

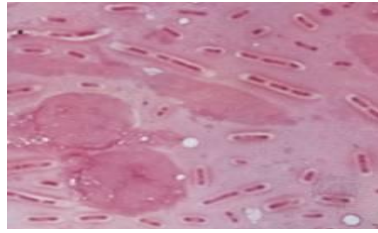
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Klebsiella sp.*

Klebsiella sp. pertama kali diteliti dan diberi nama oleh bakteriolog Jerman yang bernama Edwin Klebs (1834 – 1913). *Klebsiella sp.* merupakan bakteri gram negatif dari famili *Enterobacteriaceae* yang dapat ditemukan di traktus gastrointestinal dan traktus respiratori. Beberapa species *Klebsiella sp.* antara lain *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae* dan *Klebsiella rhinoscleromatis*. Pada manusia, *K. pneumoniae* hidup secara saprofit dalam sistem pernafasan dan tinja manusia normal sebesar 5%, dengan 1% dapat menyebabkan radang paru – paru. Berdasarkan kebutuhannya akan oksigen, *Klebsiella sp.* merupakan bakteri fakultatif anaerob.¹⁷

Klebsiella sp. merupakan kuman berbentuk batang pendek, tidak memiliki spora, dan tidak memiliki flagela. *Klebsiella sp.* menguraikan laktosa dan membentuk kapsul baik *in vivo* atau *in vitro* dan koloninya berlendir. Kapsul *Klebsiella sp.* terdiri dari antigen O yang merupakan liposakarida yang terdiri atas unit polisakarida yang berulang. Polisakarida O-spesifik mengandung gula yang unik. Antigen O tahan terhadap panas dan alcohol dan bisa dideteksi dengan aglutinasi bakteri. Antibodi terhadap antigen O terutama adalah IgM. Antigen kedua adalah antigen K. Antigen K ini berada di luar antigen O dan merupakan suatu capsular polysacharida. Antigen K dapat mengganggu aglutinasi melalui antiserum O dan berhubungan dengan virulensi. Kedua antigen ini meningkatkan patogenitas *Klebsiella sp.*¹⁸ Gambaran mikroskopis *Klebsiella sp.* pada pengecatan gram ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Bakteri batang gram negatif *K. pneumoniae* pada pengecatan gram.¹⁹

2.1.1 Tes identifikasi

Prinsip identifikasi *Klebsiella sp.* dengan melihat gambaran mikroskop, isolasi primer pada media, melihat penampakan koloni pada media dan melakukan tes – tes biokimiawi.²⁰

1. Agar Darah

Media ini digunakan untuk isolasi, menumbuhkan berbagai macam bakteri patogen dan menetapkan bentuk hemolisa dari bakteri tersebut. Media kultur ini kaya nutrien yang menyediakan kondisi pertumbuhan bakteri yang optimal. pH media ini sekitar 6,8 untuk menstabilkan sel darah merah dan menghasilkan media hemolisa yang jelas. Kandungan yang didapat pada agar darah seperti nutrien substrat (ekstrak hati dan pepton), NaCl, agar – agar, darah domba.²¹

Media Agar Darah merupakan media differensial yang berfungsi membedakan bakteri berdasar kemampuan bakteri melisis sel darah merah. Ekspresi dari hemolisis bakteri dapat diketahui ada atau tidaknya zona bening disekeliling koloni bakteri. Terdapat 3 tipe sifat hemolisis yaitu alpha, beta, dan gama. Bakteri yang memiliki tipe hemolisis alpha adalah *S. Pneumoniae*. Hemolisis alpha terjadi penurunan hemoglobin sel darah merah di sekitar koloni sehingga sekeliling bakteri akan tampak warna hijau atau coklat dalam medium. Hemolisis beta didefinisikan lisis lengkap dengan tampilan warna tranparan disekeliling bakteri pada medium. Bakteri yang termasuk beta hemolisis adalah *Streptococcus hemolitik*, *Streptococcus pyogenes*. Tipe hemolisis gamma

menunjukkan kurangnya tanda hemolisis. Bakteri yang memiliki sifat ini adalah *Klebsiella sp.*, *Enterococcus faecalis*.¹⁷ Gambaran pertumbuhan *Klebsiella sp.* pada media agar darah ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Koloni *K. pneumoniae* pada agar darah (Gama-hemolisis)¹⁹

