang efektif memerlukan pengendalian sejumlah parameter:

1. Komposisi. Proporsi tiap komponen harus dioptimalkan. Konsentrasi nanopartikel yang terlalu tinggi dapat meningkatkan toksisitas atau menyebabkan agregasi.
2. Antarmuka. Ikatan antara matriks dan nanopartikel menentukan stabilitas, transfer muatan, difusi, serta pelepasan komponen aktif.
3. Dispersi. Distribusi nanopartikel yang merata membantu mengurangi variasi aktivitas pada berbagai bagian material.
4. Porositas dan transport massa. Struktur matriks memengaruhi difusi air, oksigen, ion, dan molekul aktif.
5. Stabilitas. Material harus mempertahankan sifat yang diperlukan selama penyimpanan dan penggunaan.
6. Biokompatibilitas. Material perlu menunjukkan aktivitas terhadap target dengan risiko yang dapat diterima bagi sel manusia dan lingkungan.

7.11.5 Aplikasi dan arah pengembangan

Nanokomposit dan material hibrida berpotensi digunakan pada pembalut luka, permukaan perangkat medis, membran filtrasi, tekstil, kemasan, dan sistem penghantaran obat. Material yang responsif terhadap pH, cahaya, suhu, atau medan magnet juga sedang dikembangkan untuk memungkinkan pelepasan atau aktivasi antimikroba secara lebih terkontrol.

Pendekatan yang lebih maju menggabungkan beberapa fungsi dalam satu platform, seperti deteksi mikroba, penghambatan biofilm, dan pelepasan senyawa aktif. Meski demikian, semakin kompleks komposisi material, semakin besar kebutuhan untuk memahami interaksi antarkomponen, proses produksi, stabilitas, dan profil keamanannya.

Fakta sains menarik: dalam material hibrida, dua komponen yang masing-masing memiliki aktivitas sedang dapat menghasilkan fungsi baru karena interaksi pada antarmuka. Sebaliknya, interaksi yang tidak sesuai dapat menurunkan aktivitas keduanya. Dengan demikian, kualitas desain antarmuka sering lebih penting daripada sekadar menggabungkan banyak jenis nanomaterial.

7.12 Perbandingan Komprehensif Nanomaterial Antimikroba

Tabel berikut merangkum karakteristik sebelas kelompok material yang dibahas. Perbandingan ini bersifat konseptual, bukan peringkat efektivitas, karena aktivitas aktual bergantung pada formulasi, mikroorganisme target, dosis, dan kondisi pengujian.

Material	Mekanisme atau fungsi utama	Potensi aplikasi	Tantangan utama
AgNP	Pelepasan Ag^{+}, gangguan protein dan membran, stres oksidatif	Pembalut luka, pelapis, tekstil	Toksisitas, pelepasan perak, dampak lingkungan
AuNP	Modifikasi permukaan, penghantaran, fototermal	Biosensor, platform terapeutik	Biaya, distribusi biologis, efektivitas intrinsik yang bervariasi
CuNP/CuO	Pelepasan ion, reaksi redoks, gangguan metabolisme	Pelapis dan material fungsional	Oksidasi, sitotoksisitas, toksisitas lingkungan
ZnO	ROS, pelepasan Zn^{2+}, interaksi permukaan	Film, pelapis, fotokatalisis	Pelepasan ion dan keamanan paparan

TiO_2	Fotokatalisis dan pembentukan ROS	Permukaan fotokatalitik, pengolahan air	Kebutuhan cahaya yang sesuai, efek ROS non-target
Besi oksida	Katalisis redoks, respons magnetik, penghantaran	Pemisahan, diagnostik, material hibrida	Agregasi, perubahan kimia permukaan, keamanan
Kitosan	Interaksi elektrostatik, gangguan membran, pembawa zat aktif	Hidrogel, film, penghantaran obat	Ketergantungan pada pH, variasi bahan baku
Liposom dan LNP	Enkapsulasi, perlindungan, penghantaran, pelepasan terkontrol	Formulasi antimikroba dan penghantaran molekul	Stabilitas, kebocoran, efisiensi penghantaran

Nanomaterial karbon	Interaksi membran, adsorpsi, fungsi optik atau fototermal	Sensor, membran, komposit	Variasi struktur, persistensi, potensi toksisitas
Nanokomposit	Kombinasi mekanisme dan sifat material	Pelapis, perangkat medis, filtrasi	Interaksi antarkomponen, reproduktibilitas
Material hibrida	Fungsi gabungan dan respons terhadap rangsangan	Sistem multifungsi dan theranostic	Kompleksitas formulasi, produksi, dan regulasi

Perlu diingat bahwa kemampuan suatu material membunuh bakteri dalam kultur tidak langsung menunjukkan kemampuannya mengatasi infeksi pada manusia. Dalam tubuh, nanopartikel dapat berinteraksi dengan protein, cairan biologis, sel imun, dan jaringan. Interaksi tersebut dapat mengubah ukuran hidrodinamik, muatan permukaan, distribusi, dan aktivitas biologis material.

7.13 Tantangan Keamanan, Resistensi, dan Translasi Klinis

7.13.1 Toksisitas terhadap sel inang

Toksisitas merupakan salah satu tantangan terbesar dalam pengembangan nanomaterial antimikroba. Mekanisme yang merusak sel mikroba seperti oksidasi lipid, gangguan membran, atau interaksi dengan protein juga dapat memengaruhi sel manusia.

Evaluasi keamanan perlu meliputi sitotoksisitas, hemokompatibilitas bila relevan, respons inflamasi, genotoksisitas, serta toksisitas organ sesuai rute paparan. Pada aplikasi lingkungan, pengaruh terhadap organisme non-target dan komunitas mikroba juga harus diperhatikan.

Konsep penting yang perlu dinilai adalah therapeutic window, yakni rentang konsentrasi yang memberikan efek biologis yang diinginkan dengan risiko toksisitas yang dapat diterima. Untuk material yang digunakan secara topikal atau sebagai pelapis, penilaian paparan lokal dan pelepasan komponen aktif juga penting.

7.13.2 Apakah nanomaterial dapat mengatasi resistensi antimikroba?

Nanomaterial menarik dalam penelitian AMR karena beberapa di antaranya dapat memengaruhi beberapa target seluler secara bersamaan. Hal ini berbeda dari antibiotik yang aktivitas utamanya dapat sangat bergantung pada satu target molekuler tertentu.

Akan tetapi, tidak tepat menyatakan bahwa bakteri tidak mungkin mengembangkan resistensi terhadap nanomaterial. Mikroorganisme dapat beradaptasi melalui perubahan respons stres, pengaturan transport ion,

pembentukan biofilm, atau mekanisme lain yang bergantung pada jenis material dan tekanan seleksi.

Selain itu, paparan subletal yang berlangsung berulang dapat memberikan tekanan seleksi pada komunitas mikroba. Karena itu, penelitian perlu mempertimbangkan bukan hanya efektivitas awal, tetapi juga kemungkinan adaptasi selama paparan jangka panjang.

Ulasan Mondal dan kolega (2024) serta Desai dan kolega (2025) membahas potensi nanomaterial dalam menghadapi AMR sekaligus menekankan perlunya evaluasi toksisitas, resistensi, dan dampak ekologi.

7.13.3 Standardisasi dan reproduktibilitas

Nanomaterial dengan nama komposisi yang sama belum tentu mempunyai karakteristik yang setara. Perbedaan metode sintesis, bahan penstabil, ukuran, morfologi, dan kemurnian dapat mengubah hasil pengujian.

Oleh sebab itu, penelitian perlu melaporkan:

- Komposisi dan metode sintesis secara terperinci.
- Distribusi ukuran dan morfologi.
- Muatan permukaan serta stabilitas dispersi.
- Konsentrasi total dan, jika relevan, konsentrasi ion terlarut.
- Kondisi medium, pH, suhu, dan paparan cahaya.
- Jenis serta karakteristik mikroorganisme uji.

- Kontrol biologis dan kontrol interferensi pengukuran.
- Metode statistik dan jumlah ulangan.

Standardisasi tersebut diperlukan agar hasil penelitian dapat dibandingkan dan direproduksi oleh laboratorium lain.

7.14 Penelitian Terdahulu

1. Mondal et al. (2024) — *Antimicrobial nanoparticles: current landscape and future challenges*

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nanopartikel antimikroba memiliki potensi untuk menghambat pertumbuhan dan membunuh mikroorganisme melalui beberapa mekanisme, antara lain kerusakan membran sel, pembentukan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*, ROS), pelepasan ion logam, dan gangguan fungsi protein serta metabolisme sel. Beragam mekanisme tersebut menjadikan nanomaterial sebagai kandidat yang menarik untuk dikembangkan dalam menghadapi resistensi antimikroba. Namun, efektivitasnya sangat dipengaruhi oleh ukuran, morfologi, komposisi, dan karakteristik permukaan partikel. Ulasan ini juga menekankan bahwa toksisitas terhadap sel inang, stabilitas material, serta kemungkinan adaptasi mikroorganisme masih menjadi tantangan penting dalam penerapannya.

2. Desai et al. (2025) — *A One Health Nanotechnology Approach to Address Antimicrobial Resistance: State-of-the-Art and Strategic Outlook*

Hasil sintesis literatur dalam artikel ini menunjukkan bahwa pengembangan nanoteknologi untuk mengatasi AMR perlu mempertimbangkan keterkaitan kesehatan manusia, hewan, dan lingkungan melalui pendekatan One Health. Penulis mengulas berbagai strategi, termasuk penggunaan nanopartikel logam, biopolimer, sistem penghantaran berbasis lipid, serta material berbasis karbon. Artikel ini juga membahas mekanisme resistensi bakteri, seperti perubahan permeabilitas membran, pompa efluks, inaktivasi enzimatik, dan modifikasi target obat. Kesimpulan utamanya adalah bahwa nanoteknologi berpotensi mendukung strategi pengendalian AMR, tetapi penerapannya harus disertai evaluasi keamanan, dampak ekologis, dan pengembangan sistem yang efektif serta berkelanjutan.

3. Monika et al. (2025) — Unveiling New Frontiers in Advancements of Metal Oxides Nanoparticles (ZnO, TiO_2, CuO and Ag_2O) and Their Hybrids for Antibacterial Applications

Penelitian ini menyimpulkan bahwa nanopartikel oksida logam, khususnya ZnO, TiO_2, CuO, dan Ag_2O, memiliki

potensi sebagai material antibakteri melalui pembentukan ROS, gangguan membran sel, pelepasan ion, serta kerusakan komponen seluler. Aktivitas antibakteri dipengaruhi oleh ukuran, bentuk, luas permukaan, konsentrasi, dan metode sintesis. Penulis juga menyoroti potensi pengembangan material hibrida untuk meningkatkan fungsi antibakteri. Meskipun demikian, risiko sitotoksisitas, genotoksisitas, neurotoksisitas, imunotoksisitas, dan ekotoksisitas menjadi pertimbangan penting. Dengan demikian, optimasi aktivitas antibakteri harus berjalan seiring dengan penentuan batas paparan yang aman sebelum material diterapkan secara luas.

4. Salmani-Zarchi et al. (2024) — *Antimicrobial Feature of Nanoparticles in the Antibiotic Resistance Era: From Mechanism to Application*

Artikel tinjauan ini menunjukkan bahwa nanopartikel memiliki potensi untuk mendukung pengendalian bakteri yang resistan terhadap antibiotik dan mikroorganisme pembentuk biofilm. Mekanisme yang dibahas mencakup induksi stres oksidatif, pelepasan ion logam, kerusakan membran, dan gangguan fungsi seluler. Penulis juga menjelaskan peran nanocarrier, seperti liposom, dalam penghantaran antibiotik maupun molekul biologis. Penggunaan nanomaterial dengan beberapa mekanisme kerja berpotensi mempersulit adaptasi bakteri,

tetapi tidak menghilangkan kemungkinan munculnya resistensi. Penelitian lebih lanjut tetap diperlukan untuk memastikan efektivitas, keamanan, dan penerapannya dalam kondisi klinis.

Dimensi	Pertanyaan Kunci	Implikasi
Biologi	Apa hambatan utama pada patogen atau lokasi infeksi?	Pilih mekanisme nano yang secara langsung menjawab hambatan tersebut.
Material	Sifat material mana yang menentukan efek dan toksisitas?	Tetapkan critical material attributes dan uji secara orthogonal.
Translasi	Apakah model dan endpoint relevan terhadap praktik klinis?	Gunakan comparator standar, model representatif, dan outcome yang dapat ditindaklanjuti.
Keamanan	Apakah efek terhadap inang, mikrobioma, dan lingkungan telah dinilai?	Masukkan safe-by-design, resistome, dan life-cycle thinking sejak awal.

BAB VIII

SINTESIS DAN KARAKTERISASI NANOMATERIAL

Nanomaterial merupakan material yang memiliki setidaknya satu dimensi pada skala nanometer, umumnya sekitar 1–100 nm, sehingga memperlihatkan karakteristik fisikokimia yang dapat berbeda dari material berukuran besar (bulk material). Perubahan tersebut berkaitan dengan peningkatan rasio luas permukaan terhadap volume, efek ukuran, serta perubahan sifat optik, listrik, magnetik, mekanik, dan kimia. Dalam bidang nanomedisin dan nanomaterial antimikroba, karakteristik ini dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan interaksi dengan membran mikroba, mengendalikan pelepasan ion atau molekul aktif, serta mengoptimalkan penghantaran senyawa terapeutik.

Sintesis dan karakterisasi merupakan dua tahapan yang saling berkaitan dalam pengembangan nanomaterial. Sintesis bertujuan menghasilkan nanopartikel dengan ukuran, bentuk, komposisi, struktur, dan sifat permukaan yang sesuai dengan aplikasi yang dituju. Sementara itu, karakterisasi dilakukan untuk membuktikan bahwa material yang dihasilkan memiliki karakteristik yang diharapkan serta untuk mengevaluasi kemurnian, stabilitas, dan konsistensi antarbatch produksi. Nanopartikel yang

memiliki komposisi kimia sama belum tentu menunjukkan aktivitas biologis yang sama apabila ukuran, morfologi, muatan permukaan, atau tingkat agregasinya berbeda.

Dalam penelitian nanomaterial antimikroba, misalnya, nanopartikel perak (silver nanoparticles, AgNPs) dapat memperlihatkan aktivitas yang berbeda bergantung pada distribusi ukuran, bentuk partikel, lapisan penstabil, dan pelepasan ion Ag^+. Demikian pula, nanopartikel seng oksida (ZnO) dan titanium dioksida (TiO_2) dapat memperlihatkan perbedaan aktivitas antimikroba akibat variasi ukuran kristalit, luas permukaan, cacat kristal, dan kondisi pencahayaan. Oleh karena itu, keberhasilan sintesis tidak cukup dinilai berdasarkan terbentuknya suspensi berwarna atau munculnya satu puncak pada instrumen analisis. Diperlukan kombinasi metode karakterisasi yang saling melengkapi.

Bab ini membahas prinsip dasar sintesis nanopartikel, pendekatan *top-down* dan bottom-up, sintesis ramah lingkungan, biosintesis, fungsionalisasi permukaan, karakterisasi ukuran dan morfologi, analisis struktur serta komposisi, stabilitas dan agregasi, serta standardisasi dan reprodusibilitas.

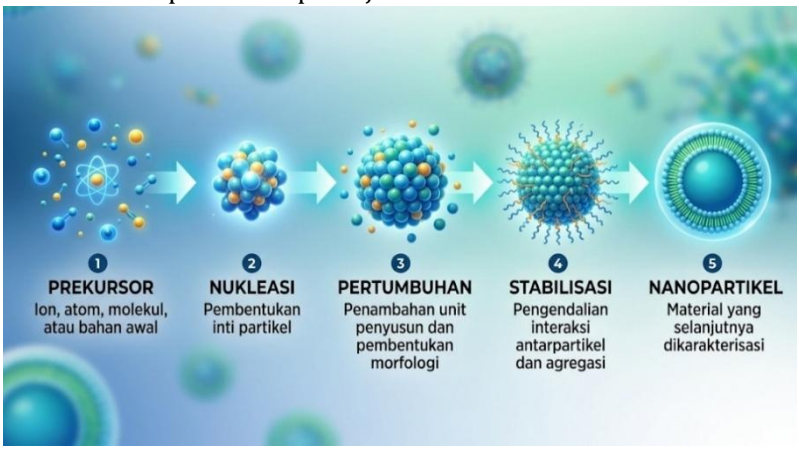
8.1 Prinsip Dasar Sintesis Nanopartikel

Sintesis nanopartikel merupakan proses pembentukan material berukuran nanometer melalui pengendalian proses fisika, kimia, atau biologis. Proses ini melibatkan beberapa tahapan penting, yaitu pembentukan inti partikel (nucleation), pertumbuhan partikel (growth), kemungkinan penggabungan atau pematangan partikel

(ripening), serta stabilisasi untuk mencegah agregasi yang tidak diinginkan. Proporsi dan kecepatan setiap tahapan menentukan ukuran akhir, distribusi ukuran, bentuk, struktur kristal, serta sifat permukaan nanopartikel.

8.1.1 Nukleasi dan pertumbuhan partikel

Nukleasi merupakan tahap awal pembentukan inti nanopartikel dari atom, ion, molekul, atau unit penyusun lainnya. Dalam sintesis kimia, nukleasi dapat terjadi ketika konsentrasi spesies terlarut mencapai kondisi lewat jenuh (supersaturation), sehingga pembentukan fase baru menjadi menguntungkan secara termodinamika. Setelah inti terbentuk, spesies penyusun material dapat berdifusi dan menempel pada permukaannya, menyebabkan pertumbuhan partikel.Secara konseptual, pembentukan nanopartikel dapat dijelaskan melalui urutan berikut:



Gambar 8.1 Mekanisme Pembentukan Nanopartikel

Pada kondisi tertentu, nukleasi yang berlangsung relatif seragam dan diikuti pertumbuhan yang terkendali dapat menghasilkan distribusi ukuran yang lebih sempit. Sebaliknya, apabila nukleasi dan pertumbuhan terjadi secara bersamaan dalam rentang waktu yang panjang, partikel yang terbentuk berpotensi memiliki distribusi ukuran yang lebih lebar. Akan tetapi, hubungan ini tidak bersifat mutlak karena kinetika reaksi, difusi, kompleksasi prekursor, serta keberadaan ligan penstabil turut memengaruhi mekanisme pembentukan partikel.

Pertumbuhan nanopartikel juga dapat disertai proses Ostwald ripening, yaitu pelarutan relatif partikel kecil yang kemudian menyumbangkan material untuk pertumbuhan partikel lebih besar. Proses ini dapat mengubah distribusi ukuran selama penyimpanan atau pemanasan. Pada sistem tertentu, agregasi dan peleburan partikel juga dapat menyebabkan peningkatan ukuran hidrodinamik atau perubahan morfologi.

