

Green Synthesis Nanopartikel Berbasis Bahan Alami untuk Terapi Pneumonia akibat *Klebsiella Pneumoniae* Multiresisten : Tinjauan Literatur

Green Synthesis of Nanoparticles from Natural Sources for the Treatment of Pneumonia Caused by Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: A Literature Review

Criven Haliem*, Jhonas Dolfin Ginting

Program Studi Kedokteran Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Palangka Raya, Jalan Yos Sudarso, Palangka Raya, Kalimantan Tengah, Indonesia, No. Tlp. 081250071880, *e-mail: ccriven773@gmail.com

Abstrak. Infeksi pneumonia akibat *Klebsiella pneumoniae* multiresisten (MDR) menjadi tantangan besar dalam pengendalian infeksi saluran pernapasan. Green synthesis nanopartikel logam berbasis bahan alami menawarkan alternatif terapi yang lebih aman dan ramah lingkungan. Studi ini mereview 13 penelitian eksperimental terkait efektivitas antibakteri dari ZnO-NPs, AgNPs, CuO-NPs, SeNPs, dan AuNPs terhadap *Klebsiella pneumoniae* MDR. Data dianalisis dari sumber PubMed, ScienceDirect, MDPI, Springer, dan Google Scholar rentang tahun 2014–2024, mencakup nilai MIC, zona hambat, dan efek biofilm. Hasil menunjukkan ZnO dan AgNPs memiliki potensi antibakteri tertinggi dengan MIC rendah dan sinergi terhadap antibiotik konvensional. Satu studi menunjukkan efektivitas kombinasi in vitro dan in vivo. Mekanisme kerja nanopartikel mencakup stres oksidatif, kerusakan membran, dan penghambatan virulensi. Green synthesis nanopartikel dinilai menjanjikan sebagai pendekatan inovatif dalam terapi pneumonia MDR.

Kata kunci: green synthesis, nanopartikel, *Klebsiella pneumoniae*, pneumonia, resistensi antibiotik

Abstract. Pneumonia infection caused by multidrug-resistant (*Klebsiella pneumoniae*, MDR) poses a major challenge in respiratory tract infection control. Green synthesis of metal nanoparticles using natural-based materials offers a safer and more environmentally friendly therapeutic alternative. This review examines 13 experimental studies evaluating the antibacterial efficacy of ZnO-NPs, AgNPs, CuO-NPs, SeNPs, and AuNPs against MDR *K. pneumoniae*. Data were analyzed from PubMed, ScienceDirect, MDPI, Springer, and Google Scholar publications from 2014 to 2024, focusing on MIC values, inhibition zones, and antibiofilm effects. The findings indicate that ZnO and AgNPs demonstrate the highest antibacterial potential, with low MIC values and synergistic effects when combined with conventional antibiotics. One study reported the combined in vitro and in vivo efficacy of green-synthesized nanoparticles. The proposed mechanisms include oxidative stress induction, membrane disruption, and virulence suppression. Overall, green-synthesized nanoparticles show promising potential as an innovative approach for treating MDR pneumonia.

Keywords: green synthesis, nanoparticles, *Klebsiella pneumoniae*, pneumonia, antibiotic resistance

PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat infeksi saluran pernapasan bawah pada anak-anak dan dewasa, terutama di negara berkembang dan wilayah dengan kepadatan penduduk tinggi.¹ Menurut Global Burden of Disease tahun 2024 melaporkan bahwa terdapat 2.18 juta kematian di dunia akibat pneumonia pada tahun 2021.³² Di Indonesia, menurut Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023, tercatat sebanyak 877.531 kasus pneumonia.² Berbagai faktor sosial, seperti rasio lansia, ketersediaan sumber daya medis, dan kondisi lingkungan, memiliki pengaruh langsung terhadap tingkat mortalitas pneumonia.³ Kondisi ini turut mempercepat penyebaran patogen nosokomial seperti *Klebsiella pneumoniae*, yang dipicu oleh pola penggunaan antibiotik yang tidak tepat, lemahnya pengendalian infeksi, serta faktor demografis dan nutrisi. Semua faktor ini memperbesar risiko terjadinya infeksi di komunitas yang rentan.⁴