2. Mac Conkey Agar

Media Mac Conkey agar termasuk salah satu media isolasi primer. Mac Conkey merupakan medium selektif differensial yang mengandung zat warna khusus dan karbohidrat untuk membedakan koloni yang memfermentasikan laktosa (bewarna merah jambu) dengan yang tidak memfermentasikan laktosa (tidak bewarna), ukuran dan bentuk koloni bervariasi tergantung species. Kelompok laktosa fermenter seperti *Klebsiella sp.* menghasilkan koloni bewarna merah jambu pada media isolasi primer.²² Koloni *Klebsiella sp.* membentuk koloni yang mukoid, kapsul polisakarida yang besar, kurang motil dan menunjukkan positif untuk lisin dekarboksilase dan sitrat. Media Mac Conkey memungkinkan identifikasi persumptif secara cepat pada bakteri enterik.²³ Gambaran pertumbuhan *Klebsiella sp.* pada media Mac Conkey ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Koloni *K. pneumonia* tampak berwarna merah muda mukoid pada media Mac Conkey (laktosa positif) ²⁴

3. Pewarnaan kapsul

Pewarnaan kapsul dengan menggunakan teknik gins – burri memiliki tujuan untuk mengetahui ada tidaknya kapsul pada bakteri. Kapsul bakteri mudah ditembus zat warna namun sukar dalam mengikat zat wana. Pada pewarnaan ini bakteri berwarna terang jernih dengan latar belakang yang gelap.²⁵

4. Biokimia

a. Triple Sugar Iron Agar (TSIA)

TSIA merupakan media yang dapat mengidentifikasi bakteri sesuai dengan karakter spesifik yang ditunjukkan oleh bakteri. Media TSIA mengandung 0,1% glukosa, 1% sukrosa, 1% laktosa, ferosulfat (untuk mendeteksi produksi H₂S), ekstrak jaringan (substrat pertumbuhan protein), dan indikator pH (fenol merah). Zat tersebut dimasukkan kedalam tabung reaksi sehingga menghasilkan agar miring dengan bagian pangkal yang dalam dan diinokulasi dengan menusukkan pertumbuhan bakteri ke dalam bagian pangkal. Jika memfermentasikan glukosa bagian miring dan pangkal akan berubah warna kuning akibat sejumlah kecil asam yang dihasilkan. Apabila produk fermentasi kemudian dioksidasi menjadi CO₂ dan H₂O dan dilepaskan dari agar miring serta dekarbosisasi oksidatif protein masih berlanjut dengan pembentukan amino ,bagian miring berubah menjadi alkalin (merah). Reaksi oleh *Klebsiella sp.* pada TSIA yaitu asam/asam berwarna kuning pada bagian pangkal dan miring, dapat terdeteksi gas, tidak dihasilkan H₂S .^{17,26}

b. Tes motilitas pada agar semisolid

Uji ini dignakan untuk mengetahui pergerakan bakteri. Bakteri diinokulasikan dengan menggunakan suatu kawat lurus melalui pusat medium. Organisme-

organisme non-motil seperti *Klebsiella sp.* hanya tumbuh pada garis inokulum. Sedangkan organisme yang motil tumbuh keluar dari medium, yang menjadi keruh.^{17, 27}

c. Tes Indol

Uji indol untuk menilai pembentukan indol oleh bakteri dari triptopan sebagai sumber karbon. Bila positif menghasilkan warna merah sedangkan apabila negatif menghasilkan warna kuning. *Klebsiella sp.* merupakan bakteri dengan indol negatif.²⁷

d. Tes metil merah dan Voges – Prokauer (VP)

Tes metil merah digunakan untuk mendeteksi produksi asam kuat selama proses fermentasi glukosa. Pembentukan asam pada fermentasi glukosa memberikan warna merah dengan indikator metil merah. Voges – Prokauer merupakan uji untuk menentukan organisme yang memproduksi dan mengelola asam dan fermentasi glukosa, memperlihatkan kemampuan sistem buffer dan menentukan bakteri yang menghasilkan produk netral (asetil metal karbinol atau aseton) dari hasil fermentasi glukosa. *Klebsiella sp* menghasilkan warna merah yang memberikan hasil positif terhadap reaksi VP.²⁷