8.1.2 Faktor yang memengaruhi sintesis nanopartikel

Sejumlah parameter proses harus dikendalikan karena berpengaruh terhadap karakteristik produk akhir.

- Konsentrasi prekursor. Memengaruhi kondisi lewat jenuh, laju pembentukan inti, dan ketersediaan material untuk pertumbuhan.
- Suhu. Dapat memengaruhi laju reaksi, difusi, pembentukan kristal, dan stabilitas fase.

- pH. Memengaruhi spesiasi ion, kelarutan prekursor, muatan permukaan, dan aktivitas senyawa pereduksi atau penstabil.
- Waktu reaksi. Menentukan durasi pembentukan dan pertumbuhan partikel serta kemungkinan terjadinya pematangan.
- Kecepatan pengadukan. Memengaruhi homogenitas pencampuran dan perpindahan massa.
- Jenis pelarut. Berpengaruh terhadap kelarutan, polaritas, stabilitas prekursor, dan interaksi permukaan.
- Agen pereduksi. Pada sintesis logam, menentukan proses reduksi ion logam menjadi atom netral.
- Agen penstabil atau penutup permukaan (capping agent). Membantu mengendalikan pertumbuhan dan mengurangi penggabungan antarpartikel.
- Kondisi atmosfer dan pencahayaan. Dapat memengaruhi oksidasi, reaksi fotokimia, atau pembentukan cacat material tertentu.

Pengaruh parameter tersebut bersifat saling terkait. Sebagai contoh, peningkatan pH tidak selalu menghasilkan nanopartikel yang lebih kecil karena efeknya bergantung pada jenis prekursor, mekanisme nukleasi, dan sifat ligan. Oleh sebab itu, optimasi sintesis idealnya dilakukan dengan rancangan percobaan yang sistematis, bukan hanya dengan mengubah satu parameter secara berulang tanpa pengendalian kondisi lainnya.

8.1.3 Sintesis sebagai proses pengendalian sifat material

Sintesis nanopartikel tidak hanya ditujukan untuk memperoleh material berukuran kecil, tetapi juga untuk menghasilkan karakteristik yang sesuai dengan tujuan penggunaannya. Untuk aplikasi antimikroba, parameter yang relevan dapat mencakup ukuran inti partikel, luas permukaan spesifik, kemampuan melepaskan ion, stabilitas dalam media biologis, serta kemampuan berinteraksi dengan membran mikroorganisme.

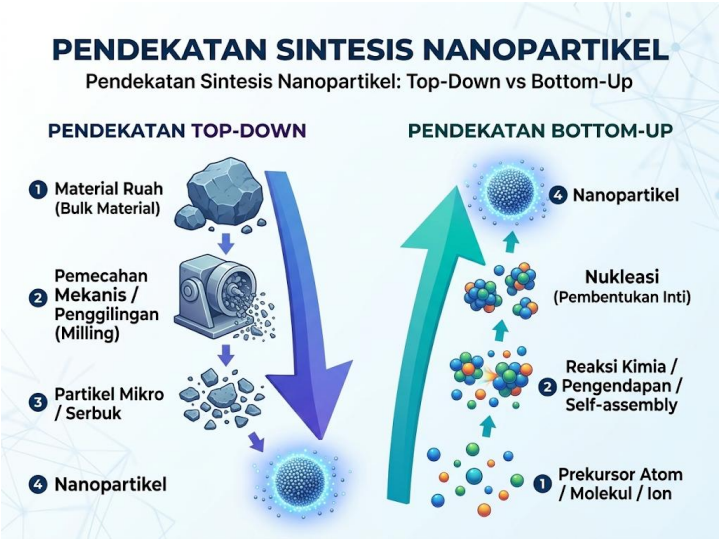
Pada AgNPs, misalnya, ukuran partikel dan lapisan permukaannya dapat memengaruhi pelepasan ion perak dan interaksi dengan komponen sel. Pada ZnO, ukuran kristalit, morfologi, dan cacat permukaan dapat memengaruhi proses fotokimia dan pembentukan spesies oksigen reaktif (reactive oxygen species, ROS). Namun, ukuran yang lebih kecil tidak selalu berarti aktivitas antimikroba yang lebih tinggi. Aktivitas aktual juga dipengaruhi oleh konsentrasi, aglomerasi, komposisi medium, jenis mikroorganisme, dan kondisi pengujian.

Dengan demikian, prinsip utama sintesis nanopartikel adalah mengendalikan hubungan antara kondisi proses, mekanisme pembentukan, dan karakteristik akhir material. Pemahaman tersebut menjadi dasar bagi pemilihan metode sintesis serta interpretasi hasil karakterisasi pada subbab berikutnya.

8.2 Pendekatan *Top-down* dan Bottom-Up

Secara umum, sintesis nanopartikel dapat dilakukan melalui dua pendekatan utama, yaitu *top-down* dan bottom-up. Perbedaan mendasar kedua pendekatan terletak pada arah pembentukan material. Pendekatan *top-down* dimulai dari material berukuran besar yang diperkecil hingga mencapai skala nanometer, sedangkan pendekatan bottom-up membentuk nanopartikel dari unit penyusun berukuran atom, ion, atau molekul.

2 Pendekatan *Top-down* dan Bottom-Up



Gambar 8.2 Pendekatan Sintesis Nanopartikel: *top-down* dan *bottom-up*

Pemilihan metode bergantung pada jenis material, ukuran dan morfologi yang diinginkan, tingkat kemurnian, kebutuhan produksi, biaya, serta tujuan aplikasi.

8.2.1 Pendekatan *top-down*

Pendekatan *top-down* merupakan metode pembentukan nanomaterial melalui pemecahan, pengikisan, atau pengurangan dimensi material awal. Proses ini dapat dilakukan secara mekanik, fisik, atau melalui teknik litografi dan ablasi.

Metode yang termasuk pendekatan ini antara lain:

1. Penggilingan mekanik (mechanical milling). Material dihancurkan menggunakan energi mekanik, misalnya melalui ball milling. Tumbukan antarb bola penggiling dan material menyebabkan pengurangan ukuran partikel.
2. Ablasi laser (laser ablation). Berkas laser berenergi tinggi diarahkan pada permukaan material sehingga sebagian material terlepas dan membentuk spesies yang dapat berkondensasi menjadi nanopartikel.
3. Etsa dan litografi. Material diproses melalui pengikisan atau pembentukan pola untuk menghasilkan struktur berukuran nano, terutama pada aplikasi elektronik dan rekayasa permukaan.
4. Penggilingan basah (wet milling). Pengurangan ukuran dilakukan dalam medium cair untuk membantu dispersi dan mengendalikan sebagian interaksi antarpartikel.

Keunggulan pendekatan *top-down* adalah kemampuannya memanfaatkan bahan awal padat serta kesesuaiannya untuk sejumlah proses manufaktur dan rekayasa struktur. Namun, pengurangan ukuran secara mekanik dapat menghasilkan distribusi ukuran yang lebar, ketidakteraturan bentuk, cacat kristal, atau kontaminasi dari peralatan penggiling. Pada proses tertentu, pengendalian ukuran hingga skala nanometer juga membutuhkan energi dan waktu yang cukup besar.

Dalam konteks material antimikroba, *top-down* dapat digunakan untuk memperoleh serbuk oksida logam berukuran lebih kecil atau menghasilkan struktur permukaan yang meningkatkan luas kontak. Meskipun demikian, aktivitas antimikroba produk tetap harus dikonfirmasi melalui karakterisasi fisikokimia dan pengujian biologis.

8.2.2 Pendekatan bottom-up

Pendekatan bottom-up membentuk nanopartikel melalui penggabungan unit penyusun berukuran kecil. Atom, ion, atau molekul mengalami reaksi kimia, reduksi, presipitasi, kondensasi, atau perakitan mandiri hingga membentuk struktur nano.

Metode yang umum digunakan meliputi:

- Presipitasi kimia. Nanopartikel dibentuk melalui reaksi antara prekursor yang menghasilkan senyawa dengan kelarutan rendah.

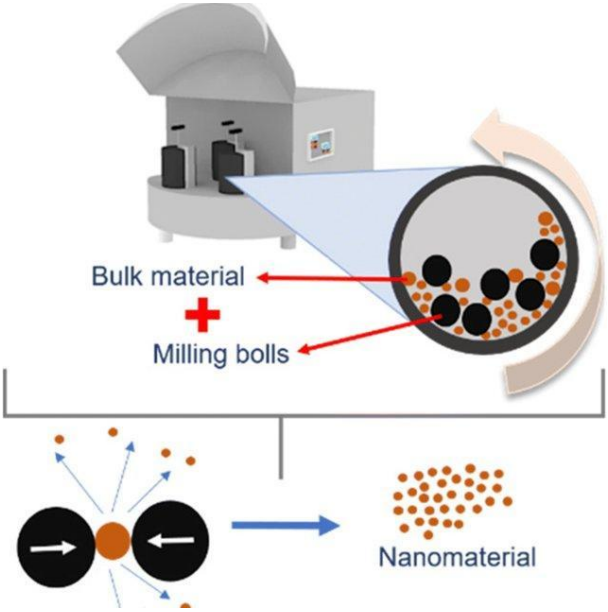
- Reduksi kimia. Ion logam direduksi menjadi atom netral yang kemudian mengalami nukleasi dan pertumbuhan, seperti pada sintesis AgNPs.
- Sol–gel. Prekursor mengalami hidrolisis dan kondensasi untuk membentuk jaringan anorganik, yang selanjutnya dapat diproses menjadi oksida logam berukuran nano.
- Hidrotermal atau solvotermal. Reaksi berlangsung dalam pelarut pada kondisi suhu dan tekanan terkendali untuk mendorong pembentukan fase kristalin.
- Deposisi uap kimia (chemical vapor deposition, CVD). Spesies prekursor dalam fase gas bereaksi atau terdekomposisi pada permukaan untuk membentuk lapisan atau struktur nanomaterial.
- Perakitan mandiri (self-assembly). Molekul atau unit penyusun membentuk struktur terorganisasi melalui interaksi nonkovalen atau interaksi kimia tertentu.

Pendekatan bottom-up umumnya menawarkan peluang lebih besar untuk mengendalikan komposisi kimia, ukuran, morfologi, dan fungsionalisasi permukaan. Namun, keberhasilannya sangat dipengaruhi oleh kemurnian prekursor, kondisi reaksi, kinetika pertumbuhan, serta pemisahan produk dari sisa reagen.

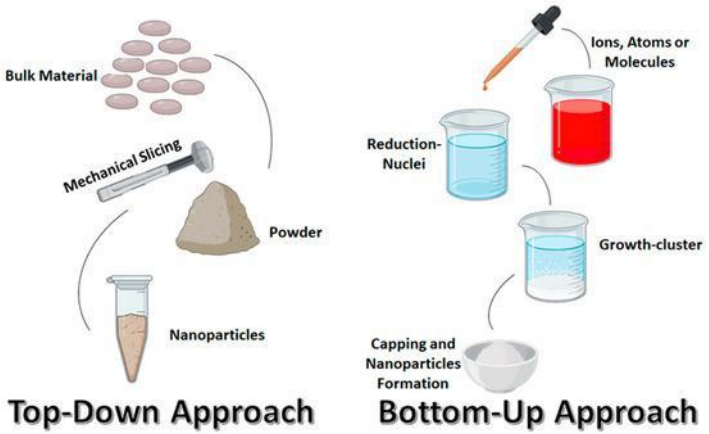
8.2.3 Perbandingan kedua pendekatan

Aspek	***Top-down***	**Bottom-up**

Bahan awal	Material berukuran besar	Atom, ion, molekul, atau prekursor
Mekanisme	Pemecahan atau pengurangan dimensi	Nukleasi, pertumbuhan, dan perakitan
Pengendalian ukuran	Dapat terbatas oleh proses penggilingan atau pengikisan	Dapat diatur melalui kondisi reaksi dan penstabil
Risiko utama	Cacat struktur dan kontaminasi proses	Residu reagen, aglomerasi, atau pertumbuhan tidak terkendali
Contoh metode	Ball milling, ablasi laser	Reduksi kimia, presipitasi, sol–gel
Aplikasi umum	Rekayasa struktur dan pengolahan serbuk	Sintesis nanopartikel logam, oksida, dan polimer



Gambar 8.3 Skema Sintesis Nanomaterial dengan Metode Ball Milling. Ilustrasi di atas menunjukkan proses penghancuran material ukuran besar (bulk material) yang dicampur bersama bola penggiling (milling balls) di dalam wadah silinder yang berputar cepat pada mesin ball mill. Ilustrasi di bawah menggambarkan mekanisme tumbukan berenergi tinggi secara mikroskopis, di mana material terhimpit dan hancur di antara dua bola yang bertubrukan hingga mereduksi ukurannya menjadi skala nano *(nanomaterial).*



Gambar 8.4. Ilustrasi konseptual dua pendekatan sintesis nanomaterial. Ilustrasi digunakan untuk memperjelas prinsip; mekanisme aktual bergantung pada metode dan material yang digunakan.

Tidak ada satu pendekatan yang selalu lebih unggul. Untuk sintesis nanopartikel logam dengan ukuran dan bentuk yang terkontrol, metode bottom-up sering dipilih. Sebaliknya, ketika bahan awal berupa serbuk padat dan proses pengurangan ukuran dapat dilakukan secara efektif, metode *top-down* dapat menjadi alternatif. Dalam pengembangan nanomaterial untuk aplikasi biologis, keputusan akhir perlu mempertimbangkan bukan hanya ukuran partikel, tetapi juga kemurnian, residu proses, stabilitas, dan keamanan.

8.3 Green Synthesis Nanopartikel

Green synthesis atau sintesis hijau merupakan pendekatan pengembangan nanomaterial yang berupaya mengurangi penggunaan bahan berbahaya, konsumsi

energi, dan dampak lingkungan selama proses produksi. Pendekatan ini dapat menggunakan pelarut yang lebih aman, bahan awal terbarukan, kondisi reaksi yang relatif ringan, serta agen pereduksi atau penstabil yang berasal dari sumber biologis.

Sintesis hijau semakin banyak dikaji untuk pembuatan nanopartikel perak, emas, seng oksida, tembaga oksida, dan berbagai nanomaterial lainnya. Namun, istilah green tidak secara otomatis berarti seluruh proses bebas bahaya. Penilaian lingkungan harus mempertimbangkan bahan baku, ekstraksi, konsumsi energi, hasil samping, pemurnian, serta nasib nanomaterial setelah digunakan.

8.3.1 Prinsip sintesis hijau

Sintesis hijau berlandaskan prinsip kimia hijau, antara lain:

1. Mengurangi pembentukan limbah dan produk samping.
2. Memilih pelarut serta bahan tambahan yang lebih aman.
3. Mengurangi kebutuhan energi melalui pengaturan suhu dan waktu reaksi.
4. Memanfaatkan bahan baku terbarukan jika memungkinkan.
5. Meminimalkan penggunaan zat pereduksi, penstabil, atau pelarut yang berbahaya.

6. Merancang produk agar memiliki fungsi yang diperlukan tanpa menimbulkan beban lingkungan yang tidak proporsional.
7. Mengevaluasi toksisitas dan dampak lingkungan selama siklus hidup produk.

Penerapan prinsip tersebut harus dinilai secara menyeluruh. Misalnya, penggunaan ekstrak tumbuhan sebagai agen pereduksi mungkin mengurangi kebutuhan terhadap reagen kimia tertentu, tetapi proses ekstraksi yang membutuhkan banyak pelarut atau energi dapat mengurangi manfaat lingkungannya.

8.3.2 Sumber bahan untuk sintesis hijau

Bahan yang digunakan dalam sintesis hijau dapat berasal dari beberapa sumber. Ekstrak tumbuhan. Daun, kulit batang, akar, bunga, buah, dan limbah pertanian dapat mengandung polifenol, flavonoid, gula pereduksi, asam organik, atau metabolit lain yang berpotensi membantu reduksi dan stabilisasi nanopartikel.

Biopolimer. Kitosan, selulosa, pati, alginat, dan biopolimer lainnya dapat berperan sebagai matriks, penstabil, atau bahan pembentuk komposit. Fungsi aktual bergantung pada struktur kimia dan kondisi proses.

Mikroorganisme atau produk biologis. Bakteri, fungi, enzim, dan biomolekul tertentu dapat membantu pembentukan nanopartikel melalui reaksi biokimia. Pendekatan ini beririsan dengan biosintesis yang dibahas pada Subbab 8.4.

Pelarut alternatif. Air dan pelarut dengan profil keselamatan yang lebih baik dapat digunakan jika kompatibel dengan reaksi. Pemilihan pelarut tetap harus mempertimbangkan kelarutan prekursor, kebutuhan pemurnian, dan kualitas produk.

8.3.3 Mekanisme pembentukan nanopartikel melalui ekstrak tumbuhan

Pada sintesis nanopartikel logam, senyawa fitokimia tertentu dapat mendonorkan elektron untuk mereduksi ion logam. Atom logam yang terbentuk selanjutnya mengalami nukleasi dan pertumbuhan. Senyawa organik dalam ekstrak juga dapat beradsorpsi pada permukaan partikel dan membantu membatasi pertumbuhan atau mengurangi agregasi.

Sebagai contoh, pada sintesis AgNPs, ion perak dari prekursor seperti perak nitrat dapat direduksi menjadi perak elemental. Perubahan warna suspensi dapat muncul akibat localized surface plasmon resonance (LSPR), yaitu osilasi kolektif elektron konduksi yang berinteraksi dengan cahaya. Akan tetapi, perubahan warna hanya merupakan indikator awal. Warna yang terbentuk tidak cukup untuk membuktikan kemurnian, ukuran, morfologi, ataupun keberhasilan pemurnian nanopartikel.



Gambar 8.5 Sintesis Hijau Nanopartike: Mekanisme Pembentukan Melalui Ekstrak Tumbuhan

Komposisi ekstrak tumbuhan dapat bervariasi berdasarkan spesies, bagian tanaman, umur bahan, lokasi tumbuh, musim, metode ekstraksi, dan kondisi penyimpanan. Variasi ini dapat menyebabkan perbedaan ukuran serta distribusi partikel antarbatch. Karena itu, sintesis hijau tetap memerlukan standardisasi bahan biologis dan kondisi proses.

8.3.4 Keunggulan dan keterbatasan sintesis hijau

Keunggulan yang berpotensi diperoleh meliputi pengurangan penggunaan reagen berbahaya, pemanfaatan bahan terbarukan, kondisi sintesis yang relatif ringan, serta peluang mengintegrasikan limbah biomassa sebagai bahan baku bernilai tambah.

Keterbatasannya meliputi ketidakseragaman komposisi bahan alami, sulitnya mengidentifikasi molekul

yang berperan dominan, kemungkinan terbentuknya lapisan organik yang tidak diinginkan, dan tantangan peningkatan skala produksi. Komponen organik yang menempel pada nanopartikel juga dapat memengaruhi pengukuran ukuran hidrodinamik, muatan permukaan, aktivitas antimikroba, dan toksisitas.