Peningkatan jumlah kasus *Klebsiella pneumoniae* yang resisten terhadap berbagai antibiotik (multidrug - resistant/MDR) dan penurunan efektivitas terapi antimikroba telah menjadi tantanga serius dalam praktik klinis di seluruh dunia. Infeksi yang sebelumnya dapat dengan efektif diobati menggunakan antibiotik β -laktam kini semakin sulit ditangani akibat kemunculan strain *Klebsiella* yang bersifat hipervirulen dan kebal terhadap berbagai kelas obat.⁵

Keprihatinan tersebut semakin besar mengingat tingginya insidensi Ventilator-Associated Pneumonia (VAP), yang kini menjadi salah satu penyebab utama pneumonia nosokomial. VAP dengan tingkat kejadian tinggi yang terjadi di negara berpendapatan rendah dan di negara berpendapatan menengah ke atas, dan diperparah oleh tingginya tingkat resistensi antibiotik yang membatasi pilihan terapi yang tersedia⁶. Fenomena tersebut memperburuk beban infeksi saluran



pernapasan di tengah urbanisasi yang pesat, di mana penyebaran cepat dan kekurangan infrastruktur kesehatan memperparah risiko mortalitas.

Sebagai respons terhadap tantangan resistensi antimikroba global, berbagai pendekatan terapeutik inovatif mulai dikembangkan. Salah satu pendekatan yang berkembang dalam pengembangan terapi antimikroba adalah penggunaan nanopartikel logam yang disintesis secara hijau menggunakan bahan biologis, seperti ekstrak tumbuhan, mikroba, atau senyawa fitokimia alami⁷. Metode ini memanfaatkan agen pereduksi alami dari bahan hayati dan mampu menghasilkan nanopartikel yang stabil, biokompatibel, serta efektif secara biologis, dan memiliki aktivitas antibakteri luas. Tidak seperti sintesis kimia yang melibatkan bahan berbahaya dan menghasilkan limbah toksik.^{8,9} Biosintesis nanopartikel seperti ZnO, Ag, CuO, Se, dan Au dengan agen pereduksi dari tumbuhan diketahui menunjukkan potensi sinergis dengan antibiotik.¹⁰ Selain itu mampu menghambat pembentukan biofilm *K. pneumoniae*, yang dikenal sebagai salah satu mekanisme utama resistensi bakteri.¹¹ Literatur review ini disusun untuk memberikan pemahaman komprehensif mengenai potensi biosintesis nanopartikel logam seperti ZnO, Ag, CuO, Se, dan Au yang dihasilkan melalui metode *green synthesis* berbasis ekstrak tumbuhan dalam mengatasi infeksi *Klebsiella pneumoniae* resisten.

METODE

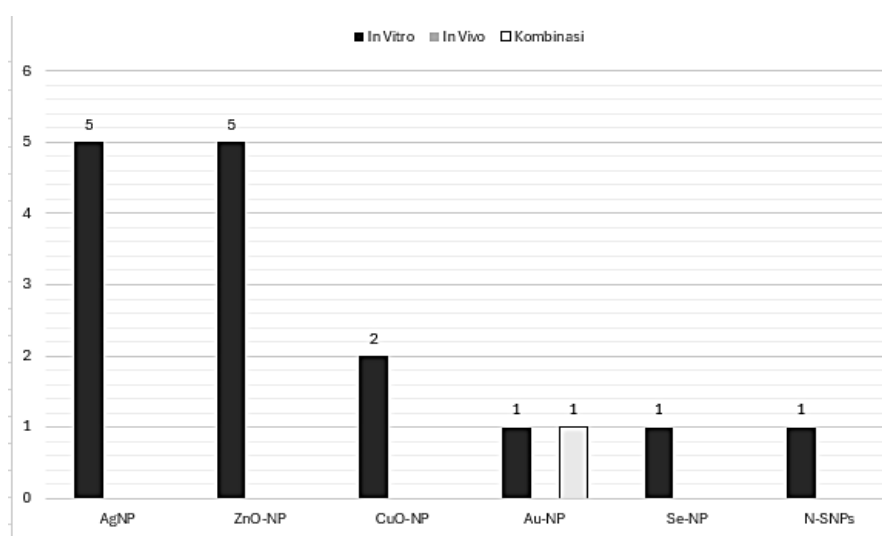
Artikel-artikel ilmiah yang relevan dikumpulkan dari berbagai basis data dan portal akademik terbuka, seperti PubMed, ScienceDirect, MDPI, Springer, dan Google Scholar dengan kata kunci "green synthesis", "nanoparticles", "*Klebsiella pneumoniae*", dan "antimicrobial resistance". Untuk memastikan validitas sumber, seluruh jurnal yang digunakan telah diverifikasi untuk menghindari jurnal predator menggunakan alat seperti Beall's List dan Think. Check. Submit. Artikel yang diseleksi adalah publikasi 10 tahun terakhir (2014–2024) yang merupakan penelitian eksperimental membahas biosintesis nanopartikel logam dan aplikasinya terhadap infeksi *Klebsiella pneumoniae* resisten.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kajian literatur ini menganalisis 13 artikel penelitian eksperimental yang mengevaluasi potensi berbagai jenis nanopartikel logam hasil sintesis hijau (*green synthesis*) untuk mengatasi infeksi pneumonia yang disebabkan oleh *klebsiella pneumoniae* multiresisten.