e. Tes sitrat

Biakan diinokulasi pada media simmon sitrat agar dengan inokulum yang tipis kemudian diinkubasi pada suhu 35⁰ selama 48 jam. Jika hasil positif terjadi perubahan warna indikator dari hijau menjadi biru yang bermakna pertumbuhan bakteri pada medium sitrat menghasilkan keadaan alkalis dan bakteri telah menggunakan sitrat. *Klebsiella sp.* memberikan reaksi positif terhadap penggunaan sitrat.^{21, 27}

f. Tes urease

Uji hidrolisis urea menunjukkan bakteri menghasilkan enzim urease. Dilakukan dengan cara menggoreskan pembiakan 1 ose pada permukaan agar miring. Diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37⁰. Tes dinilai positif apabila menghasilkan warna merah muda dan negatif apabila warna tidak berubah. Bakteri *Klebsiella sp.* menghasilkan nilai positif pada pemeriksaan ini.^{17, 27} Karakteristik beberapa genus *Enterobacteriaceae* pada tes biokimiawi ditunjukkan pada Tabel 2 dan Tabel 3.

Tabel 2. Karakteristik beberapa genus *Enterobacteriaceae* pada uji TSI

Species	Alk/A gas	Alk/A no gas	A/A Gas	Alk/A H ₂ S	A/A H ₂ S
<i>Klebsiella</i>	-	-	+	-	-
<i>Escherichia</i>	+	+	+	-	-
<i>Enterobacter</i>	+	-	+	-	-
<i>Citrobacter</i>	+	-	+	+	+
<i>Serratia</i>	+	+	-	-	-
<i>Proteus</i>	-	-	-	+	+
<i>Shigella</i>	-	+	-	-	-
<i>Salmonella</i>	+	+	-	+	-

Tabel 3. Karakteristik beberapa genus *Enterobacteriaceae*

Species	Laktosa (asam)	Glukosa (gas)	Kapsul	Motilitas	Indol	VP	Sitrat	Urease
<i>Klebsiella</i>	+	+	+	-	-	+	+	+
<i>Escherichia</i>	+	+	-	+	+	-	-	-
<i>Enterobacter</i>	+	+	-	+	-	+	+	D
<i>Citrobacter</i>	+	+	-	+	D	-	+	D
<i>Serratia</i>	-	D	D	+	-	+	+	-
<i>Proteus</i>	-	+	-	+	+	-	D	+
<i>Shigella</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i>	-	+	-	+	-	-	-	-

d = beberapa strain negatif, beberapa strain positif

2.1.2 Patogenesis

Klebsiella sp. merupakan bakteri enterik yang kadang - kadang ditemukan dalam jumlah kecil sebagai flora normal saluran napas atas. Bakteri enterik biasanya tidak menyebabkan penyakit dan mungkin di dalam usus berperan terhadap fungsi dan nutrisi normal. Bakteri menjadi patogen apabila bakteri berada dalam jaringan diluar jaringan usus yang normal atau di tempat yang jarang terdapat flora normal. Bakteri enterik juga dapat menyebabkan infeksi yang didapat dari rumah sakit (nosokomial) dan terkadang menyebabkan infeksi yang didapat dari komunitas.¹⁷

Faktor virulensi bakteri yang mempengaruhi patogenesis pada tubuh manusia adalah kapsul polisakarida, endotoksin, reseptor dinding sel. *Klebsiella sp.* memiliki kapsul besar yang terdiri dari polisakarida K yang menutupi antigen somatik dan dapat diidentifikasi menggunakan tes quellung dengan antiserum khusus. Struktur kapsul tersebut berfungsi melindungi bakteri dari fagositosis oleh granulosit polimorfonuklear, dan mencegah kematian bakteri oleh serum bakterisidal. Adanya antigen pada kapsul yang dimiliki *Klebsiella sp.* meningkatkan patogenitas bakteri. Infeksi sistem pernafasan oleh *Klebsiella sp.* umumnya disebabkan oleh kapsular antigen tipe 1 dan 2.^{17, 18}

Reseptor dinding sel yang dimiliki bakteri memungkinkan *Klebsiella sp.* melekat pada sel host, mengubah permukaan bakteri sehingga fagositosis oleh leukosit polimorfonuklear dan makrofag terganggu, dan invasi sel inang non-fagositik terfasilitasi. Invasi pada sel inang ini juga dipengaruhi oleh kapsul polisakarida yang mengelilingi sel bakteri, dan setelah itu *Klebsiella sp.* memproduksi endotoksin.²⁸