Oleh sebab itu, keberhasilan sintesis hijau perlu dinilai melalui tiga aspek: karakteristik dan kinerja nanopartikel, keamanan proses serta produk, dan manfaat lingkungan yang dapat dibuktikan. Klaim bahwa suatu metode lebih ramah lingkungan sebaiknya didukung oleh data konsumsi bahan, energi, pelarut, dan limbah, bukan hanya berdasarkan penggunaan ekstrak alami.

8.4 Biosintesis Nanopartikel

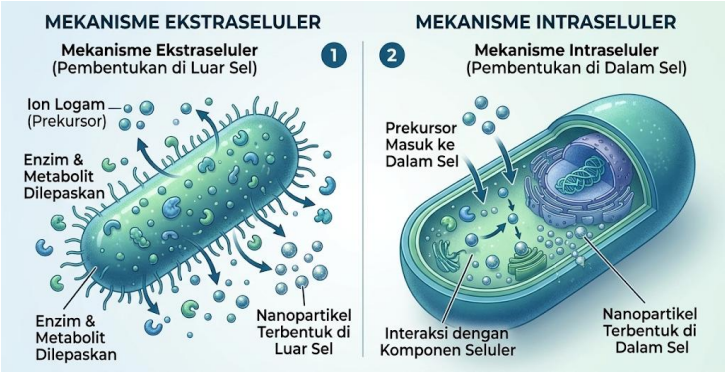
Biosintesis nanopartikel merupakan pembentukan nanomaterial dengan melibatkan organisme hidup, sistem biologis, atau komponen biologis seperti enzim, protein, peptida, dan metabolit. Pendekatan ini memanfaatkan kemampuan biologis untuk mengubah prekursor menjadi material nano melalui reaksi reduksi, oksidasi, presipitasi, mineralisasi, atau mekanisme biokimia lainnya.

Biosintesis berbeda dari sintesis hijau dalam penekanannya. Sintesis hijau merupakan konsep yang lebih luas untuk mengurangi dampak lingkungan, sedangkan biosintesis secara khusus melibatkan mekanisme biologis dalam pembentukan material. Biosintesis dapat menjadi bagian dari strategi sintesis hijau, tetapi tidak semua

biosintesis otomatis memiliki dampak lingkungan yang lebih rendah.

8.4.1 Biosintesis menggunakan bakteri

Bakteri dapat menghasilkan nanopartikel melalui mekanisme ekstraseluler maupun intraseluler. Pada mekanisme ekstraseluler, pembentukan partikel terjadi di luar sel, misalnya melalui enzim atau metabolit yang dilepaskan ke medium. Pada mekanisme intraseluler, prekursor berinteraksi dengan komponen sel dan partikel terbentuk di dalam sel atau berasosiasi dengan struktur seluler.



Gambar 8.6 Biosintesis Nanopartikel menggunakan Bakteri: Sintesis Blogenik

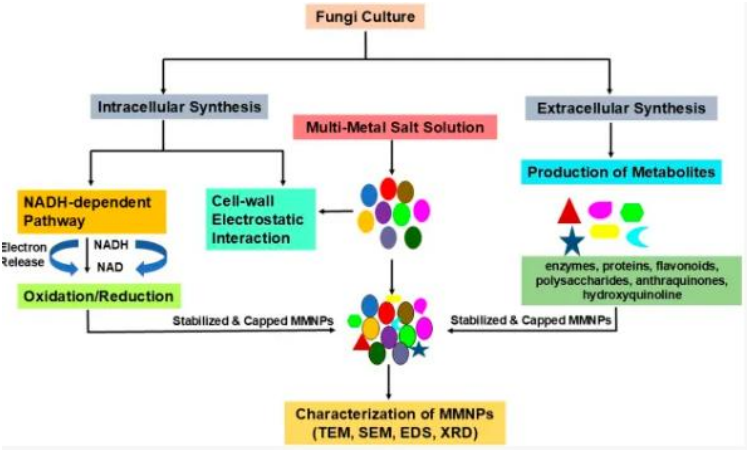
Sejumlah enzim, protein, dan metabolit dapat terlibat dalam transformasi prekursor. Pada sistem yang sesuai, ion logam dapat direduksi menjadi bentuk elemental, sedangkan pada sistem lain ion dapat mengalami presipitasi sebagai senyawa anorganik. Mekanisme spesifik tidak dapat digeneralisasi untuk semua bakteri karena bergantung

pada spesies, kondisi pertumbuhan, jenis prekursor, serta komposisi medium.

Keunggulan pendekatan bakteri adalah potensi pemanfaatan proses metabolik yang relatif selektif dan kemungkinan memperoleh nanopartikel dengan lapisan biomolekul. Namun, tantangannya mencakup waktu proses, variasi fisiologis, kontaminasi, kebutuhan pemisahan biomassa, serta risiko terbawanya endotoksin atau komponen sel ke dalam produk akhir. Isolasi dan pemurnian yang tepat menjadi sangat penting, khususnya jika nanopartikel dirancang untuk aplikasi medis.

8.4.2 Biosintesis menggunakan fungi

Fungi memiliki potensi sebagai sistem biosintesis karena dapat menghasilkan berbagai enzim, protein ekstraseluler, dan metabolit sekunder. Pada kondisi tertentu, komponen tersebut dapat berinteraksi dengan prekursor dan memfasilitasi pembentukan nanopartikel.



Gambar 8.7 **Gambar 1.X Skema Mekanisme Biosintesis Nanopartikel Multi-Logam (*Multi-Metal Nanoparticles* / MMNP) Menggunakan Kultur Jamur (*Fungi Culture*).** Gambar menguraikan dua jalur utama sintesis, yaitu jalur intraseluler (*Intracellular Synthesis*) yang melibatkan transfer elektron dependen-NADH serta interaksi elektrostatik dinding sel, dan jalur ekstraseluler (*Extracellular Synthesis*) yang memanfaatkan sekresi metabolit sekunder (enzim, protein, flavonoid, polisakarida). Kedua jalur menghasilkan MMNP yang terstabilkan dan terlapisi (*stabilized & capped*), yang selanjutnya dikarakterisasi menggunakan instrumen TEM, SEM, EDS, dan XRD (Sidhu et al., 2025).

Biosintesis nanopartikel berbasis jamur (*mycosynthesis*) dapat berlangsung melalui dua mekanisme utama, yaitu sintesis intraseluler dan sintesis ekstraseluler:

1. **Jalur Sintesis Intraseluler (*Intracellular Synthesis*)**

Pada jalur ini, larutan garam multi-logam (*Multi-Metal Salt Solution*) terlebih dahulu berinteraksi dengan permukaan dinding sel jamur melalui interaksi elektrostatik (*Cell-wall Electrostatic Interaction*).

Selanjutnya, ion-ion logam masuk ke dalam sel dan mengalami reaksi reduksi-oksidasi melalui jalur enzimatik yang bergantung pada NADH (*NADH-dependent Pathway*). Dalam proses ini, pelepasan elektron selama reaksi reduksi oksidasi (pembentukan NAD^+ dari NADH) mengubah ion-ion logam menjadi atom netral hingga membentuk inti nanopartikel di dalam sel.

2. **Jalur Sintesis Ekstraseluler (*Extracellular Synthesis*)**

Jalur ekstraseluler menjadi metode yang paling disukai karena tidak memerlukan tahap destruksi biomassa sel. Jamur mengekresikan berbagai biomolekul dan metabolit sekunder (*Production of Metabolites*) ke dalam medium cair. Senyawa-senyawa aktif seperti enzim, protein, flavonoid, polisakarida, antrakuinon, dan hidroksikuinolin bertindak secara simultan sebagai agen pereduksi (*reducing agents*) dan agen penstabil (*capping agents*). Senyawa ini mereduksi garam logam di luar sel dan sekaligus melapisi permukaan nanopartikel agar tidak terjadi agregasi.

3. **Pembentukan dan Karakterisasi Nanopartikel (MMNPs)**

Kedua jalur tersebut menghasilkan Nanopartikel Multi-Logam (*Multi-Metal Nanoparticles* / MMNPs) yang terselimuti oleh lapisan biomolekul alami (*Stabilized & Capped MMNPs*). Untuk memastikan ukuran, morfologi, komposisi unsur, dan struktur kristal dari nanopartikel yang terbentuk, dilakukan karakterisasi komprehensif menggunakan instrumen tingkat lanjut, seperti:

- **TEM** (*Transmission Electron Microscopy*) untuk analisis ukuran dan morfologi resolusi tinggi.
- **SEM** (*Scanning Electron Microscopy*) untuk menganalisis topografi dan bentuk permukaan.
- **EDS** (*Energy-Dispersive X-ray Spectroscopy*) untuk mengonfirmasi keberadaan dan kelimpahan unsur logam.
- **XRD** (*X-ray Diffraction*) untuk menentukan sifat kristalinitas nanopartikel

Keterbatasannya meliputi variasi komposisi filtrat, waktu kultur, potensi kontaminasi, serta kesulitan mengidentifikasi komponen yang benar-benar berperan dalam reduksi dan stabilisasi. Beberapa fungi juga dapat menghasilkan metabolit toksik, sehingga identitas organisme dan keamanan produk harus diperiksa sebelum aplikasi lebih lanjut.

8.4.4 Pertimbangan mutu dan keamanan biosintesis

Produk biosintesis harus dinilai berdasarkan karakteristik nanomaterial dan residu biologis yang mungkin menyertainya. Pengujian dapat mencakup identifikasi fase material, distribusi ukuran, komposisi unsur, keberadaan bahan organik, residu prekursor, serta kontaminasi mikrobiologis. Untuk penggunaan biomedis, diperlukan pula evaluasi sitotoksisitas, hemokompatibilitas atau parameter biokompatibilitas lain sesuai dengan jalur paparan dan tujuan aplikasi.

8.5 Fungsionalisasi Permukaan

Fungsionalisasi permukaan merupakan proses memodifikasi permukaan nanopartikel dengan menambahkan gugus kimia, molekul organik, polimer, biomolekul, atau komponen anorganik untuk memperoleh sifat yang sesuai dengan aplikasi tertentu. Modifikasi ini dapat mengubah stabilitas koloid, muatan permukaan, kelarutan, interaksi dengan sel, kemampuan pengenalan molekuler, dan pola pelepasan senyawa aktif.

Permukaan nanopartikel memiliki peran penting karena sebagian besar interaksi dengan lingkungan berlangsung pada antarmuka material dan medium. Pada ukuran nano, perubahan kecil pada lapisan permukaan dapat memberikan pengaruh yang bermakna terhadap perilaku material, meskipun inti nanopartikel tetap sama.

8.5.1 Tujuan fungsionalisasi permukaan

Fungsionalisasi dapat dilakukan untuk beberapa tujuan utama.

1. Meningkatkan stabilitas koloid. Lapisan permukaan dapat mengurangi kecenderungan partikel saling mendekat dan beragregasi.
2. Meningkatkan kompatibilitas biologis. Polimer atau molekul tertentu dapat mengubah interaksi permukaan dengan protein, membran sel, dan komponen biologis lainnya.
3. Mengatur penghantaran senyawa aktif. Nanopartikel dapat dimodifikasi untuk membawa

antibiotik, peptida antimikroba, atau molekul terapeutik lain.

4. Meningkatkan selektivitas pengenalan target. Antibodi, aptamer, peptida, atau ligan tertentu dapat ditambahkan untuk membantu pengenalan target biologis.
5. Mengendalikan pelepasan ion atau molekul. Lapisan permukaan dapat memengaruhi difusi, pelarutan, dan pelepasan komponen aktif.
6. Mengintegrasikan beberapa fungsi. Nanopartikel dapat dirancang agar memiliki fungsi antimikroba sekaligus fungsi diagnostik, magnetik, atau fotokatalitik.

Peningkatan satu karakteristik tidak selalu memperbaiki keseluruhan performa. Sebagai contoh, lapisan polimer yang meningkatkan stabilitas dapat sekaligus mengurangi kontak langsung nanopartikel dengan membran bakteri atau menghambat pelepasan ion aktif. Oleh karena itu, modifikasi permukaan harus dievaluasi berdasarkan tujuan aplikasinya.

8.5.2 Metode fungsionalisasi permukaan

Secara umum, fungsionalisasi permukaan dilakukan melalui dua pendekatan, yaitu modifikasi selama sintesis dan modifikasi setelah sintesis.

Modifikasi selama sintesis (in situ functionalization). Molekul penutup atau penstabil ditambahkan ketika nanopartikel terbentuk. Molekul tersebut dapat mengendalikan pertumbuhan sekaligus berinteraksi

dengan permukaan partikel. Metode ini dapat menyederhanakan proses, tetapi memerlukan pengendalian agar molekul tambahan tidak mengganggu pembentukan fase yang diinginkan.

Modifikasi setelah sintesis (post-synthesis functionalization). Nanopartikel yang telah terbentuk direaksikan dengan molekul atau material fungsional. Pendekatan ini memungkinkan pemilihan ligan berdasarkan karakteristik inti yang telah diketahui, tetapi dapat memerlukan tahapan aktivasi permukaan, pencucian, dan pemurnian tambahan.

Ikatan antara molekul fungsional dan nanopartikel dapat berupa ikatan kovalen, koordinasi, interaksi elektrostatik, atau adsorpsi fisik. Pemilihan mekanisme ikatan bergantung pada kimia permukaan material dan kondisi penggunaannya.

8.5.3 Jenis bahan fungsionalisasi

Bahan modifikasi	Fungsi utama	Pertimbangan
Polietilen glikol (PEG)	Mengubah hidrasi permukaan dan mengurangi sebagian interaksi nonspesifik	Efektivitas bergantung pada densitas dan konformasi lapisan
Kitosan	Menambah gugus amino dan dapat meningkatkan interaksi dengan	Muatan dan aktivitas dipengaruhi pH

	permukaan mikroba	serta derajat deasetilasi
Silika	Membentuk lapisan pelindung atau menyediakan permukaan untuk modifikasi lanjutan	Ketebalan lapisan dapat memengaruhi difusi dan pelepasan
Asam sitrat	Membentuk lapisan ligan dengan gugus karboksilat	Stabilitas bergantung pada pH dan komposisi medium
Antibodi atau aptamer	Pengenalan target biologis tertentu	Membutuhkan pengendalian orientasi, aktivitas, dan stabilitas
Antibiotik atau peptida antimikroba	Menggabungkan fungsi pembawa dengan aktivitas biologis	Perlu pengujian pelepasan, aktivitas, dan potensi toksisitas

8.5.4 Fungsionalisasi untuk aplikasi antimikroba

Pada AgNPs, fungsionalisasi dengan polimer atau biomolekul dapat membantu mengendalikan dispersi, pelepasan ion perak, dan interaksi dengan komponen biologis. Pada nanopartikel oksida logam, lapisan permukaan dapat memengaruhi adsorpsi molekul, transfer elektron, dan pembentukan ROS. Sementara itu, pada

nanocarrier berbasis lipid atau polimer, fungsionalisasi dapat diarahkan untuk mengatur penghantaran antibiotik dan pelepasannya di lingkungan target.

Evaluasi fungsionalisasi sebaiknya mencakup bukti bahwa molekul benar-benar terikat atau berasosiasi dengan permukaan, bukan sekadar terdapat dalam larutan. Bukti dapat diperoleh melalui kombinasi teknik seperti spektroskopi inframerah transformasi Fourier (FTIR), spektroskopi fotoelektron sinar-X (XPS), analisis termogravimetri (TGA), dan pengukuran potensial zeta. Pemilihan teknik bergantung pada jenis material serta gugus fungsi yang dianalisis.

8.6 Karakterisasi Ukuran dan Morfologi

Karakterisasi ukuran dan morfologi bertujuan menentukan dimensi, bentuk, distribusi ukuran, serta keadaan dispersi nanopartikel. Informasi tersebut penting untuk menghubungkan kondisi sintesis dengan karakteristik material dan aktivitas biologisnya.

Istilah ukuran nanopartikel perlu digunakan secara hati-hati karena beberapa metode mengukur besaran yang berbeda. Ukuran inti partikel, ukuran kristalit, dan diameter hidrodinamik tidak selalu sama.

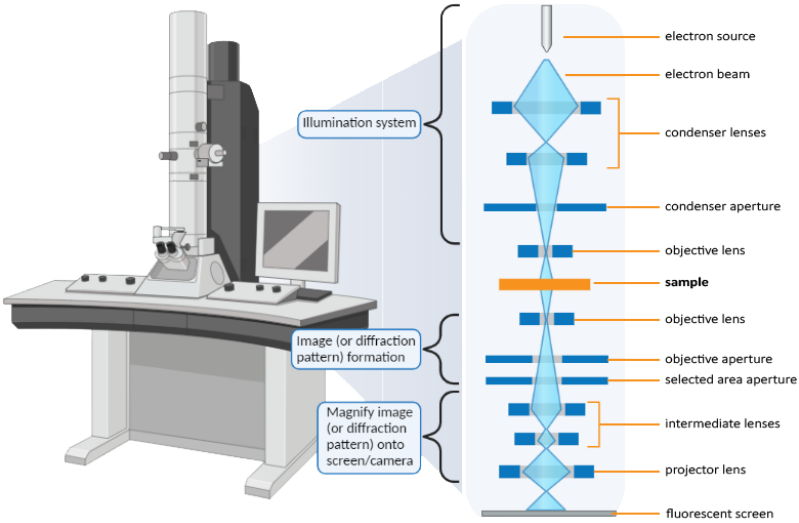
- Ukuran inti partikel merupakan dimensi fisik partikel, yang dapat diamati melalui mikroskop elektron.
- Ukuran kristalit menunjukkan ukuran domain kristal yang koheren, umumnya diperkirakan melalui analisis difraksi sinar-X.

- Diameter hidrodinamik menggambarkan ukuran efektif partikel beserta lapisan permukaan dan medium yang bergerak bersamanya saat berada dalam cairan.

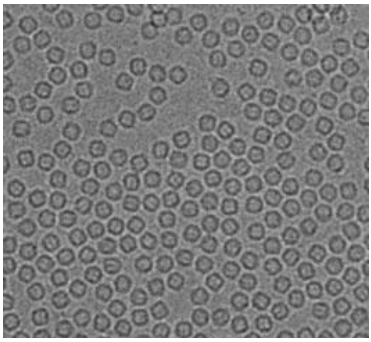
Ketiga besaran tersebut tidak boleh dipertukarkan tanpa penjelasan metode pengukurannya.