1. Jenis Nanopartikel dan Metode Green Synthesis

green synthesis adalah metode sintesis ramah lingkungan yang menggunakan agen biologis seperti ekstrak tanaman, mikroorganisme, atau enzim untuk mereduksi ion logam menjadi nanopartikel. Secara teknis, proses *green synthesis* dimulai dengan penambahan ekstrak biologi ke dalam larutan prekursor logam seperti AgNO₃, Zn(NO₃)₂, CuCl₂, di mana senyawa biologis dalam reduksi ion logam dan membentuk lapisan penstabil di permukaan nanopartikel.¹²



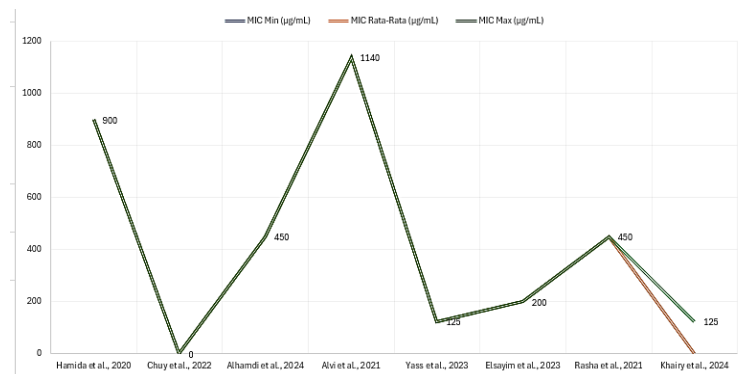
Gambar 1. Menunjukkan distribusi jumlah studi berdasarkan jenis nanopartikel yang digunakan dalam penelitian *green synthesis* terhadap *Klebsiella pneumoniae* multiresisten. Jenis nanopartikel yang paling banyak diteliti adalah AgNPs (silver nanoparticles) dan ZnO-NPs (zinc oxide nanoparticles), masing-masing sebanyak 5 studi, seluruhnya dalam bentuk uji in vitro. CuO-NPs (copper oxide nanoparticles) berada di posisi berikutnya dengan dua studi in vitro. Sementara itu, jenis nanopartikel lain seperti AuNPs (gold nanoparticles), SeNPs (selenium nanoparticles), dan N-SNPs (silver nanoparticles dari *Nostoc* sp.) masing-

masing hanya ditemukan pada satu studi. Menariknya, hanya satu studi yang mengombinasikan uji in vitro dan in vivo, yaitu pada AuNPs berbasis *Tamarindus indica*. sebagian besar penelitian masih berada pada tahap uji laboratorium, dan data in vivo maupun kombinasi uji masih sangat terbatas.