Endotoksin merupakan liposakarida kompleks yang terdapat pada dinding sel Bakteri Gram Negatif. Efek biologi endotoksin dapat menyebabkan demam, leukopenia, pendarahan kapiler, hipotensi, kolaps sirkulasi.²⁰

2.2 Kolonisasi *Klebsiella sp.*

Pneumonia dapat disebabkan oleh kolonisasi bakteri yang melekat pada nasofaring, baik mikroorganisme normal yang sebaiknya ada maupun mikroorganisme yang normalnya tidak ada.¹⁷ Kolonisasi bakteri di tubuh manusia memiliki makna seseorang memiliki konsentrasi mikroorganisme cukup tinggi pada suatu tempat, namun mikroorganisme tersebut tidak menimbulkan gejala dan tanda. Kolonisasi bakteri patogen respiratori terkadang kurang ditemui tanda klinis namun akan mulai menimbulkan masalah apabila menjadi sumber penularan dan penyebaran pada orang lain. Salah satu bakteri patogen respiratori yang berkolonisasi di nasofaring adalah *Klebsiella sp.*. Penelitian oleh Irwanti (2010) didapatkan kolonisasi *Klebsiella pneumoniae* sebesar 7% pada nasofaring bayi dan balita, sedangkan penelitian oleh Setiawan (2010) didapatkan sebesar 15,28% pada nasofaring dewasa.^{29, 30}

2.3 Hubungan kolonisasi nasofaring dengan infeksi saluran nafas bawah

Infeksi saluran nafas bawah terjadi apabila ada ketidak seimbangan tubuh, mikroorganisme, dan lingkungan. Mikroorganisme dapat berkembang biak dan menimbulkan penyakit pada tubuh manusia. Ada beberapa cara mikroorganisme dapat mencapai permukaan saluran pernafasan dengan inokulasi langsung, penyebaran melalui pembuluh darah, inhalasi bahan aerosol, kolonisasi permukaan mukosa. Penyebaran mikroorganisme paling banyak ditemukan melalui kolonisasi. Adanya kolonisasi mikroorganisme pada saluran nafas atas kemudian aspirasi ke saluran nafas bagian bawah dan terjadi inokulasi, maka hal ini adalah tahap awal terjadinya infeksi dari sebagian besar terjadinya infeksi paru. Kolonisasi pada nasofaring bisa menjadi sarang bakteri patogen respiratori.³¹ Sekresi nasofaring mengandung konsentrasi bakteri yang tinggi yaitu 10^{8-10} /ml sehingga aspirasi sebagian kecil sekret dapat menimbulkan

inokulum bakteri yang tinggi dan mengakibatkan pneumonia. Berawal dari nasofaring, bakteri memperluas ke saluran pernapasan lain dan melakukan penetrasi ke dalam cairan tubuh sehingga menyebabkan suatu penyakit.^{8,31}

2.4 Penyakit yang ditimbulkan *Klebsiella sp.*

Klebsiella sp. menyebabkan berbagai infeksi pada manusia seperti pneumonia, infeksi saluran kemih, bakterimia. *Klebsiella sp.* berperan dalam penyebab pneumonia pada komunitas masyarakat atau yang disebut Community Acquired Pneumonia (CAP), juga mengakibatkan infeksi nosokomial yang dikenal dengan Hospital Acquired Pneumonia (HAP). Infeksi nosokomial adalah infeksi yang terjadi di rumah sakit dan menyerang pasien yang sedang dalam proses perawatan. Terjadi transmisi bakteri patogen bersumber dari lingkungan rumah sakit dan peralatan rumah sakit. Infeksi nosokomial terjadi setelah pasien dalam proses rawat lebih dari 42 jam. Contoh infeksi nosokomial adalah kasus infeksi pada pemakaian pipa nasogastrik, pipa nasotrokeal yang lama sehingga terganggunya aliran sekret yang telah terkontaminasi dengan bakteri patogen.¹⁷