8.6.1 Mikroskop elektron transmisi (*Transmission Electron Microscopy*, TEM)

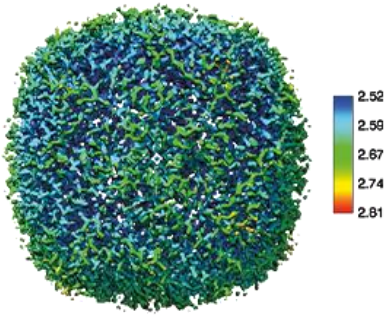
Transmission Electron Microscope (TEM) atau Mikroskop Elektron Transmisi merupakan instrumen karakterisasi berresolusi tinggi yang memanipulasi berkas elektron berenergi tinggi (80-300kV) sebagai pengganti sumber cahaya untuk menembus spesimen dan menghasilkan citra struktur internal material hingga skala sub-nanometer. Prinsip kerjanya dimulai dari pemancaran elektron oleh *electron gun* yang kemudian difokuskan oleh rangkaian lensa kondensor menuju sampel yang sangat tipis (umumnya <100nm). Saat melewati spesimen, elektron mengalami hamburan atau penyerapan berdasarkan kerapatan, ketebalan, serta nomor atom material target. Berkas elektron terhambur tersebut kemudian ditangkap dan diperbesar oleh sistem lensa objektif serta proyektor sebelum akhirnya diproyeksikan ke layar pendar (*fluorescent screen*) atau detektor digital.



Gambar 8.8 Skema komponen utama dan sistem optik elektron pada *Transmission Electron Microscope* (TEM). Instrumen ini terdiri dari tiga bagian utama: (1) *Illumination system* yang menghasilkan dan memfokuskan berkas elektron ke sampel; (2) *Image formation system* yang memfokuskan elektron setelah menembus sampel (*sample*); serta (3) *Magnification system* yang memperbesar bayangan atau pola difraksi sebelum ditangkap oleh layar pendar (*fluorescent screen*) atau kamera detektor



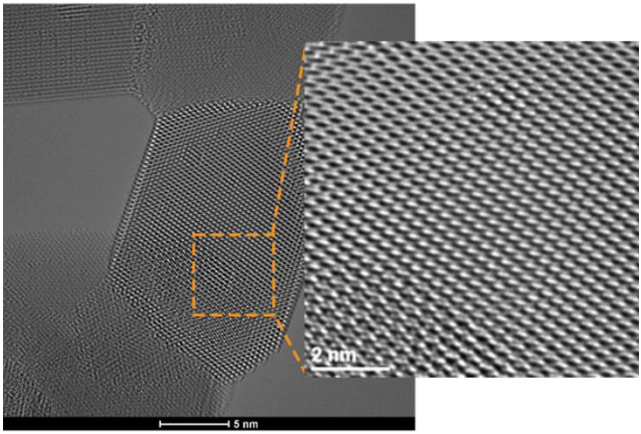
Gambar 8.9 Mikrograf *Transmission Electron Microscopy* (TEM) yang menunjukkan morfologi dan dispersi nanopartikel sferis (seperti nanokapsul / *core-shell nanoparticles*). Gambar memperlihatkan tingkat monodispersitas yang tinggi dengan struktur bulat teratur serta rongga/lapisan internal yang terdefinisi dengan jelas.



Gambar 8.10 Peta resolusi lokal tiga dimensi (3D) dari hasil rekonstruksi *cryo-electron microscopy* (cryo-EM) pada struktur kapsid protein atau nanopartikel berbentuk sferis. Gradasi warna merepresentasikan variasi resolusi spasial lokal dalam satuan ångström (A°). Wilayah berwarna biru menunjukkan resolusi tertinggi, yaitu sekitar 2,52 A°, sedangkan wilayah berwarna kuning hingga merah menunjukkan resolusi yang lebih rendah, yaitu sekitar 2,81 A°.

Secara struktural, TEM terdiri dari beberapa sistem utama yang beroperasi dalam kolom vakum tinggi untuk mencegah interaksi elektron dengan molekul udara serta melindungi filamen dari pemanasan berlebih. Sistem pencahayaan (*illumination system*) bertugas mengatur intensitas dan konvergensi berkas elektron primer, sedangkan sistem pembentukan bayangan (*image*

formation system) memanfaatkan lensa objektif serta *aperture* spesifik untuk menyaring elektron terhambur guna meningkatkan kontras visual atau membatasi area analisis. Melalui mekanisme ini, TEM tidak hanya dapat menampilkan morfologi, ukuran, dan tingkat monodispersitas nanopartikel, tetapi juga mampu memberikan informasi kristalografi melalui pola difraksi elektron (*Selected Area Electron Diffraction* / SAED) serta visualisasi struktur internal seperti batas butir, defek kristal, dan rongga *core-shell*.



Gambar 8.11 TEM nanopartikel menunjukkan resolusi atom. (Gambar diadaptasi dari *DENSsolutions*)

Namun, TEM mengamati spesimen yang telah dipersiapkan untuk kondisi vakum. Proses pengeringan dapat mengubah susunan partikel dibandingkan dengan keadaan suspensi aslinya. Selain itu, analisis beberapa citra

yang tidak representatif dapat menghasilkan estimasi ukuran yang bias.

8.6.2 Mikroskop elektron pemindai (*Scanning Electron Microscopy*, SEM)

SEM menghasilkan citra dengan memindai permukaan sampel menggunakan berkas elektron. Teknik ini memberikan informasi mengenai morfologi permukaan, bentuk partikel, tekstur, dan struktur agregat.

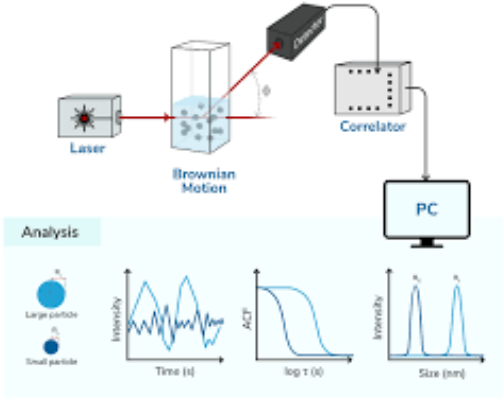


Gambar 8.12 **Mikroskop elektron pemindai (*Scanning Electron Microscopy*, SEM) (https://www.jeol.com/)**

SEM dapat digunakan untuk menilai nanopartikel yang membentuk lapisan, serbuk, atau komposit. Akan tetapi, kemampuan mengamati nanopartikel berukuran sangat kecil bergantung pada resolusi instrumen, kualitas preparasi, dan kondisi pencitraan. Untuk menentukan ukuran inti pada material berukuran sangat kecil, TEM dapat memberikan informasi yang lebih sesuai.

8.6.3 Hamburan cahaya dinamis (*Dynamic Light Scattering, DLS*)

DLS memperkirakan diameter hidrodinamik partikel dalam suspensi melalui analisis fluktuasi intensitas cahaya akibat gerak Brown. Teknik ini relatif cepat dan banyak digunakan untuk memantau ukuran partikel serta perubahan agregasi dalam medium cair.



Gambar 8.13 Skema peralatan dan prinsip kerja instrumen *Dynamic Light Scattering* (DLS). Berkas laser monokromatis ditembakkan ke sampel cair yang mengandung partikel bergerak secara acak (*Brownian Motion*). Intensitas

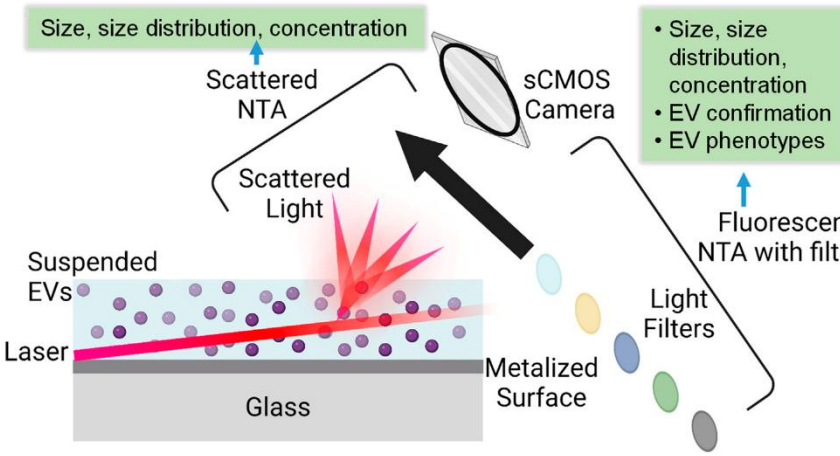
hamburan cahaya terdeteksi oleh detektor pada sudut tertentu dan diolah oleh *correlator* untuk menghasilkan fungsi autokorelasi (*Autocorrelation Function* / ACF). Fluktuasi intensitas ini diterjemahkan oleh perangkat komputer menjadi kurva distribusi ukuran partikel berbasis persamaan Stokes-Einstein.

Keunggulan DLS adalah kemampuannya mengevaluasi partikel dalam kondisi dispersi tanpa harus selalu mengeringkan sampel. Namun, hasilnya sensitif terhadap partikel besar atau agregat karena intensitas hamburan meningkat tajam seiring dengan ukuran partikel. Dalam sistem polidispers, sejumlah kecil agregat dapat memengaruhi hasil secara tidak proporsional.

Oleh karena itu, hasil DLS perlu dilaporkan bersama parameter seperti indeks polidispersitas (polydispersity index, PDI), kondisi medium, suhu, dan metode analisis distribusi. DLS tidak dapat secara langsung menggantikan pengukuran ukuran inti menggunakan mikroskop elektron.

8.6.4 Analisis pelacakan nanopartikel (*Nanoparticle Tracking Analysis*, NTA)

NTA melacak pergerakan partikel individual dalam suspensi melalui hamburan cahaya dan menghitung ukuran hidrodinamik berdasarkan gerak Brown. Teknik ini dapat memberikan informasi distribusi ukuran berbasis jumlah partikel serta estimasi konsentrasi partikel pada sistem yang memenuhi persyaratan pengukuran.

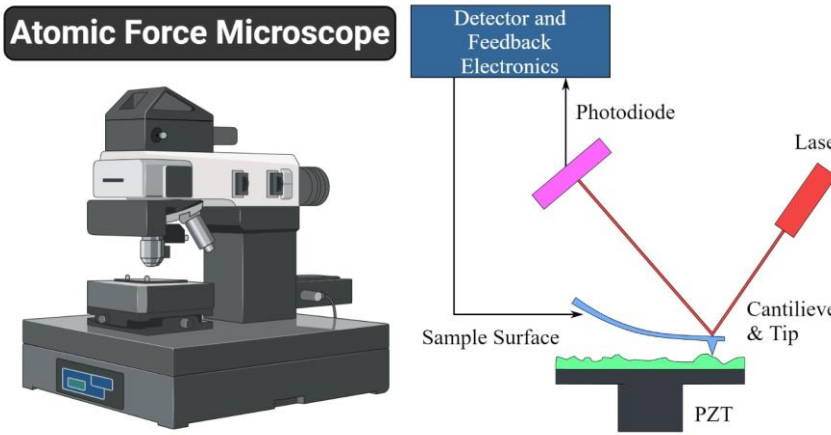


Gambar 8.14 Skema mekanisme analisis *Nanoparticle Tracking Analysis* (NTA) berbasis hamburan cahaya dan fluoresensi pada sampel vesikel ekstraseluler (*Suspended EVs*). Sinar laser dilewatkan pada ruang sampel bertumpak permukaan logam (*Metalized Surface*) di atas kaca (*Glass*). Mode *Scattered NTA* merekam hamburan cahaya oleh partikel untuk mengukur ukuran, distribusi ukuran, dan konsentrasi partikel. Sementara itu, mode *Fluorescent NTA* memanfaatkan filter cahaya (*Light Filters*) dan kamera sCMOS untuk melakukan penandaan spesifik sehingga mampu mengonfirmasi keberadaan EV serta fenotip spesifiknya.

NTA dan DLS memiliki prinsip analisis berbeda. DLS menganalisis fluktuasi intensitas hamburan dari kumpulan partikel, sedangkan NTA melacak partikel individual yang dapat terdeteksi. NTA tidak selalu sesuai untuk seluruh material, khususnya jika hamburan terlalu lemah, konsentrasi berada di luar rentang instrumen, atau terdapat gangguan dari komponen medium.

8.6.5 Mikroskop gaya atom (*Atomic Force Microscopy*, AFM)

AFM memetakan permukaan sampel dengan mengukur interaksi antara ujung probe dan permukaan material. Teknik ini dapat memberikan informasi mengenai topografi tiga dimensi, kekasaran permukaan, dan tinggi partikel.



Gambar 8.15 komponen utama dan prinsip kerja instrumen *Atomic Force Microscope* (AFM). Pemindaian topografi permukaan sampel dilakukan menggunakan jarum pemindai halus (*Tip*) yang terpasang pada tuas lentur (*Cantilever*). Perubahan interaksi gaya atomik antara *tip* dan permukaan sampel (*Sample Surface*) menyebabkan defleksi pada *cantilever*, yang kemudian dideteksi melalui pemantulan sinar laser ke *Photodiode*. Sinyal tersebut diproses oleh sistem umpan balik elektronik (*Detector and Feedback Electronics*) yang terhubung ke pemindai piezoelektrik (*PZT*) untuk menghasilkan citra topografi 3D berskala nanometer.

AFM berguna untuk nanopartikel yang dideposisikan pada substrat. Namun, pengukuran tinggi dan dimensi lateral dapat dipengaruhi oleh bentuk ujung probe, deformasi sampel, serta interaksi antara partikel dan

substrat. Oleh sebab itu, interpretasi ukuran lateral perlu mempertimbangkan efek geometris probe.

8.6.6 Perbandingan metode karakterisasi ukuran

Metode	Parameter utama	Kondisi pengukuran	Keterbatasan penting
TEM	Ukuran inti dan morfologi	Umumnya spesimen kering dalam vakum	Preparasi dapat mengubah susunan partikel
SEM	Morfologi dan tekstur permukaan	Umumnya spesimen padat atau terdeposisi	Resolusi bergantung pada instrumen dan preparasi
DLS	Diameter hidrodinamik dan PDI	Suspensi cair	Sensitif terhadap agregat dan polidispersitas
NTA	Distribusi ukuran hidrodinamik berbasis pelacakan partikel	Suspensi cair	Memerlukan konsentrasi dan kemampuan deteksi yang sesuai
AFM	Topografi, tinggi, dan	Umumnya sampel	Dimensi lateral

	kekasaran permukaan	terdeposisi pada substrat	dipengaruhi bentuk probe
XRD	Ukuran kristalit melalui pemodelan pelebaran puncak	Material dengan fase kristalin yang memadai	Bukan pengukuran langsung diameter keseluruhan partikel

8.6.7 Distribusi ukuran dan indeks polidispersitas

Nanopartikel hasil sintesis tidak selalu memiliki ukuran identik. Karena itu, ukuran rata-rata sebaiknya tidak dilaporkan tanpa informasi mengenai distribusinya.

Distribusi ukuran dapat dinilai melalui histogram hasil pengukuran mikroskopi, distribusi intensitas atau volume dari DLS, atau distribusi berbasis jumlah dari metode lain yang sesuai. Jenis distribusi harus dinyatakan dengan jelas karena setiap metode menggunakan dasar pengukuran yang berbeda.

PDI pada DLS merupakan indeks yang menggambarkan lebar distribusi ukuran berdasarkan model analisis korelasi. Nilai PDI yang lebih rendah umumnya menunjukkan distribusi yang lebih sempit, tetapi interpretasinya perlu mempertimbangkan model pengukuran, bentuk distribusi, dan kualitas data. PDI tidak boleh ditafsirkan sebagai persentase partikel yang seragam.

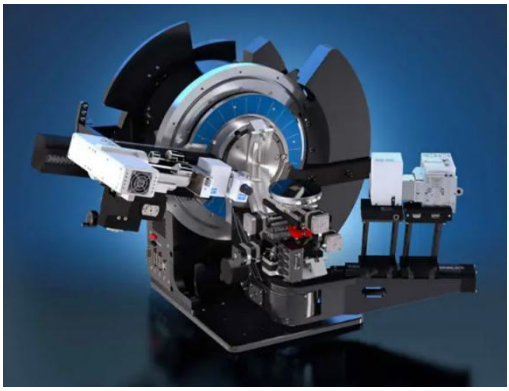
Untuk analisis mikroskopi, jumlah partikel yang diukur perlu memadai dan citra harus mewakili sampel. Pemilihan bidang pandang secara selektif berisiko menghasilkan kesimpulan yang tidak representatif.

8.7 Karakterisasi Struktur dan Komposisi

Karakterisasi struktur dan komposisi bertujuan mengidentifikasi fase kristal, unsur penyusun, ikatan kimia, gugus fungsi, dan keadaan kimia permukaan nanopartikel. Analisis ini diperlukan untuk memastikan bahwa material yang terbentuk sesuai dengan target sintesis serta untuk mendeteksi kemungkinan kontaminasi, oksidasi, atau terbentuknya fase lain.

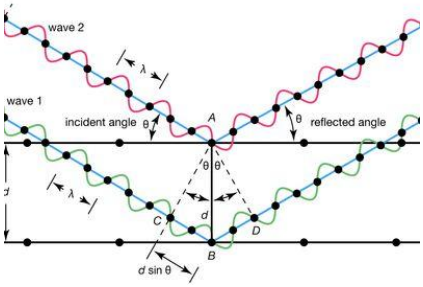
8.7.1 Difraksi sinar-X (X-Ray Diffraction, XRD)

XRD digunakan untuk mengidentifikasi fase kristal dan mempelajari struktur kristalin material. Ketika sinar-X berinteraksi dengan bidang kristal, pola difraksi yang terbentuk bergantung pada susunan atom dan jarak antarbidang kristal.



Gambar 8.5 Alat XDR (tribonet.org)

Hasil XRD umumnya ditampilkan sebagai pola intensitas terhadap sudut difraksi *2θ*. Posisi puncak dapat dibandingkan dengan basis data referensi untuk membantu mengidentifikasi fase kristal. Intensitas dan lebar puncak juga memberikan informasi mengenai orientasi, kristalinitas relatif, dan ukuran domain kristal, dengan mempertimbangkan kondisi instrumen serta model analisis.



Gambar 8.6 Skema difraksi sinar-X pada bidang-bidang kristal sejajar yang menjelaskan Hukum Bragg. Dua berkas sinar-X monokromatis dengan panjang gelombang λ datang pada bidang kristal yang berjarak d dengan sudut datang θ. Berkas kedua menempuh lintasan tambahan sebesar $2d\sin\theta$ (CBD). Interferensi konstruktif terjadi ketika beda lintasan kedua berkas tersebut merupakan kelipatan bulat dari panjang gelombang, yang dinyatakan melalui persamaan Hukum Bragg: $n\lambda=2d\sin\theta$ (Britannica.com)

Persamaan Scherrer sering digunakan untuk memperkirakan ukuran kristalit:

$$D = \frac{K\lambda}{\beta \cos\theta}$$

Keterangan:

- D = ukuran rata-rata domain kristal yang koheren;
- K = faktor bentuk, yang nilainya bergantung pada asumsi model;
- λ = panjang gelombang sinar-X;
- β = lebar puncak pada setengah tinggi maksimum (full width at half maximum, FWHM), dalam radian dan setelah koreksi pelebaran instrumen;
- θ = sudut Bragg.