Reaksi ini menghasilkan nanopartikel yang umumnya berbentuk sferis, tetapi dapat bervariasi menjadi bentuk segi banyak, batang, atau bahkan kristal tergantung komposisi biomolekul dan kondisi sintesis.¹³ Nanopartikel yang ditinjau dalam penelitian ini meliputi zinc oxide (ZnO-NP), silver (AgNP), gold (AuNP), copper oxide (CuO-NP), dan selenium (SeNP), yang disintesis menggunakan ekstrak tumbuhan atau mikroba sebagai agen reduksi dan stabilisasi. Sintesis hijau ini tidak hanya ramah lingkungan tetapi juga menghasilkan partikel berukuran nano (10–100 nm) dengan stabilitas tinggi dan biokompatibilitas yang baik, sesuai karakterisasi menggunakan SEM dan XRD.¹⁴

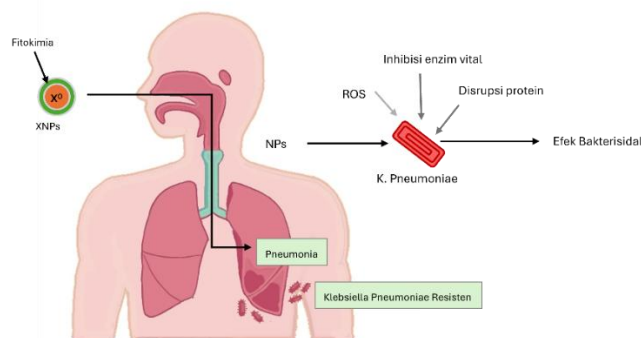
2. Aktivitas Antibakteri dan Sinergi dengan Antibiotik *Klebsiella Pneumoniae*

Dari 13 studi diambil, 8 studi menunjukkan nilai MIC dengan aktivitas antibakteri yang signifikan terhadap *K. Pneumoniae*. Nilai MIC rata-rata tertinggi tercatat pada SeNPs dari *Citrus* spp. (1140 µg/mL), sedangkan nilai MIC terendah ditemukan pada ZnO-NPs dari *Cucurbita pepo* (125 µg/mL) dan CuO-NPs dari *Azadirachta indica* (rata-rata 93,75 µg/mL). Adapun variasi yang lebar terlihat pada AgNPs dari Chuy et al. (2022), dengan MIC berkisar antara 1,22–9,76 µg/mL, menunjukkan efektivitas tinggi tetapi tergantung pada profil isolat klinis yang diuji. Grafik 2. memperjelas bahwa variasi efektivitas antimikroba sangat bergantung pada jenis nanopartikel dan biosumbernya, serta metode sintesis yang digunakan.



Gambar 2 . Perbandingan nilai MIC dari berbagai nanopartikel hasil green synthesis yang diuji terhadap *K. pneumoniae* multiresisten

Nanopartikel (NPs) menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *Klebsiella pneumoniae* multiresisten melalui berbagai mekanisme, termasuk gangguan struktur membran luar, peningkatan produksi reactive oxygen species (ROS), dan penghambatan jalur metabolisme vital. ROS yang dihasilkan baik intra maupun ekstraseluler dapat merusak komponen sel seperti protein dan DNA, sementara ion perak (Ag^+) dari NPs dapat berikatan dengan gugus tiol, menyebabkan inaktivasi enzim metabolik penting.^{15,16} NPs juga mampu menembus penghalang permeabilitas akibat modifikasi lipid bilayer dan porin pada bakteri Gram-negatif, sehingga berpotensi mengatasi resistensi yang disebabkan oleh remodeling membran.¹¹



Gambar 3 . Mekanisme Green Synthesis Nanopartikel perak sebagai antimikroba *klebsiella pneumoniae* resisten

ZnO-NP dari *Myristica fragrans* menunjukkan zona hambat $27 \pm 1,73$ mm terhadap *K. pneumoniae* MDR, serta efek sinergis dengan imipenem dan ciprofloxacin.¹⁷ Kombinasi ini menurunkan MIC antibiotik hingga 4 kali lipat.