K. pneumoniae menimbulkan konsolidasi luas yang disertai nekrosis hemoragik pada paru. Organisme ini terkadang menyebabkan infeksi saluran kemih dan bakteremia yang disertai dengan infeksi fokal pada pasien yang sangat lemah. *K. pneumoniae* dan *Klebsiella oxytoca* menyebabkan infeksi nosokomial. *Klebsiella ozaenae* yang pernah diisolasi dari mukosa nasal ozena menyebabkan atrofi membran mukosa dan berbau busuk. *Klebsiella rhinoscleromatis* menyebabkan granuloma destruktif pada hidung dan faring.¹⁷

2.5 Faktor yang mempengaruhi resistensi *Klebsiella sp.*

Faktor - faktor yang diduga mempengaruhi resistensi *Klebsiella sp* seperti status gizi, riwayat penggunaan antibiotik, dan lokasi tempat tinggal balita.¹³

Status gizi yang baik akan meningkatkan resistensi tubuh terhadap penyakit, namun status gizi yang buruk akan mengakibatkan tubuh rentan terhadap penyakit. Gizi buruk menjadikan sistem imun seseorang berkurang sehingga mudah terserang infeksi.¹³⁻¹⁵

Riwayat penggunaan antibiotik yang tidak sesuai, misalkan pemakaian antibiotik yang terlalu sering, irasional, dosis tinggi dan intensitas yang berlebihan dalam jangka waktu lama dapat memudahkan berkembangnya resistensi di klinik.¹⁴

Lokasi tempat tinggal balita diduga mempengaruhi resistensi antibiotik. Penelitian yang dilakukan Klugman (2007) menyebutkan bahwa anak yang tinggal di perkotaan dan mudah mendapatkan pelayanan kesehatan cenderung lebih resisten terhadap antibiotik dibandingkan dengan anak yang tinggal di pedesaan dan sulit mendapatkan pelayanan kesehatan.¹⁵

2.6 Resistensi terhadap antimikroba pada *Klebsiella sp.*

Terjadinya resistensi bakteri terhadap antimikroba dapat melalui tiga mekanisme yaitu obat tidak dapat mencapai tempat kerjanya di dalam sel mikroba, inaktivasi obat, mikroba mengubah binding site antimikroba. Obat tidak dapat mencapai di dalam sel mikroba dapat terjadi pada Bakteri Gram Negatif. Molekul antimikroba yang kecil dan polar dapat masuk menembus dinding luar dan masuk ke dalam sel bakteri melalui porin. Bila porin menghilang atau mengalami mutasi maka akan menghambat kerja antimikroba. Mekanisme lain Gram negatif dengan melakukan pengurangan transpor

aktif dan memasukkan antimikroba ke dalam sel. Adanya mekanisme mikroba ini mengaktifkan pompa efluks untuk membuang antimikroba yang ada dalam sel.³²

2.6.1 Multi Drug Resistant (MDR)

MDR merupakan kondisi suatu organisme penyebab penyakit mampu melawan atau resisten lebih dari dua golongan bahan kimia atau obat yang digunakan dalam terapi. Resistensi simultan untuk beberapa obat oleh *Klebsiella sp.* dimungkinkan adanya penyebaran strain *Klebsiella sp.* mampu memproduksi Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) dan *K. pneumoniae* Carbapenemase (KPC).³²

Klebsiella sp. mampu memproduksi Extended Spectrum Beta Lactamase yang dapat melumpuhkan kerja berbagai jenis antibiotik. Infeksi akibat bakteri penghasil ESBL dapat ditemukan di beberapa negara maju dan berkembang seperti di Amerika Serikat sebesar 0,25%, sedangkan di Eropa kecuali Belanda didapatkan kurang dari 1%.³³ Negara bagian Asia didapatkan kejadian ESBL yang diproduksi oleh *Escherichia coli* dan *K. pneumoniae* sebesar 4,8% di Korea, 8,5% di Taiwan, dan 12% di Hongkong.³⁴ Penelitian Antimicrobial Resistance in Indonesia (AMRIN Study) menemukan kejadian ESBL di Indonesia cukup tinggi yakni 29% pada *E. coli* dan 36% pada *K. pneumoniae*.³⁵