Persamaan tersebut menghasilkan perkiraan ukuran kristalit, bukan ukuran langsung seluruh nanopartikel. Satu nanopartikel dapat terdiri atas satu kristalit atau beberapa domain kristal. Selain itu, pelebaran puncak dapat dipengaruhi oleh regangan kisi dan faktor instrumen.

8.7.2 Spektroskopi inframerah transformasi Fourier (FTIR)

FTIR mengidentifikasi vibrasi ikatan kimia yang menyerap radiasi inframerah pada frekuensi tertentu. Spektrum yang dihasilkan dapat membantu mengenali gugus fungsi seperti hidroksil, karbonil, karboksilat, amina, dan ikatan lain yang relevan.



Gambar 8.7 Alat FTIR (Tribonet.org)

Dalam sintesis hijau, FTIR sering digunakan untuk membandingkan spektrum ekstrak biologis sebelum dan sesudah pembentukan nanopartikel. Perubahan posisi, intensitas, atau bentuk pita dapat mengindikasikan keterlibatan gugus fungsi dalam reaksi atau interaksi dengan permukaan partikel.

Namun, FTIR tidak selalu dapat menentukan secara tunggal molekul yang bertanggung jawab terhadap reduksi atau stabilisasi. Spektrum ekstrak tumbuhan atau filtrat

mikroba merupakan gabungan sinyal dari banyak senyawa. Interpretasi yang kuat memerlukan pembanding, kontrol, dan teknik tambahan jika diperlukan.

8.7.3 Spektroskopi fotoelektron sinar-X (XPS)

XPS digunakan untuk menganalisis komposisi unsur dan keadaan kimia pada lapisan permukaan material. Teknik ini dapat membantu membedakan keadaan oksidasi unsur tertentu, mengidentifikasi komponen kimia permukaan, serta menilai perubahan setelah fungsionalisasi.

XPS sangat relevan untuk nanopartikel oksida logam dan material komposit. Sebagai contoh, analisis dapat digunakan untuk mempelajari keadaan kimia unsur logam atau keberadaan gugus yang berasal dari lapisan organik. Karena XPS terutama sensitif terhadap permukaan, hasilnya tidak selalu merepresentasikan komposisi keseluruhan partikel.

8.7.4 Spektroskopi UV–Vis

Spektroskopi UV–Vis mengukur penyerapan atau transmisi cahaya ultraviolet dan tampak oleh suatu sampel. Pada nanopartikel logam tertentu, spektrum dapat menunjukkan pita *Localized Surface Plasmon Resonance* (LSPR), yang berkaitan dengan interaksi cahaya dengan elektron konduksi.



Gambar 8.8 Spektroskopi UV–Vis (https://lsi.fleischhacker-asia.biz/)

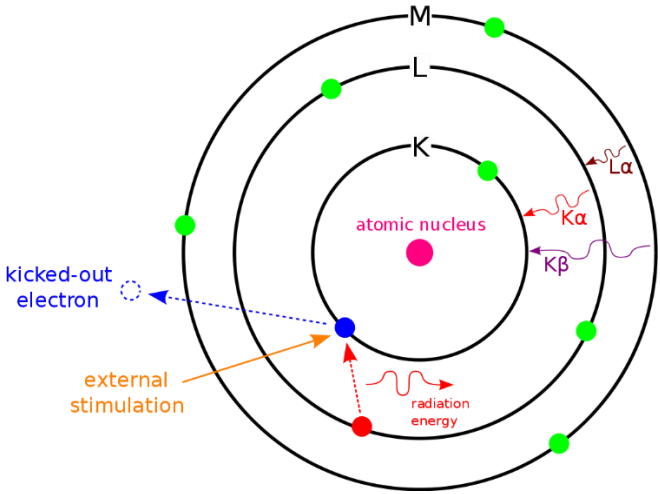
AgNPs dan AuNPs sering memperlihatkan pita optik yang dipengaruhi oleh ukuran, bentuk, komposisi, lingkungan dielektrik, dan agregasi. Pergeseran atau pelebaran pita dapat menjadi petunjuk adanya perubahan sifat partikel, tetapi bukan bukti tunggal perubahan ukuran atau keberhasilan sintesis.

Pada nanopartikel oksida logam, spektrum UV–Vis juga dapat digunakan untuk mempelajari penyerapan optik. Perkiraan celah pita optik dapat dilakukan menggunakan model yang sesuai, misalnya analisis Tauc, tetapi hasilnya sangat bergantung pada jenis transisi, kualitas data, dan asumsi analisis.

8.7.5 Spektroskopi sinar-X dispersif energi (EDS/EDX)

EDS atau EDX umumnya digunakan bersama SEM atau TEM untuk mengidentifikasi unsur dalam area yang

dianalisis. Teknik ini berguna untuk memeriksa keberadaan unsur logam, oksigen, dan unsur lain yang relevan dengan komposisi material.



Gambar 8.9 Mekanisme pembentukan fluoresensi sinar-X karakteristik (*Energy-Dispersive X-ray Spectroscopy* / EDX). Stimulasi eksternal (misalnya berkas elektron atau foton primer) mengeksitasi dan terpentalnya elektron dari kulit dalam (kulit K), menciptakan kekosongan orbital. Elektron dari kulit yang lebih luar (kulit L atau M) berpindah untuk mengisi kekosongan tersebut sambil memancarkan foton foton sinar-X karakteristik (K*a*, Kβ, atau L*a*) dengan energi yang setara dengan selisih tingkat energi antar-kulit (https://chem.libretexts.org/)

Pemetaan unsur dapat membantu menilai distribusi relatif unsur pada sampel. Namun, EDS tidak selalu dapat menentukan keadaan oksidasi atau membedakan senyawa dengan komposisi unsur yang serupa. Kuantifikasi unsur ringan dan konsentrasi rendah juga memiliki keterbatasan.

Karena itu, hasil EDS perlu dipadukan dengan teknik lain untuk memastikan identitas fase dan komposisi kimia.

8.7.6 Spektroskopi Raman

Spektroskopi Raman menganalisis hamburan cahaya tak elastis yang berhubungan dengan vibrasi molekul atau kisi kristal. Teknik ini dapat digunakan untuk mempelajari struktur material, ikatan kimia, cacat tertentu, serta karakteristik beberapa jenis nanomaterial karbon dan oksida logam.

Raman dapat melengkapi FTIR karena kedua metode memiliki aturan seleksi dan sensitivitas yang berbeda. Akan tetapi, fluoresensi sampel, pemanasan oleh laser, dan kualitas sinyal dapat memengaruhi hasil pengukuran.

8.7.7 Pemilihan teknik karakterisasi yang saling melengkapi

Tidak ada satu instrumen yang dapat menjawab seluruh pertanyaan tentang nanomaterial. Pemilihan metode harus didasarkan pada pertanyaan ilmiah yang ingin dijawab.

Pertanyaan penelitian	**Metode yang relevan**
Apakah fase kristal yang ditargetkan terbentuk?	XRD, didukung teknik lain sesuai kebutuhan
Bagaimana bentuk dan ukuran inti partikel?	TEM atau SEM sesuai ukuran dan karakter sampel

Bagaimana ukuran partikel dalam suspensi?	DLS atau NTA
Apakah gugus fungsi organik terlibat dalam sintesis?	FTIR, dapat dilengkapi XPS
Apa unsur penyusun material?	EDS/EDX atau teknik analisis unsur lain
Bagaimana keadaan kimia permukaan?	XPS
Apakah nanopartikel logam menunjukkan karakteristik optik tertentu?	UV–Vis
Bagaimana struktur vibrasi atau karakteristik kisi tertentu?	Raman dan/atau FTIR

Prinsip penting: klaim karakterisasi harus sebanding dengan bukti yang dihasilkan. Misalnya, warna larutan dan spektrum UV–Vis dapat mendukung indikasi terbentuknya nanopartikel logam, tetapi penetapan ukuran dan morfologi memerlukan teknik yang sesuai. Demikian pula, satu puncak XRD tidak cukup untuk menyimpulkan seluruh karakteristik permukaan atau keamanan biologis material.

8.8 Stabilitas dan Agregasi Nanopartikel

Stabilitas merupakan kemampuan nanopartikel mempertahankan karakteristiknya selama penyimpanan atau ketika terpapar kondisi lingkungan tertentu. Stabilitas dapat mencakup stabilitas fisik, kimia, koloid, dan biologis. Sementara itu, agregasi merupakan proses ketika partikel

saling berasosiasi membentuk kelompok yang lebih besar. Istilah aglomerasi juga digunakan untuk pengelompokan partikel, terutama ketika ikatannya relatif lebih lemah atau kelompok tersebut masih mungkin didispersikan kembali.

Agregasi dan perubahan kimia dapat mengubah luas permukaan efektif, ukuran hidrodinamik, laju pelarutan, pelepasan ion, serta interaksi dengan sel. Oleh karena itu, stabilitas merupakan parameter penting untuk menjamin konsistensi performa nanomaterial.

8.8.1 Mekanisme agregasi

Agregasi dapat terjadi ketika gaya tarik antarpartikel lebih dominan daripada gaya yang mempertahankan pemisahan partikel. Beberapa mekanisme yang berperan meliputi:

1. Interaksi van der Waals. Gaya tarik antarmolekul atau antarpartikel dapat mendorong partikel untuk saling mendekat.
2. Interaksi elektrostatik. Partikel dengan muatan permukaan yang menghasilkan tolakan elektrostatik memadai cenderung lebih sulit berdekatan. Perubahan pH atau peningkatan kekuatan ionik dapat mengurangi stabilitas elektrostatik.
3. Jembatan polimer (polymer bridging). Molekul polimer dapat berinteraksi dengan lebih dari satu partikel sehingga menghubungkan partikel-partikel tersebut.

4. Pengurangan lapisan pelindung. Hilangnya ligan atau perubahan konformasi polimer penstabil dapat membuka permukaan partikel dan meningkatkan kecenderungan agregasi.
5. Perubahan lingkungan. Garam, protein, perubahan suhu, dan komponen medium dapat memengaruhi interaksi permukaan serta kestabilan dispersi.

Agregasi harus dibedakan dari pertumbuhan partikel melalui reaksi kimia atau proses pematangan kristal. Keduanya dapat meningkatkan ukuran terukur, tetapi mekanismenya berbeda dan memerlukan pendekatan analisis yang berbeda pula.

8.8.2 Stabilitas elektrostatik dan sterik

Stabilitas koloid dapat dicapai melalui beberapa mekanisme.

- Stabilisasi elektrostatik: muatan permukaan menghasilkan tolakan antarpartikel.
- Stabilisasi sterik: lapisan polimer atau molekul besar menciptakan hambatan fisik ketika dua partikel mendekat.
- Stabilisasi elektrosterik: kombinasi tolakan elektrostatik dan hambatan sterik.

Potensial zeta sering digunakan sebagai indikator karakter elektrokinetik partikel dalam suspensi. Nilai potensial zeta yang besar secara absolut dapat menunjukkan kontribusi tolakan elektrostatik yang kuat dalam kondisi pengukuran tertentu. Namun, tidak ada satu

ambang nilai yang dapat menjamin stabilitas untuk semua sistem. Nanopartikel yang distabilkan secara sterik dapat tetap stabil meskipun potensial zetanya relatif kecil.

Potensial zeta juga bergantung pada pH, kekuatan ionik, jenis medium, dan kondisi pengukuran. Karena itu, hasil pengukuran perlu dilaporkan bersama kondisi medium dan tidak cukup digunakan sebagai satu-satunya bukti stabilitas.

8.8.3 Stabilitas dalam medium biologis

Nanopartikel yang stabil dalam air murni belum tentu stabil dalam cairan biologis, medium kultur sel, atau medium uji antimikroba. Garam dapat menyaring interaksi elektrostatik, sedangkan protein dapat teradsorpsi pada permukaan dan membentuk protein corona. Lapisan ini dapat mengubah identitas biologis nanopartikel, memengaruhi pengenalan sel, serta mengubah distribusi dan aktivitasnya.

Pada pengujian antimikroba, medium juga dapat mengikat ion logam atau mengubah kelarutan material. Akibatnya, konsentrasi nominal nanopartikel yang ditambahkan belum tentu sama dengan konsentrasi spesies aktif yang tersedia bagi mikroorganisme.

Oleh karena itu, stabilitas harus dievaluasi pada medium yang relevan dengan aplikasi. Untuk penelitian antimikroba, evaluasi dapat dilakukan pada medium yang digunakan dalam pengujian aktivitas, disertai kontrol yang memadai.

8.8.4 Metode evaluasi stabilitas

Stabilitas nanopartikel dapat dinilai menggunakan kombinasi metode berikut.

1. DLS: memantau perubahan diameter hidrodinamik dan PDI selama penyimpanan atau paparan medium.
2. Potensial zeta: menilai perubahan karakter elektrokinetik permukaan.
3. UV–Vis: memantau perubahan pita optik yang dapat mengindikasikan agregasi atau perubahan keadaan material tertentu.
4. TEM atau SEM: mengamati morfologi dan keberadaan kelompok partikel pada waktu pengamatan yang dipilih.
5. XRD: memantau perubahan fase kristal atau karakter kristalinitas jika relevan.
6. Analisis kimia: menilai pelarutan, pelepasan ion, oksidasi, atau perubahan komposisi.

Pengujian stabilitas sebaiknya mencakup beberapa titik waktu dan kondisi penyimpanan yang ditetapkan sebelumnya. Parameter yang dipantau dapat meliputi perubahan ukuran, PDI, potensial zeta, penampakan visual, konsentrasi, dan aktivitas biologis. Pemilihan parameter bergantung pada jenis material dan tujuan penggunaannya.

8.8.5 Strategi meningkatkan stabilitas

Strategi yang dapat diterapkan antara lain pemilihan agen penstabil yang kompatibel, pengaturan pH, pengendalian kekuatan ionik, optimasi konsentrasi partikel,

dan fungsionalisasi permukaan. Untuk penyimpanan jangka panjang, pengeringan beku (freeze-drying) dapat dipertimbangkan pada sistem yang sesuai, sering kali dengan bahan pelindung seperti gula atau polimer tertentu.

Namun, proses pengeringan dan pendispersian ulang dapat mengubah ukuran hidrodinamik atau membentuk agregat. Karena itu, keberhasilan penyimpanan tidak hanya ditentukan oleh penampilan serbuk kering, tetapi juga oleh kemampuan material mempertahankan karakteristik setelah direkonstitusi.

Dalam aplikasi antimikroba, stabilitas juga harus dihubungkan dengan aktivitas biologis. Nanopartikel yang tidak menunjukkan perubahan ukuran yang besar belum tentu mempertahankan pelepasan ion, aktivitas permukaan, atau efektivitas terhadap mikroorganisme.

8.9 Standardisasi dan Reprodusibilitas

Standardisasi dan reprodusibilitas merupakan persyaratan mendasar agar hasil penelitian nanomaterial dapat dibandingkan, diverifikasi, dan dikembangkan menuju penerapan yang lebih luas. Standardisasi berkaitan dengan penggunaan prosedur, definisi parameter, metode pengukuran, dan kriteria mutu yang konsisten. Reprodusibilitas berkaitan dengan kemampuan memperoleh hasil yang konsisten ketika prosedur diulang oleh peneliti yang sama atau kelompok penelitian yang berbeda, sesuai dengan kondisi yang dinyatakan.

Pada penelitian nanomaterial, hasil dapat bervariasi meskipun nama metode dan komposisi prekursor tampak

sama. Variasi kecil pada pH, konsentrasi, suhu, waktu reaksi, pencampuran, atau pemurnian dapat memengaruhi ukuran, distribusi, komposisi, dan stabilitas partikel. Bahan biologis yang digunakan untuk sintesis hijau atau biosintesis juga menambah sumber variasi.

8.9.1 Sumber variasi hasil sintesis

Variasi hasil dapat berasal dari beberapa sumber berikut.

1. Variasi bahan baku. Kemurnian prekursor, kandungan air, komposisi ekstrak biologis, dan umur bahan dapat memengaruhi reaksi.
2. Variasi proses. Perbedaan pH, suhu aktual, laju penambahan reagen, kecepatan pengadukan, dan waktu reaksi dapat menghasilkan karakteristik yang berbeda.
3. Variasi pemurnian. Kecepatan sentrifugasi, waktu pencucian, jenis membran, dan jumlah siklus pemurnian dapat memengaruhi residu prekursor maupun hasil akhir.
4. Variasi instrumen. Kalibrasi, kondisi pengukuran, preparasi sampel, dan metode pengolahan data dapat menghasilkan perbedaan estimasi ukuran atau komposisi.
5. Variasi analisis data. Penggunaan model distribusi yang berbeda, pemilihan citra yang tidak representatif, atau pelaporan hanya hasil terbaik dapat menyebabkan kesimpulan yang bias.

8.9.2 Parameter minimum yang perlu dilaporkan

Untuk meningkatkan transparansi, publikasi sintesis nanopartikel sebaiknya memuat informasi berikut.

Kelompok parameter	Informasi yang perlu dilaporkan
Bahan awal	Identitas bahan, kemurnian atau spesifikasi, produsen jika relevan
Kondisi sintesis	Konsentrasi, rasio bahan, pH, suhu, waktu, pengadukan, dan atmosfer jika relevan
Pemurnian	Metode pemisahan, pencucian, pengeringan, dan penyimpanan
Ukuran dan morfologi	Metode, kondisi pengukuran, jumlah partikel yang dianalisis jika menggunakan mikroskopi, serta ukuran dan distribusi
Karakteristik struktur	Metode identifikasi fase, pola atau spektrum relevan, dan pendekatan analisis
Komposisi	Identitas unsur atau senyawa, metode analisis, dan keterbatasan pengukuran
Stabilitas	Medium, suhu, lama pengamatan, parameter yang diukur, dan perubahan selama penyimpanan

Replikasi	Jumlah sintesis independen, jumlah pengukuran, serta metode statistik
Pengujian biologis	Jenis mikroorganisme atau sistem biologis, kontrol, konsentrasi, dan kondisi pengujian
Keamanan	Parameter toksisitas dan kondisi paparan yang relevan dengan tujuan aplikasi

Pelaporan perlu membedakan replikasi sintesis independen dan replikasi pengukuran. Tiga pengukuran dari satu batch tidak setara dengan tiga batch yang dibuat secara independen. Replikasi pengukuran menilai variasi analitik, sedangkan replikasi sintesis membantu menilai konsistensi proses produksi.

8.9.3 Pengendalian mutu berbasis karakteristik kritis

Dalam pengembangan nanomaterial, tidak semua parameter memiliki tingkat kepentingan yang sama. Parameter yang secara langsung memengaruhi mutu, keamanan, dan kinerja produk dapat ditetapkan sebagai atribut mutu kritis (critical quality attributes, CQAs). Contohnya adalah ukuran dan distribusi ukuran, identitas fase, komposisi, kadar residu, stabilitas, sterilitas jika dipersyaratkan, serta pelepasan zat aktif.

Parameter proses yang berpotensi memengaruhi atribut tersebut dapat diperlakukan sebagai parameter

proses kritis (critical process parameters, CPPs). Untuk sintesis nanopartikel, contohnya meliputi pH, suhu, konsentrasi prekursor, waktu reaksi, dan laju pencampuran.

Hubungan antara CPP dan CQA perlu dibuktikan melalui eksperimen. Tidak semua parameter proses harus dianggap kritis untuk setiap material; statusnya bergantung pada bukti bahwa perubahan parameter tersebut dapat memengaruhi atribut mutu yang ditetapkan.

8.9.4 Reprodusibilitas pada sintesis hijau dan biosintesis

Sintesis berbasis tumbuhan, bakteri, atau fungi memerlukan pengendalian tambahan karena bahan biologis memiliki komposisi yang kompleks. Untuk ekstrak tumbuhan, informasi yang perlu dicatat dapat mencakup identitas spesies, bagian tanaman, kondisi pengumpulan, metode pengeringan, rasio bahan terhadap pelarut, metode ekstraksi, serta kondisi penyimpanan.

Pada biosintesis berbasis mikroorganisme, identitas strain, kondisi kultur, komposisi medium, fase pertumbuhan, dan kondisi inkubasi dapat memengaruhi pembentukan nanopartikel. Jika biomolekul tertentu dianggap berperan dalam reaksi, bukti keterlibatannya sebaiknya diperoleh melalui kontrol atau analisis yang sesuai.

Standardisasi bahan biologis tidak selalu berarti semua variasi harus dihilangkan. Yang terpenting adalah mengidentifikasi sumber variasi, menentukan rentang yang

dapat diterima, dan menunjukkan bahwa karakteristik produk tetap memenuhi kriteria mutu ketika variasi tersebut terjadi.

Glosarium

A

Adhesi. Proses melekatnya mikroorganisme pada permukaan biotik atau abiotik, yang dapat menjadi tahap awal pembentukan biofilm.

AFM (Atomic Force Microscopy). Teknik mikroskopi menggunakan probe untuk memetakan topografi dan sifat permukaan material pada skala nanometer.

Agen pereduksi. Zat yang menyumbangkan elektron dalam reaksi kimia, misalnya untuk mengubah ion logam menjadi nanopartikel logam.

Aglomerasi. Pengelompokan partikel menjadi kumpulan yang lebih besar akibat interaksi fisik; ikatannya umumnya lebih lemah daripada pada agregat.

AgNPs (Silver Nanoparticles). Nanopartikel perak yang berpotensi memiliki aktivitas antimikroba melalui pelepasan ion perak dan interaksi dengan komponen sel mikroba.

Agregasi nanopartikel. Penggabungan partikel nano menjadi kelompok yang lebih besar akibat interaksi antarpartikel.

Agregat. Kumpulan partikel yang berikatan relatif kuat sehingga sulit dipisahkan kembali menjadi partikel individual.

Anatase. Salah satu fase kristal TiO_2 yang banyak dipelajari karena sifat fotokatalitiknya.

Antibiofilm. Sifat, senyawa, atau strategi yang menghambat pembentukan biofilm atau mengurangi viabilitas maupun struktur biofilm yang telah terbentuk.

Antibiogram. Profil hasil pengujian kepekaan isolat mikroorganisme terhadap sejumlah agen antimikroba.

Antibiotik. Senyawa yang digunakan untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri melalui mekanisme biologis tertentu.

Antimicrobial photodynamic inactivation (aPDI). Inaktivasi mikroorganisme menggunakan fotosensitiser dan cahaya melalui reaksi fotokimia yang menghasilkan spesies reaktif.

Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT). Pendekatan terapi antimikroba yang memanfaatkan fotosensitiser dan cahaya untuk menghasilkan spesies reaktif yang merusak mikroorganisme.

Antimicrobial resistance (AMR). Kemampuan mikroorganisme untuk bertahan atau berkembang ketika terpapar agen antimikroba yang sebelumnya efektif.

Antimicrobial sonodynamic therapy (aSDT). Pendekatan antimikroba yang menggunakan ultrasound untuk mengaktifkan sonosensitiser dan menghasilkan efek antimikroba.

Antimikroba. Agen yang menghambat pertumbuhan atau menyebabkan inaktivasi mikroorganisme, dengan spektrum aktivitas bergantung pada jenis agen.

Antioxidant defense system. Sistem pertahanan sel yang menetralkan atau mengendalikan spesies oksigen reaktif dan tekanan oksidatif.

AuNPs (Gold Nanoparticles). Nanopartikel emas yang diteliti untuk nanomedisin, penghantaran obat, diagnostik, dan terapi berbasis cahaya.

Autokatalisis. Reaksi kimia ketika produk reaksi ikut mempercepat reaksi yang membentuknya.

B

Bakteri multiresisten (multidrug-resistant bacteria, MDR). Bakteri yang tidak peka terhadap setidaknya satu agen

dalam tiga atau lebih kategori antimikroba, berdasarkan definisi operasional yang sesuai.

Bakteriostatik. Sifat agen yang menghambat pertumbuhan atau perkembangbiakan bakteri tanpa harus membunuhnya secara langsung.

Bakterisidal. Sifat agen yang menyebabkan kematian bakteri.

Biodegradasi. Penguraian suatu material melalui proses biologis atau aktivitas organisme.

Biodistribusi. Distribusi suatu zat atau material dalam berbagai jaringan dan organ setelah masuk ke dalam tubuh.

Biofilm. Komunitas mikroorganisme yang melekat pada permukaan atau satu sama lain dan berada dalam matriks ekstraseluler.

Biokompatibilitas. Kemampuan material menjalankan fungsi yang dimaksud dengan respons biologis yang dapat diterima pada kondisi penggunaan tertentu.

Biokompatibilitas biologis. Istilah ini diseragamkan menjadi biokompatibilitas; lihat definisi pada entri nomor 29.

Biomaterial. Material alami atau sintetis yang dirancang untuk berinteraksi dengan sistem biologis dalam aplikasi tertentu.

Biomimikri (biomimicry). Pendekatan desain yang meniru struktur, fungsi, atau mekanisme sistem biologis.

Biomolekul. Molekul dalam sistem biologis, seperti protein, lipid, karbohidrat, dan asam nukleat.

Biosensor. Perangkat yang memanfaatkan komponen atau mekanisme pengenalan biologis untuk mendeteksi analit tertentu.

Biosintesis hijau (green synthesis). Sintesis material menggunakan bahan atau proses yang berpotensi mengurangi bahan berbahaya dan dampak lingkungan.

Biosintesis nanopartikel. Pembentukan nanopartikel dengan memanfaatkan organisme hidup, ekstrak biologis, atau biomolekul.

Breakpoint. Nilai ambang untuk menginterpretasikan hasil uji kepekaan antimikroba.

C

Carbon dots (CDs). Nanostruktur berbasis karbon berukuran kecil yang dapat memiliki sifat optik, termasuk fluoresensi.

Carbon nanotubes (CNTs). Nanomaterial karbon berbentuk tabung dengan karakteristik mekanis, elektronik, dan permukaan yang khas.

Catalytic activity. Kemampuan zat atau material mempercepat reaksi kimia tanpa dikonsumsi secara keseluruhan dalam reaksi bersih.

Chemodynamic nanoplatform. Sistem nanomaterial yang dirancang untuk mendukung reaksi katalitik penghasil spesies reaktif di lingkungan sasaran.

Chemodynamic therapy (CDT). Terapi yang memanfaatkan reaksi kimia lokal, sering kali melalui katalis, untuk menghasilkan spesies reaktif yang merusak target biologis.

Citra mikroskopi. Representasi visual struktur atau morfologi sampel yang diperoleh menggunakan mikroskop.

Colloidal stability. Istilah bahasa Inggris untuk stabilitas koloid, yaitu kemampuan partikel mempertahankan dispersi tanpa agregasi atau sedimentasi berlebihan.

Critical micelle concentration (CMC). Konsentrasi minimum surfaktan ketika misel mulai terbentuk pada kondisi tertentu.

Cross-linking (jembatan silang). Pembentukan ikatan yang menghubungkan rantai polimer atau komponen material

sehingga memengaruhi struktur, kekuatan, dan stabilitasnya.

Cross-resistance (resistensi silang). Kondisi ketika satu mekanisme resistensi mengurangi kepekaan terhadap lebih dari satu agen antimikroba.

Cytokine. Protein sinyal yang mengatur komunikasi dan respons sel imun.

D

Deasetilasi. Proses penghilangan gugus asetil dari kitin untuk menghasilkan kitosan.

Deep learning. Cabang pembelajaran mesin yang menggunakan jaringan saraf berlapis untuk mempelajari representasi data kompleks.

Diameter hidrodinamik. Ukuran efektif partikel dalam cairan yang mencakup pengaruh lapisan permukaan dan molekul yang berasosiasi dengannya.

Difusi. Pergerakan bersih molekul atau partikel dari daerah berkonsentrasi lebih tinggi menuju daerah berkonsentrasi lebih rendah akibat gerak termal.

Dinding sel. Struktur pelindung di luar membran plasma yang membantu mempertahankan bentuk dan melindungi sel mikroba.

Disolusi. Proses pelarutan material ke dalam medium, termasuk pelepasan ion dari nanopartikel.

Dispersi. Penyebaran partikel dalam suatu medium sehingga membentuk campuran yang relatif merata.

Dispersity index. Istilah umum untuk indeks yang menggambarkan lebar distribusi ukuran partikel; pada DLS, parameter yang lazim digunakan ialah PDI.

DNA (Deoxyribonucleic acid). Molekul penyimpan informasi genetik pada sebagian besar organisme.

Dynamic light scattering (DLS). Teknik untuk memperkirakan ukuran hidrodinamik dan distribusi ukuran partikel dalam suspensi berdasarkan fluktuasi cahaya yang dihamburkan.

E

Efflux pump (pompa efluks). Protein membran yang mengeluarkan senyawa dari dalam sel, termasuk antibiotik tertentu, sehingga dapat menurunkan konsentrasi intraselulernya.

Efisiensi enkapsulasi. Persentase bahan aktif yang berhasil dimasukkan atau ditahan dalam sistem pembawa dibandingkan dengan jumlah bahan aktif awal.

Ekspresi gen. Proses penggunaan informasi genetik untuk menghasilkan RNA atau produk fungsional, termasuk protein.

Elektron. Partikel subatomik bermuatan negatif yang berperan dalam struktur atom dan reaksi redoks.

Endotoksin. Komponen lipopolisakarida bakteri Gram-negatif yang dapat memicu inflamasi kuat.

Enkapsulasi. Proses memasukkan atau membungkus bahan aktif ke dalam sistem pembawa, seperti nanopartikel, liposom, atau matriks polimer.

Enzim. Biomolekul, umumnya protein, yang mempercepat reaksi kimia tertentu dalam sistem biologis.

Enzim antioksidan. Enzim yang membantu mengendalikan spesies reaktif, misalnya katalase dan superoksida dismutase.

ESKAPE. Kelompok enam patogen penting yang berkaitan dengan infeksi terkait pelayanan kesehatan dan dikenal memiliki kemampuan menghindari efek antimikroba.

Extensively drug-resistant (XDR). Kategori resistensi ketika mikroorganisme tetap peka hanya terhadap satu atau dua kategori antimikroba yang relevan, berdasarkan definisi operasional yang berlaku.

Extracellular vesicle. Vesikel bermembran yang dilepaskan sel dan membawa protein, lipid, atau asam nukleat.

F

Fagositosis. Proses ketika sel fagosit menelan partikel, mikroorganisme, atau material asing untuk diproses di dalam sel.

Farmakodinamik. Kajian mengenai hubungan antara konsentrasi atau paparan obat dan efek biologis yang dihasilkannya.

Farmakokinetik. Kajian mengenai perjalanan obat dalam tubuh, meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.

Fase eksponensial. Tahap pertumbuhan mikroorganisme ketika jumlah sel meningkat secara cepat dalam kondisi yang mendukung.

Fase kristal. Susunan atom atau ion yang teratur dalam struktur kristal material dan dapat memengaruhi sifat fisikokimia serta aktivitasnya.

Fenton-like reaction. Reaksi katalitik yang menyerupai reaksi Fenton dan dapat menghasilkan spesies oksigen reaktif melalui interaksi katalis logam dengan oksidator tertentu.

Fluoresensi. Emisi cahaya oleh material setelah menyerap energi, umumnya pada panjang gelombang yang berbeda dari cahaya eksitasi.

Fotokatalisis. Percepatan reaksi kimia oleh material yang diaktifkan melalui penyerapan cahaya.

Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR). Teknik spektroskopi untuk mengidentifikasi gugus fungsi berdasarkan penyerapan radiasi inframerah.

Fungsionalisasi permukaan. Modifikasi permukaan nanopartikel menggunakan gugus kimia, polimer, ligan, atau biomolekul untuk mengubah sifat dan fungsinya.

G

Gen resistensi antimikroba. Gen yang produknya berkontribusi terhadap kemampuan mikroorganisme bertahan terhadap agen antimikroba.

Genomic instability. Kecenderungan terjadinya perubahan atau kerusakan materi genetik yang memengaruhi kestabilan genom.

Genotoksisitas. Kemampuan suatu agen menimbulkan kerusakan materi genetik.

Gram-negatif. Kelompok bakteri yang memiliki membran dalam, lapisan peptidoglikan relatif tipis, dan membran luar yang mengandung lipopolisakarida.

Gram-positif. Kelompok bakteri yang umumnya memiliki lapisan peptidoglikan tebal dan tidak memiliki membran luar seperti bakteri Gram-negatif.

Graphene oxide (GO). Material karbon berbentuk lembaran dua dimensi yang mengandung gugus fungsi beroksigen.

Green synthesis. Pendekatan sintesis yang berupaya mengurangi bahan berbahaya, konsumsi energi, limbah, dan dampak lingkungan.

Growth inhibition. Penghambatan pertumbuhan mikroorganisme yang tidak selalu menunjukkan bahwa sel telah mati.

Gugus fungsi. Sekelompok atom dalam molekul yang menentukan atau memengaruhi sifat kimia dan reaktivitasnya.

H

Hibrida. Material yang menggabungkan dua atau lebih komponen berbeda untuk menghasilkan fungsi atau karakteristik tertentu.

Hidrodinamik. Berkaitan dengan perilaku partikel atau fluida yang bergerak dalam medium cair.

Hidrogel (hydrogel). Jaringan polimer hidrofilik yang mampu menyerap dan mempertahankan air dalam jumlah besar tanpa langsung larut.

Horizontal gene transfer. Perpindahan materi genetik antarorganisme di luar pewarisan langsung dari induk ke keturunan.

Host–pathogen interaction. Interaksi antara inang dan patogen yang melibatkan pengenalan, kolonisasi, pertahanan imun, dan kemungkinan kerusakan jaringan.

HRTEM (High-Resolution Transmission Electron Microscopy). Teknik mikroskopi elektron transmisi beresolusi tinggi untuk mengamati struktur internal dan keteraturan kisi kristal material.

I

Immunotoxicity. Efek merugikan suatu bahan terhadap struktur atau fungsi sistem imun.

Imobilisasi. Proses menahan atau melekatkan molekul, enzim, atau partikel pada permukaan atau matriks agar tetap berada pada lokasi tertentu.

Imunogenisitas. Kemampuan suatu zat atau material memicu respons imun.

In silico. Penelitian atau pemodelan yang dilakukan menggunakan komputasi.

In vitro. Penelitian yang dilakukan di luar organisme hidup, misalnya dalam tabung atau cawan kultur laboratorium.

In vivo. Penelitian yang dilakukan di dalam organisme hidup.

Inaktivasi mikroba. Hilangnya kemampuan mikroorganisme untuk menjalankan fungsi biologis atau berkembang biak akibat suatu perlakuan.

Indeks konsentrasi hambat fraksional (fractional inhibitory concentration index, FICI). Indeks untuk menilai interaksi dua agen antimikroba berdasarkan MIC masing-masing agen ketika digunakan sendiri dan dalam kombinasi.

Infeksi kronis. Infeksi yang menetap atau berlangsung lama, sering berkaitan dengan persistensi patogen, gangguan pertahanan inang, atau biofilm.

Inflamasi. Respons biologis terhadap infeksi, cedera, atau rangsangan berbahaya yang melibatkan sel imun, mediator kimia, dan perubahan jaringan.

Integron. Elemen genetik yang dapat menangkap dan mengekspresikan kaset gen, termasuk gen resistensi antimikroba.

Intrinsic resistance (resistensi intrinsik). Resistensi alami suatu spesies mikroorganisme terhadap agen antimikroba tertentu akibat karakteristik biologisnya.

Ion logam. Atom atau kelompok atom logam yang memiliki muatan listrik akibat kehilangan atau penerimaan elektron.

J

Jalur fotokimia tipe I. Jalur ketika fotosensitiser tereksitasi melakukan transfer elektron atau hidrogen sehingga menghasilkan radikal atau spesies reaktif lainnya.

Jaringan kristal. Susunan atom, ion, atau molekul yang berulang secara teratur dalam material kristalin.

K

Katalase. Enzim yang mengatalisis penguraian hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen.

Katalis. Zat yang meningkatkan laju reaksi kimia melalui jalur reaksi alternatif tanpa habis secara keseluruhan dalam reaksi bersih.

Katalisis. Proses percepatan reaksi kimia oleh katalis.

Kelarutan. Kemampuan suatu zat untuk larut dalam pelarut pada kondisi tertentu.

Kinetika reaksi. Kajian mengenai laju reaksi kimia dan faktor-faktor yang memengaruhinya.

Kitosan. Biopolimer yang umumnya diperoleh melalui deasetilasi kitin dan berpotensi digunakan sebagai material antimikroba serta pembawa senyawa aktif.

Koloid. Sistem dispersi yang mengandung partikel atau struktur berukuran antara molekul kecil dan partikel kasar.

Kolonisasi. Pembentukan populasi mikroorganisme pada permukaan atau lokasi tertentu tanpa harus selalu menimbulkan penyakit.

Kompleksitas formulasi. Tingkat kerumitan komposisi dan proses pembuatan suatu sistem material atau sediaan terapi.

Konjugasi bakteri. Perpindahan materi genetik antarbakteri melalui kontak seluler langsung yang dimediasi sistem transfer genetik.

Konsentrasi bakterisidal minimum (minimum bactericidal concentration, MBC). Konsentrasi terendah suatu agen yang memenuhi kriteria pembunuhan bakteri berdasarkan kondisi pengujian yang ditetapkan.

Konsentrasi hambat minimum (minimum inhibitory concentration, MIC). Konsentrasi terendah suatu agen antimikroba yang menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang terlihat berdasarkan metode pengujian tertentu.

Kristalinitas. Tingkat keteraturan susunan atom atau molekul dalam suatu material.