β -laktamase adalah enzim yang dihasilkan beberapa bakteri untuk melawan antibiotik golongan β -lactam. β -lactam merupakan antibiotik yang berasal dari penicillin dan cephalosporin, cephamicin, carbapenem. Tipe β -laktamase yang diperkirakan sulit ditangani Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL), AmpC yang keduanya menghidrolisis cephalosporin generasi tiga. AmpC menonaktifkan cephamicin dan tidak dihambat oleh inhibitor β -laktamase seperti clavulanic acid. Mekanisme kerja β -laktamase dengan menyerang ikatan cincin β -lactam penicillin

dan cephalosporin serta menghasilkan penicillinic acid dan chepalosporic acid sehingga senyawa antibakteri tidak aktif. ESBL terjadi substitusi asam amino dan mengakibatkan perubahan konfigurasi enzim.³²

Carbapenem merupakan antibiotik pilihan untuk terapi infeksi serius akibat bakteri yang memproduksi ESBL namun baru – baru ini ditemukan carbapenem resistant isolat. Carbapenemase memiliki spektrum luas dan mampu mengenali hampir semua enzim yang menghidrolisa β -laktam. Antibiotik carbapenem diharapkan mampu menurunkan β -laktamase yang diproduksi organisme. Saat ini kromosom carbapenemase pada mikroorganisme dimafatkan sebagai perlindungan diri dinding sel dari ancaman eksternal.³²

Aktifitas antimikroba sefalosporin dengan menghambat sintesis dinding sel mikroba. Hambatan sefalosporin terjadi disaat reaksi transpeptidase tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel. Sefalosporin berdasarkan aktivitas mikroba dibagi mejadi 4 generasi. Sefalosporin generasi ketiga kinerjanya lebih aktif terhadap *Enterobacteriaceae* daripada Bakteri Gram Positif. Sefalosporin generasi keempat memiliki spektrum aktivitas yang lebih luas dari generasi ketiga, lebih stabil terhadap hidrolisis oleh betalaktamase dan berguna untuk mengatasi infeksi kuman yang resisten terhadap generasi ketiga.¹⁴

Kloramfenikol bekerja dengan sintesis protein kuman. Antimikroba ini terikat pada ribosom subunit 50s dan menghambat enzim peptidil transferase sehingga ikatan peptida tidak terbentuk pada proses sintesis protein kuman. Resistensi terhadap *Klebsiella sp.* terjadi dikarenakan perubahan permeabilitas membran yang mengurangi masuknya obat kedalam sel bakteri.¹⁴

Aminoglikosida adalah golongan senyawa yang terdiri dari dua atau lebih gugus gula amino yang terikat melalui glikosidik pada ikatan heksosa. Aktivitas

aminoglikosid dipengaruhi oleh berbagai faktor terutama perubahan pH, keadaan aerobik – anaerobik. Aktivitas antibakteri gentamisin tertuju pada basil Gram Negatif yang aerobik. Resistensi terhadap aminoglikosid dapat dikarenakan kegagalan penetrasi kedalam kuman, rendahnya afinitas obat pada ribosom atau inaktivitas obat oleh enzim kuman.¹⁴

Fluorokuinolon memiliki struktur atom flour pada enam posisi struktur molekulnya. Mekanisme kerja fluorokuinolon dengan menghambat topoisomerase II dan IV pada kuman. Topoisomerase II berfungsi menimbulkan relaksasi pada DNA pada waktu transkripsi dalam proses replikasi DNA. Topoisomer IV berfungsi pemisahan DNA baru yang terbentuk setelah proses replikasi DNA kuman selesai. Resistensi terhadap kuinolon tidak dijumpai mekanisme resistensi melalui plasmid, melainkan melalui mekanisme perubahan pada permukaan sel kuman yang mempersulit penetrasi obat ke dalam sel dan dapat terjadi karena peningkatan mekanisme pemompaan obat keluar sel.¹⁴

Kombinasi trimetoprim dan sulfametoksazol atau yang lebih dikenal dengan nama kotrimoksazol memiliki dua tahap aktivitas antibakteri yang berurutan dalam reaksi enzimatik untuk membentuk asam tetrahidrofolat. Sulfonamid menghambat masuknya molekul PABA ke dalam molekul asam folat dan trimetoprim menghambat terjadinya reaksi reduksi dari dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat. Trimetropim menghambat enzim dihidrofolat reduktase mikroba secara selektif. Resistensi mikroba terhadap trimetoprim dapat terjadi karena mutasi. Pada Bakteri Gram Negatif memiliki plasmid yang dapat menghambat kinerja obat terhadap enzim dihidrofolat reduktase.¹⁴