L

Laju pelepasan obat. Kecepatan bahan aktif keluar dari sistem pembawanya ke lingkungan sekitarnya.

Lattice fringe. Pola garis berulang pada citra mikroskopi elektron beresolusi tinggi yang berkaitan dengan bidang kisi kristal.

Lipid nanoparticle (LNP). Partikel berbasis lipid berukuran nano yang digunakan untuk membawa asam nukleat atau bahan aktif lainnya.

Lipopolysaccharide (LPS). Komponen utama membran luar bakteri Gram-negatif yang berperan dalam struktur membran dan dapat memicu respons imun inang.

Liposom. Vesikel berbasis lapisan ganda lipid yang dapat membawa bahan aktif hidrofilik maupun lipofilik.

Loading capacity. Jumlah bahan aktif yang dimuat dalam sistem pembawa, biasanya dinyatakan sebagai proporsi massa terhadap massa pembawa atau formulasi.

Log reduction. Penurunan jumlah mikroorganisme hidup yang dinyatakan dalam skala logaritmik; penurunan 1 log menunjukkan pengurangan sepuluh kali lipat.

LSPR (Localized Surface Plasmon Resonance). Fenomena osilasi kolektif elektron pada nanopartikel logam akibat interaksi dengan cahaya pada panjang gelombang tertentu.

M

Machine learning. Metode komputasi yang mempelajari pola dari data untuk keperluan prediksi atau klasifikasi.

Maghemit. Fase besi oksida dengan rumus kimia γ-Fe_2O_3 yang memiliki sifat magnetik dan dipelajari untuk aplikasi biomedis.

Magnetit. Besi oksida dengan rumus kimia Fe_3O_4 yang memiliki sifat magnetik dan berpotensi digunakan dalam penghantaran obat serta nanomedisin.

Material berpori. Material yang memiliki rongga atau pori internal yang memengaruhi luas permukaan, kapasitas pemuatan, difusi, dan reaktivitasnya.

Matriks biofilm. Jaringan ekstraseluler yang mengelilingi sel biofilm dan dapat melindungi komunitas mikroba dari stres lingkungan maupun agen antimikroba.

Metabolisme mikroba. Keseluruhan reaksi biokimia yang memungkinkan mikroorganisme memperoleh energi, membentuk komponen sel, dan mempertahankan kehidupan.

Metal-organic framework (MOF). Material berpori yang dibentuk oleh pusat atau kluster logam yang dihubungkan oleh ligan organik.

Mikrobiologi. Ilmu yang mempelajari mikroorganisme dan berbagai aspek biologinya, termasuk pertumbuhan,

metabolisme, patogenesis, serta interaksinya dengan lingkungan.

Mikroorganisme. Organisme mikroskopis, termasuk bakteri, jamur mikroskopis, dan protozoa. Virus juga dikaji dalam mikrobiologi, meskipun tidak dikategorikan sebagai organisme seluler.

Mikroskop elektron. Instrumen yang menggunakan berkas elektron untuk menghasilkan citra beresolusi tinggi.

Mikroskop elektron pemindai (scanning electron microscopy, SEM). Teknik mikroskopi untuk mengamati morfologi permukaan sampel menggunakan berkas elektron yang dipindai.

Mikroskop elektron transmisi (transmission electron microscopy, TEM). Teknik mikroskopi yang menggunakan elektron yang menembus sampel tipis untuk mengamati struktur internal material.

Muatan permukaan (surface charge). Distribusi muatan listrik pada permukaan material yang memengaruhi interaksinya dengan molekul, sel, dan medium.

Multidrug resistance (MDR). Resistensi mikroorganisme terhadap beberapa kategori antimikroba berdasarkan

kriteria yang berlaku untuk kelompok mikroorganisme tersebut.

Multifungsi nanomaterial. Kemampuan suatu nanomaterial menjalankan beberapa fungsi, seperti penghantaran obat, katalisis, pencitraan, dan aktivitas antimikroba.

Mutasi. Perubahan pada urutan materi genetik yang dapat memengaruhi karakteristik organisme.

N

Nanocarrier. Sistem pembawa berskala nano yang digunakan untuk mengangkut bahan aktif, melindunginya, atau mengatur pelepasannya.

Nanokomposit (nanocomposite). Material yang menggabungkan dua atau lebih komponen berbeda, dengan setidaknya satu komponen memiliki struktur atau fitur berskala nano.

Nanomaterial. Material yang memiliki dimensi atau struktur berskala nano pada satu atau lebih bagian yang relevan.

Nanomedisin. Penerapan nanoteknologi untuk diagnosis, pencegahan, pemantauan, atau terapi penyakit.

Nanopartikel. Partikel berukuran nano yang karakteristiknya dipengaruhi oleh ukuran, bentuk, komposisi, dan sifat permukaan.

Nanopartikel antibakteri. Nanopartikel yang menunjukkan kemampuan menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri dalam kondisi pengujian tertentu.

Nanopartikel besi oksida. Nanopartikel oksida besi yang dapat memiliki sifat magnetik dan digunakan dalam penghantaran, pencitraan, katalisis, atau aplikasi biomedis lainnya.

Nanopartikel emas (AuNPs). Nanopartikel berbasis emas yang memiliki sifat optik dan permukaan yang dapat dimodifikasi untuk aplikasi biomedis.

Nanopartikel lipid. Sistem pembawa berbasis lipid berukuran nano yang digunakan untuk melindungi, membawa, atau mengatur pelepasan bahan aktif.

Nanopartikel oksida logam. Nanopartikel yang tersusun dari senyawa oksida logam, seperti ZnO, TiO_2, dan besi oksida.

Nanopartikel perak (AgNPs). Nanopartikel berbasis perak yang diteliti untuk aktivitas antimikroba melalui pelepasan ion dan interaksi dengan komponen sel.

Nanopartikel seng oksida (ZnO NPs). Nanopartikel seng oksida yang diteliti untuk aktivitas antimikroba dan aplikasi material lainnya.

Nanopartikel tembaga. Nanopartikel berbasis tembaga yang dapat menunjukkan aktivitas antimikroba melalui interaksi permukaan, pelepasan ion, dan mekanisme redoks.

Nanopartikel titanium dioksida (TiO_2 NPs). Nanopartikel TiO_2 yang dapat menunjukkan aktivitas fotokatalitik ketika memperoleh energi yang sesuai.

Nanozybiotics. Istilah untuk pendekatan antimikroba berbasis nanozyme atau mekanisme katalitik biomimetik.

Nanozyme. Nanomaterial yang menunjukkan aktivitas katalitik menyerupai enzim biologis.

Near-infrared (NIR). Wilayah spektrum elektromagnetik inframerah-dekat yang dimanfaatkan dalam sejumlah sistem pencitraan dan terapi fototermal.

Nukleoid. Wilayah sel bakteri tempat materi genetik utama berada, tanpa membran inti seperti pada sel eukariotik.

Nukleotida. Unit penyusun asam nukleat yang terdiri atas basa nitrogen, gula, dan gugus fosfat.

O

Oksidasi. Proses kimia yang melibatkan pelepasan elektron atau peningkatan bilangan oksidasi suatu spesies.

Oksidasi biomolekul. Reaksi oksidatif yang mengubah struktur atau fungsi molekul biologis, seperti lipid, protein, atau asam nukleat.

One Health. Pendekatan terpadu yang mengakui keterkaitan kesehatan manusia, hewan, tumbuhan, dan lingkungan.

Opsonisasi. Pelapisan target oleh molekul yang meningkatkan pengenalan dan fagositosis oleh sel imun.

Optical absorption (absorpsi optik). Penyerapan energi cahaya oleh material pada panjang gelombang tertentu.

Optical properties. Sifat material yang berkaitan dengan interaksi terhadap cahaya, termasuk absorpsi, hamburan, emisi, dan refleksi.

Osmosis. Perpindahan bersih pelarut melalui membran selektif akibat perbedaan potensial kimia atau kondisi osmotik.

Osmotic stress. Tekanan fisiologis yang dialami sel akibat perubahan kondisi osmotik lingkungannya.

P

Patogen. Mikroorganisme atau agen biologis yang dapat menyebabkan penyakit pada inang yang rentan.

Pelepasan terkontrol. Pengeluaran bahan aktif dari sistem pembawa dengan pola yang dirancang untuk mengatur laju, durasi, atau lokasi pelepasan.

Peptidoglikan. Polimer yang membentuk kerangka utama dinding sel bakteri.

Permeabilitas membran. Kemampuan membran memungkinkan zat tertentu melewatinya.

Peroksidase. Enzim yang mengatalisis reaksi oksidasi dengan menggunakan peroksida sebagai oksidator.

Persister. Subpopulasi mikroba sementara yang sangat toleran terhadap antimikroba tanpa harus memiliki resistensi genetik yang stabil.

Photodynamic therapy. Terapi yang menggunakan fotosensitiser dan cahaya untuk menghasilkan spesies reaktif yang merusak target.

Photothermal antibacterial therapy (PTT). Terapi antibakteri yang memanfaatkan konversi energi cahaya

menjadi panas untuk merusak atau menginaktivasi mikroorganisme.

Polidispersitas. Tingkat variasi ukuran partikel dalam suatu populasi.

Polimer. Molekul berukuran besar yang tersusun atas unit-unit berulang yang disebut monomer.

Polydispersity index (PDI). Parameter pada analisis DLS yang menggambarkan lebar distribusi ukuran hidrodinamik partikel.

Protein. Biomolekul yang tersusun atas asam amino dan menjalankan fungsi struktural, katalitik, transport, regulasi, serta fungsi biologis lainnya.

Protein corona. Lapisan biomolekul yang teradsorpsi pada permukaan nanopartikel setelah kontak dengan cairan biologis.

Proteomik. Kajian menyeluruh terhadap protein yang diekspresikan sel, jaringan, atau organisme dalam kondisi tertentu.

Pseudoresistance. Penampakan hasil seolah-olah menunjukkan resistensi akibat faktor teknis atau biologis yang mengganggu pengujian, bukan resistensi antimikroba yang sesungguhnya.

Q

Quantum dot. Nanokristal semikonduktor yang memiliki sifat optik yang dipengaruhi ukuran dan struktur elektroniknya.

Quenching. Penurunan intensitas fluoresensi atau keadaan tereksitasi akibat interaksi atau proses yang menghambat emisi energi.

Quorum sensing. Sistem komunikasi kimia antarsel mikroba yang menggunakan molekul sinyal untuk mengoordinasikan ekspresi gen berdasarkan kepadatan populasi atau kondisi lingkungan.

Quorum-quenching. Penghambatan atau pengacauan komunikasi quorum sensing sehingga respons kelompok mikroba tertentu dapat terganggu.

R

Radikal bebas. Spesies kimia yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan sehingga dapat menunjukkan reaktivitas tinggi.

Rasio luas permukaan terhadap volume. Perbandingan luas permukaan material dengan volumenya; rasio ini cenderung meningkat ketika ukuran partikel diperkecil.

Redoks. Reaksi kimia yang melibatkan perpindahan elektron antara spesies yang mengalami oksidasi dan reduksi.

Reduced graphene oxide (rGO). Material berbasis graphene oxide yang telah direduksi sehingga sebagian gugus fungsi beroksigennya berkurang.

Reduksi. Reaksi kimia yang melibatkan penerimaan elektron oleh suatu spesies kimia.

Rendemen sintesis (yield). Jumlah produk yang diperoleh dari proses sintesis relatif terhadap jumlah teoritis atau bahan awal sesuai definisi yang digunakan.

Reprodusibilitas. Kemampuan memperoleh hasil yang konsisten ketika eksperimen diulang menggunakan metode dan kondisi yang ditetapkan.

Reprodusibilitas antarlaboratorium. Tingkat kesesuaian hasil yang diperoleh dari laboratorium berbeda ketika prosedur yang sebanding diterapkan.

Resistensi antimikroba. Kemampuan mikroorganisme untuk bertahan terhadap agen antimikroba yang sebelumnya dapat menghambat atau membunuhnya.

Resistensi silang (cross-resistance). Kondisi ketika mekanisme resistensi terhadap satu agen juga mengurangi kepekaan terhadap agen lainnya.

Resistome. Keseluruhan gen dan determinan genetik yang berpotensi memberikan resistensi antimikroba dalam suatu ekosistem.

Retensi obat. Kemampuan sistem pembawa mempertahankan bahan aktif selama periode tertentu sebelum dilepaskan.

S

Selektivitas biologis. Kemampuan agen atau material memberikan efek lebih kuat terhadap target dibandingkan terhadap sistem biologis non-target.

Sintesis nanopartikel. Proses pembentukan nanopartikel melalui pendekatan fisik, kimia, biologis, atau kombinasi beberapa pendekatan.

Sistem imun bawaan. Komponen pertahanan tubuh yang memberikan respons awal terhadap patogen melalui pengenalan pola molekuler dan mekanisme efektor.

Sitotoksisitas. Kemampuan zat atau material menyebabkan kerusakan atau kematian sel.

Sol–gel. Metode sintesis material melalui pembentukan sol yang berkembang menjadi gel dan dapat diproses lebih lanjut menjadi material padat.

Sonodynamic therapy. Terapi yang menggunakan ultrasound untuk mengaktifkan sonosensitiser atau menghasilkan efek terapeutik melalui mekanisme terkait.

Spesies oksigen reaktif (ROS). Spesies kimia yang berasal dari oksigen dan dapat mengoksidasi berbagai komponen sel.

Stabilitas koloid. Kemampuan partikel mempertahankan dispersi dalam medium tanpa mengalami agregasi atau sedimentasi berlebihan selama periode tertentu.

Standardisasi. Penetapan dan penerapan metode, parameter, atau prosedur yang seragam untuk meningkatkan konsistensi dan keterbandingan hasil.

Stimuli-responsive nanoplatform. Sistem nanomaterial yang mengubah sifat atau fungsinya ketika menerima rangsangan internal atau eksternal.

Stres oksidatif. Kondisi ketika pembentukan spesies oksidatif melampaui kemampuan sistem biologis untuk menetralkan atau memperbaiki dampaknya.

Superoksida dismutase (SOD). Enzim yang mengatalisis konversi anion superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen.

Superparamagnetisme. Sifat magnetik nanopartikel tertentu yang menunjukkan respons kuat terhadap medan magnet eksternal, tetapi memiliki magnetisasi bersih mendekati nol setelah medan dihilangkan pada kondisi yang sesuai.

Surface plasmon resonance. Fenomena osilasi kolektif elektron akibat interaksi dengan medan elektromagnetik yang memengaruhi sifat optik material tertentu.

T

Target biologis. Molekul, struktur, atau proses biologis yang menjadi sasaran suatu agen terapi.

Terapi kemodinamik. Pendekatan terapi yang memanfaatkan reaksi kimia lokal, sering kali dengan bantuan katalis, untuk menghasilkan spesies reaktif.

Terapi kombinasi. Penggunaan dua atau lebih agen atau modalitas terapi secara bersamaan atau berurutan untuk mencapai hasil pengobatan yang diharapkan.

Theranostics. Platform yang menggabungkan fungsi diagnostik dan terapeutik dalam satu sistem.

TiO_2 (Titanium Dioxide). Titanium dioksida, material semikonduktor yang banyak diteliti untuk fotokatalisis dan aplikasi permukaan antimikroba.

Titik isoelektrik. Nilai pH ketika muatan bersih suatu molekul atau permukaan berada pada kondisi mendekati nol.

Toksisitas. Kemampuan suatu zat atau material menimbulkan efek merugikan pada organisme, jaringan, atau sel.

Tolerance (toleransi antimikroba). Kemampuan populasi mikroba bertahan lebih lama terhadap paparan antimikroba tanpa harus mengalami peningkatan MIC.

Top-down approach. Pendekatan pembuatan nanomaterial melalui pengecilan atau pemrosesan material berukuran lebih besar.

Transduksi. Perpindahan materi genetik antarbakteri yang dimediasi oleh bakteriofag.

Transformasi bakteri. Proses pengambilan DNA bebas dari lingkungan oleh bakteri yang kompeten.

Transmission electron microscopy (TEM). Teknik mikroskopi elektron yang digunakan untuk mengamati struktur internal sampel tipis.

Turbiditas. Tingkat kekeruhan medium akibat hamburan cahaya oleh partikel tersuspensi.

U

Uji antibiofilm. Pengujian untuk menilai kemampuan agen menghambat pembentukan biofilm, mengurangi biomassa, menurunkan viabilitas, atau mengeradikasi biofilm.

Uji sitotoksisitas. Pengujian untuk menilai dampak zat atau material terhadap viabilitas, proliferasi, atau fungsi sel.

Uji time-kill. Pengujian yang mengukur perubahan jumlah mikroorganisme hidup pada beberapa titik waktu selama paparan agen antimikroba.

Uji viabilitas. Pengujian untuk memperkirakan atau menentukan proporsi sel yang masih hidup atau aktif secara biologis.

V

Variabilitas antarbatch. Perbedaan sifat atau kinerja produk yang dihasilkan dari batch produksi berbeda.

Vesikel lipid. Struktur berbentuk kantong yang dibatasi lapisan lipid dan dapat digunakan sebagai sistem pembawa bahan aktif.

Viabilitas. Kemampuan sel atau mikroorganisme mempertahankan keadaan hidup dan fungsi biologis yang relevan.

Viskositas. Ukuran hambatan internal suatu fluida terhadap alirannya.

Voltametri. Teknik elektrokimia yang mengukur arus sebagai fungsi potensial untuk mempelajari proses redoks dan karakteristik elektrokimia material.

W

Western blot. Teknik analisis untuk mendeteksi protein tertentu menggunakan pemisahan elektroforesis dan pengenalan oleh antibodi.

Wettability (keterbasahan). Kemampuan cairan membasahi permukaan material, yang dipengaruhi energi permukaan dan interaksi antarmuka.

Wound biofilm. Biofilm yang terbentuk pada luka dan dapat menghambat penyembuhan serta mempertahankan inflamasi atau infeksi.

X

X-ray diffraction (XRD). Teknik karakterisasi menggunakan difraksi sinar-X untuk mengidentifikasi fase kristal dan mempelajari struktur kristalin material.

X-ray photoelectron spectroscopy (XPS). Teknik analisis permukaan untuk menentukan komposisi unsur dan

informasi keadaan kimia unsur pada lapisan permukaan material.

Xenobiotic metabolism. Proses biologis yang mengubah senyawa asing melalui reaksi enzimatik atau kimia.

Xenobiotik. Senyawa yang berasal dari luar sistem biologis atau bukan merupakan komponen normal sistem tersebut.

Y

Yield (rendemen). Jumlah produk yang diperoleh dari proses sintesis atau reaksi, biasanya dibandingkan dengan hasil teoritis.

Z

Zat pembawa. Komponen yang berfungsi membawa, melindungi, menstabilkan, atau membantu penghantaran bahan aktif.

Zeta potential (potensial zeta). Potensial listrik pada bidang geser partikel dalam medium cair yang digunakan untuk menilai karakteristik dispersi koloid dan kecenderungan stabilitasnya.

ZnO (Zinc Oxide). Seng oksida, material oksida logam yang dipelajari karena sifat semikonduktor dan potensi aktivitas antimikrobanya.

Zona hambat. Daerah tanpa pertumbuhan mikroorganisme di sekitar sumber agen antimikroba pada uji difusi; ukurannya dipengaruhi aktivitas agen dan kemampuan difusinya dalam medium.

DAFTAR PUSTAKA

Abebe, B., Zereffa, E. A., Tadesse, A., & Ananda Murthy, H. C. (2020). A review on enhancing the antibacterial activity of ZnO: Mechanisms and microscopic investigation. *Nanoscale Research Letters, 15*, 190. https://doi.org/10.1186/s11671-020-03418-6

Akdaşçi, E., Duman, H., Eker, F., Bechelany, M., & Karav, S. (2025). Chitosan and Its Nanoparticles: A Multifaceted Approach to Antibacterial Applications. *Nanomaterials*, *15*(2), 126. https://doi.org/10.3390/nano15020126

Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M., & Rizzolio, F. (2020). The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical–physical applications to nanomedicine. *Molecules, 25*, 112. https://doi.org/10.3390/molecules25010112

Cheng, M., Zhou, L., Zhao, Y., & kolega. (2025). Recent advances in sonodynamic-derived synergistic strategies against bacterial infections. *Chemical Engineering Journal*, 508, 160962. https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.160962

Fang, Q., & Pan, X. (2024). A systematic review of antibiotic resistance driven by metal-based nanoparticles: Mechanisms and a call for risk mitigation. Science of the Total Environment, 916, 170080. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170080

Feynman, R. (1960). There's plenty of room at the bottom. *Engineering and Science, 23*(5), 22–36.

Gach MW, Lazarus G, Simadibrata DM, Sinto R, Saharman YR, Limato R, Nelwan EJ, van Doorn HR, Karuniawati A, Hamers RL. Antimicrobial resistance among common bacterial pathogens in Indonesia: a systematic review. *Lancet Reg Health Southeast Asia*. 2024 May 13;26:100414. doi: 10.1016/j.lansea.2024.100414. PMID: 38778837; PMCID: PMC11109028.

García-Gallegos, J. C. (2015). *[Judul bab tidak tersedia pada data sumber]*. In M. E. Ramirez-Ortiz (Ed.), *Tendencias de innovación en la ingeniería de alimentos* (pp. 255–287). OmniaScience.

Global Burden of Disease 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: A systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*, 404(10459), 1199–1226. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1 .

Guo, L., Kong, W., Che, Y., Liu, C., Liu, S., Liu, H., Tang, Y., Yang, X., Zhang, J., & kolega. (2024). Research progress on antibacterial applications of metal-organic frameworks and their biomacromolecule composites. *International Journal of Biological Macromolecules*, 261(2), 129799. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.129799

Hasan, Y. R., Wong, F. W. F., Ashari, S. E., Halim, M., & Mohamad, R. (2025). Iron oxide nanoparticles: Biosynthesis, peroxidase-like activity, and biosafety. *Applied Microbiology and*

Biotechnology, 109, Article 202. https://doi.org/10.1007/s00253-025-13589-w

He, W., Cui, W., Ma, J., & kolega. (2024). Nanomaterials in antibacterial photodynamic therapy and antibacterial sonodynamic therapy. Advanced Functional Materials, 34(38), 2402588. https://doi.org/10.1002/adfm.202402588

https://permi.id/candida-auris-an-emerging-antifungal-resistant-threat-in-clinical-settings-and-global-health/ (Zakia Asrifah Ramly) diakses 13 Oktober 2026.

Javanmard, Z., Pourhajibagher, M., & Bahador, A. (2025). New strategies to enhance antimicrobial photo-sonodynamic therapy based on nanosensitizers against bacterial infections. *Folia Microbiologica, 70*(1), 55–70. https://doi.org/10.1007/s12223-024-01206-8

Jiang, S., Lin, K., & Cai, M. (2020). ZnO nanomaterials: Current advancements in antibacterial mechanisms and applications. *Frontiers in Chemistry, 8*, 580. https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00580

Jorge Antonio Chávez-Hernández, Aída Jimena Velarde-Salcedo, Gabriela Navarro-Tovar, Carmen Gonzalez; Safe nanomaterials: from their use, application, and disposal to regulations. *Nanoscale Adv.* 2024; 6 (6): 1583–1610. https://doi.org/10.1039/d3na01097j

Kroto, H. W., Heath, J. R., O'Brien, S. C., Curl, R. F., & Smalley, R. E. (1985). C60: Buckminsterfullerene. *Nature, 318*, 162–163. https://doi.org/10.1038/318162a0

Liu, Y., kolega. (2024). Nanomaterials at the forefront of antimicrobial therapy by photodynamic and photothermal strategies. Materials Today Bio, 29, 101354. https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2024.101354

Mandal, A. K., Katuwal, S., Tettey, F., Gupta, A., Bhattarai, S., Jaisi, S., Bhandari, D. P., Shah, A. K., Bhattarai, N., & Parajuli, N. (2022). Current Research on Zinc Oxide Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Biomedical Applications. *Nanomaterials*, *12*(17), 3066. https://doi.org/10.3390/nano12173066

Matteucci, F., Giannantonio, R., Calabi, F., Agostiano, A., Gigli, G., & Rossi, M. (1990). *[Judul artikel tidak tersedia pada data sumber]. AIP Conference Proceedings, 1*, 020001.

Meha, M. P. M., Sudarwanto, M. B., & Pisestyani, H. (2024). Multidrug-Resistant (MDR) *E. coli* dalam daging babi yang berasal dari Rumah Potong Hewan (RPH) Oeba, Kota Kupang. *Acta Veterinaria Indonesiana, 12*(2), 168–175. https://doi.org/10.29244/avi.12.2.168-175

Murray, C. J. L., Ikuta, K. S., Sharara, F., et al. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0

Patel, R., Kaki, M., Potluri, V. S., Kahar, P., & Khanna, D. (2022). A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: From clinical trials to global deployment. *Human Vaccines & Immunotherapeutics, 18*, 2002083.

Pickens, C. P., Wang, D., Pan, C., & De León, K. B. (2025). Absence of biofilm adhesin proteins changes surface attachment and cell strategy for *Desulfovibrio vulgaris* Hildenborough. *Journal of Bacteriology, 207*(1), e00379-24. https://doi.org/10.1128/jb.00379-24

Scott J. Kemp, R. Matthew Ferguson, Amit P. Khandhar, Kannan M. Krishnan; Monodisperse magnetite nanoparticles with nearly ideal saturation magnetization. *RSC Adv.* 2016; 6 (81): 77452–77464. https://doi.org/10.1039/c6ra12072e

Seaton, A., Tran, L., Aitken, R., & Donaldson, K. (2010). Nanoparticles, human health hazard and regulation. *Journal of the Royal Society Interface, 7*(Suppl. 1), S119–S129. https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0471

Sidhu AK, Agrawal SB, Verma N, Kaushal P and Sharma M (2025) Fungal-mediated synthesis of multimetallic nanoparticles: mechanisms, unique properties, and potential applications. Front. Nanotechnol. 7:1549713. doi: 10.3389/fnano.2025.1549713

The Nobel Prize. (2023, October 4). *The Nobel Prize in Chemistry 2023: Press release*.

https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2023/press-release/

Tian, Y., Wang, B., Zhang, Z., Kai, T., Wu, P., & Ding, P. (2025). Recent advances in metal-organic frameworks for antibacterial applications: Mechanisms and emerging strategies. *RSC Advances*, 15, 26710–26727. https://doi.org/10.1039/D5RA02955D

Wang, kolega. (2025). Stimuli-responsive and targeted nanomaterials: Revolutionizing the treatment of bacterial infections. *Journal of Controlled Release*, 377, 495–523. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.11.044

World Health Organization. (2024). *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS).* WHO GLASS.

World Health Organization. (2025). *Updated WHO dashboard offers new insights on antimicrobial resistance and use*. WHO GLASS dashboard update.

World Health Organization. (2026). *Antimicrobial resistance*. WHO: Antimicrobial Resistance.

World Health Organization. (2026). *Draft updated global action plan on antimicrobial resistance 2026–2036*. WHO draft global action plan.

Xu, X., Ray, R., Gu, Y., Ploehn, H. J., Gearheart, L., Raker, K., & Scrivens, W. A. (2004). Electrophoretic analysis and purification of larger fullerenes. *Journal of the American*

Chemical Society, 126, 12736–12737. https://doi.org/10.1021/ja040082h

Yu, B., Liu, Q., Sun, J., Fu, X., Zhang, Y., & Sun, X. (2024). Phototherapy-based multifunctional nanoplatform for synergistic therapy against drug resistance bacteria: Progress, advances and challenges. *Chemical Engineering Journal*, 487, 150705. https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.150705

Zhou, C., kolega. (2024). Nanozybiotics: Advancing antimicrobial strategies through biomimetic mechanisms. *Advanced Materials*. https://doi.org/10.1002/adma.202403362

Zhu, C., Diao, Z., Yang, Y., Liao, J., Wang, C., Li, Y., Liang, Z., Xu, P., Zhang, Q., & kolega. (2025). Recent advances and challenges in metal-based antimicrobial materials: A review of strategies to combat antibiotic resistance. *Journal of Nanobiotechnology*, 23, Article 193. https://doi.org/10.1186/s12951-025-03249-6

BIOGRAFI PENULIS



Zakia Asrifah Ramly, M.Si., CPS. adalah dosen, peneliti, penulis, *public speaker* dan akademisi yang menekuni bidang mikrobiologi medis dan bioteknologi mikroba, dengan perhatian khusus pada tantangan kesehatan modern, terutama *antimicrobial resistance* (AMR), pengembangan agen antimikroba, serta inovasi biomaterial dan teknologi kesehatan.

Ia menempuh pendidikan Sarjana di Universitas Negeri Makassar dan melanjutkan pendidikan Magister di Universitas Airlangga dengan mengambil konsentrasi mikrobiologi. Sebagai peneliti,

Zakia memiliki ketertarikan pada mikrobiologi medis, mikrobiologi klinik, mikrobiologi farmasi, bioteknologi mikroba, resistansi antimikroba, eksplorasi mikroorganisme potensial, bahan alam sebagai agen antimikroba, serta pengembangan biomaterial untuk aplikasi kesehatan.

Ketertarikannya terhadap inovasi berbasis mikroorganisme tercermin dalam karya *Engineering Bacterial Nanocellulose as a Nano-Biomaterial Platform for Drug Therapy and Antimicrobial Applications* yang dipublikasikan dalam *Journal of Health Sciences and Nursing* pada 2026. Perhatiannya terhadap persoalan resistansi antimikroba juga dituangkan dalam karya ilmiah *Integration of Health Education and Multimodal Learning in Enhancing Antibiotic Literacy to Prevent Antimicrobial Resistance* yang terbit di Jurnal Ners pada 2025.

Perjalanan ilmiahnya tidak hanya berlangsung melalui penelitian dan publikasi, tetapi juga melalui keterlibatan aktif dalam berbagai forum ilmuwan muda. Zakia terpilih sebagai peserta aktif Kongres Ilmuwan Muda Indonesia (2025) yang diselenggarakan di Universitas Hasanuddin, Makassar dan Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Jawa Tengah (2026). Pada 2025, ia juga menjadi bagian dari *Indonesia-Australia Young Scientist Forum* (IAYSF), yang mempertemukan ilmuwan muda dalam ruang pertukaran gagasan, sains, dan kolaborasi lintas negara.

Sebagai bagian dari pengembangan jejaring profesional dan keilmuan, Zakia terdaftar sebagai anggota aktif *International Union of Microbiological Societies*

(IUMS), Perhimpunan Mikrobiologi Indonesia (PERMI), dan Asosiasi Riset Ilmu Kesehatan Indonesia. Keanggotaan tersebut menjadi bagian dari komitmennya untuk terus terhubung dengan perkembangan ilmu mikrobiologi dan riset kesehatan, serta memperluas kolaborasi akademik di tingkat nasional maupun internasional.

Zakia juga aktif dalam Asosiasi Pengelola Jurnal Indonesia serta PT Optimal untuk Negeri. Melalui keterlibatannya dalam Asosiasi Pengelola Jurnal Indonesia, ia mendukung penguatan tata kelola dan kualitas publikasi ilmiah. Sementara itu, keterlibatannya dalam PT Optimal untuk Negeri berkaitan dengan pengembangan pendidikan dan kompetensi mahasiswa bidang kesehatan, khususnya melalui pelatihan dan pendampingan persiapan Uji Kompetensi (UKOM) tingkat Nasional.

Selain menghasilkan publikasi ilmiah, Zakia aktif menulis dan menghasilkan karya edukatif. Di antara karyanya adalah buku Antibiotik: Kawan atau Lawan? yang mengangkat literasi antibiotik dan resistansi antimikroba; Sehat secara Reproduksi? Siapa Takut!; Rahasia Sukses UKOM 2025 D-III Teknologi Laboratorium Medis, dan Buku Ajar Biologi Dasar. Tidak hanya berkarya di lingkungan akademik, Zakia juga aktif dalam kegiatan pengabdian kepada masyarakat dengan menghubungkan ilmu pengetahuan, potensi sumber daya lokal, inovasi, dan edukasi Kesehatan.



dr. Dito Anurogo, M.D., M.Sc., Ph.D. adalah dokter, akademisi, peneliti, dan penulis yang memiliki minat dalam pengembangan ilmu kedokteran, biomedis, serta teknologi kesehatan. Ia menyelesaikan pendidikan kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA), Semarang, kemudian melanjutkan pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Dasar dan Biomedis di Universitas Gadjah Mada (UGM), Yogyakarta. Ia juga menempuh pendidikan doktoral dalam *International Ph.D. Program in Cell Therapy and Regenerative Medicine* di College of Medicine, Taipei Medical University, Taiwan.

Perjalanan profesionalnya mencakup praktik klinis di sejumlah fasilitas pelayanan kesehatan, pengalaman sebagai dosen dan peneliti, serta keterlibatan dalam pengembangan pendidikan dan literasi kesehatan. Ia tercatat pernah berkiprah di *Brain Circulation Institute of Indonesia*, *Comprehensive Herbal Medicine Institute, dan Center of Islamic Bioethics and Islamic Medical Laws*.

Bidang keahlian dan minat penelitiannya meliputi nanoteknologi, *nanoimmunobiotechnomedicine*, imunologi, kedokteran molekuler, neurosains, sel punca, kedokteran regeneratif, serta kesehatan digital. Ia turut berkontribusi dalam proses perumusan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 32 Tahun 2018 tentang Penyelenggaraan Pelayanan Sel Punca dan/atau Sel bersama tim Asosiasi Sel Punca Indonesia (ASPI).

Selain aktif dalam pendidikan dan penelitian, Dito Anurogo dikenal sebagai penulis puluhan buku ilmiah dan populer, kolumnis, serta penggerak literasi. Karya-karyanya antara lain *The Art of Medicine*, *Ensiklopedia Penyakit dan Gangguan Kesehatan*, *Digital Health Made Easy*, *Stem Cells Made Easy*, *Biomarker Made Easy*, dan *Nanotechnology Made Easy*. Ia juga pernah memegang peran kepemimpinan dalam Komisi Kesehatan Direktorat Penelitian dan Kajian Strategis Perhimpunan Pelajar Indonesia se-Dunia (PPI Dunia) periode 2022–2024.

Melalui kegiatan akademik, penelitian, kepenulisan, dan literasi, Dito Anurogo berupaya mengintegrasikan ilmu kedokteran dengan perkembangan bioteknologi dan teknologi kesehatan untuk mendukung kemajuan ilmu pengetahuan serta peningkatan pemahaman masyarakat terhadap kesehatan.



dr. Muhammad Ihya U. Rahawarin, Sp.B-ET., FICS., FINACS., AIFO-K., CPM., CLM. adalah seorang dokter spesialis bedah umum, akademisi, dan eksekutif multi-disiplin yang berbasis di Tarakan, Kalimantan Utara. Perjalanan hidup dan akademiknya dimulai dari Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dilanjutkan dengan residensi bedah umum di Universitas Sebelas Maret, serta pendalaman ilmu hukum kesehatan di Universitas Terbuka. Ia memiliki kepakaran klinis mendalam pada Emergensi Trauma (Sp.B-ET), Fisiologi Olahraga Klinis (AIFO-K), serta menjadi pionir di bidang Bedah Restorasi Rambut (*Hair Restoration Surgery*) dengan status keanggotaan aktif sebagai Full Lifetime Member di AAHRS (*Asian Association of Hair Restoration Surgeons*) dan INAHAIRS (*Indonesian Hair Restoration Surgery*).

Rekam jejak pengabdian klinisnya terbentang luas dari fasilitas rujukan utama seperti RSU Kota Tarakan, RS Carsa, dan RS IHC Pertamedika, hingga penugasan di daerah terpencil Maluku dan Maluku Utara (RSUD Namrolle & RSUD Maba). Di ranah akademis dan inovasi, dr. Ihya aktif mengajar sebagai dosen praktisi serta narasumber kuliah umum. Ia juga menorehkan prestasi riset dan kontribusi ilmiah yang signifikan, di antaranya melalui gagasan pemanfaatan biomaterial lokal kulit ikan gabus (haruan) untuk penanganan luka bakar yang membawanya mewakili Indonesia dalam *Indonesia-Australia Youth Science Forum* (IAYSF). Di kancah literatur ilmiah dan penerbitan buku, ia tercatat sebagai kontributor buku "IKN sebagai Pusat Reformasi Kebijakan Kesehatan Modern di Indonesia" Gagasan Multidimensi (2024) serta co-author dalam publikasi internasional "*Analysis of the Influence of Age, Size, and Gender on Thyroid Cancer Incidence*" di *International Research Journal of Oncology (2021).*

Sebagai pemimpin strategis dan praktisi hukum, ia memegang sertifikasi bergengsi termasuk *Fellow of the International College of Surgeons* (FICS), FINACS, *Certified Professional Mediator* (CPM), *Certified Leadership Management* (CLM), serta Ahli K3 Umum, K3 Rumah Sakit, dan SMK3 Kemnaker RI. Perannya di tingkat eksekutif dan organisasi meliputi posisi sebagai CEO PT Sekala Niskala Utama (Safety Training & Consultant), Ketua Biro Hukum Pembinaan dan Pembelaan Anggota (BHP2A) IDI

Cabang Kota Tarakan, Wakil Ketua Bidang UMKM & Ekonomi Kreatif APINDO Kaltara, hingga Ketua MPW Pemuda ICMI Kalimantan Utara. Perpaduan unik antara kompetensi bedah lanjutan, riset ilmiah, mitigasi risiko K3, perlindungan hukum medis, dan dedikasi sosial menjadikan profilnya sangat komprehensif di dunia kesehatan modern.