Mekanisme diduga melalui peningkatan permeabilitas membran oleh ZnO-NP yang memfasilitasi penetrasi antibiotik. ¹⁸ AgNP berbasis flavonoid dari *Lens culinaris* dan SeNP dari *Citrus* spp. juga menunjukkan aktivitas antibakteri kuat. AgNP menunjukkan MIC 0,45 mg/mL, sedangkan SeNP menunjukkan MIC 1,14 mg/mL. ^{19,20} AgNP berinteraksi dengan protein dan DNA bakteri, menyebabkan kerusakan enzim dan stres oksidatif, sementara SeNP bekerja melalui pembentukan ROS. ¹¹ AgNPs hijau dari *Nostoc* sp. menunjukkan MIC 0,9 mg/mL dan MBC 1,2 mg/mL lebih rendah dibanding AgNO₃ konvensional. Pemeriksaan TEM menunjukkan kerusakan struktural sel dan akumulasi partikel (2–30 nm). Profil enzimatis menunjukkan peningkatan LDH dan GPx, penurunan ATPase dan katalase, serta down-regulasi gen virulensi seperti pada *hly*, *flu*, *hcp-1*, dan *VgrG-1*. ²¹ Selain itu AgNPs berukuran 38,9 nm menunjukkan MIC 1,22–9,76 µg/mL terhadap isolat klinis MDR dan toksisitas rendah terhadap sel fibroblas L929, menjadikannya kandidat terapi yang aman dan efektif. ²²

ZnO-NPs dari *Cucurbita pepo* memiliki MIC 0,125 mg/mL dan efektif menghambat biofilm hingga 90%. Partikel ini juga menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap strain XDR, menjadikannya kandidat potensial untuk terapi lanjutan. ²³ Selain itu, ZnO-NPs dari *Acacia nilotica* memiliki MIC 0,2 mg/mL dan zona hambat 24 mm. Studi molekular mengonfirmasi interaksi nanopartikel dengan porin bakteri, mendukung mekanisme kerja berbasis permeabilitas membran dan stres oksidatif. ¹⁸ Mikroba *Bifidobacterium bifidum* untuk sintesis AgNPs yang efektif menurunkan ekspresi efflux pump *oqxAB*. ²⁴ Aktivitas ini lebih tinggi dibanding AgNP komersial, memperkuat nilai strategis biosintesis mikroba. CuO-NPs dari *Azadirachta indica* dan *Simmondsia chinensis* memiliki MIC 62,5–125 µg/mL dan zona hambat 16–18 mm, dengan efek antibiofilm kuat dan kemampuan menghasilkan ROS. ²⁵ Nanopartikel yang ditinjau meliputi zinc oxide (ZnO-NP), silver (AgNP), gold (AuNP), copper oxide (CuO-NP), dan selenium (SeNP), yang semuanya disintesis menggunakan ekstrak tumbuhan sebagai agen reduksi dan penstabil.

Tabel 1. Ringkasan Studi Green Synthesis Nanopartikel Terhadap Patogen Pneumonia

No	Referensi	Agen Reduksi	Jenis NP	Target	Hasil
1	Alhamdi et al., 2024	<i>Lens culinaris</i> (lentil) + flavonoid	AgNPs-flavonoid complex	Ciprofloxacin - <i>K. pneumoniae</i> resistant	Nanopartikel kompleks flavonoid-AgNPs menunjukkan aktivitas antimikroba yang signifikan terhadap strain resisten, disertai efek antikanker, mengindikasikan potensi sebagai agen terapeutik ganda.
2	Alvi et al., 2021	<i>Citrus</i> spp.	SeNPs	<i>K. pneumoniae</i> resistant	Nanopartikel selenium hasil biosintesis memperlihatkan daya hambat yang tinggi terhadap pertumbuhan <i>K. pneumoniae</i> , dengan efektivitas meningkat secara <i>dose-dependent</i>
3	Faisal et al., 2021	<i>Myristica fragrans</i>	ZnO-NPs	<i>K. pneumoniae</i> resistant	ZnO-NPs yang dihasilkan dari ekstrak pala menunjukkan zona hambat 27 ± 1.73 mm; efektif dalam meningkatkan sensitivitas bakteri terhadap ciprofloxacin dan imipenem tanpa menunjukkan toksisitas terhadap eritrosit.
4	Rasha et al., 2021	<i>Acacia nilotica</i>	ZnO-NPs	Carbapenem-resistant <i>K. pneumoniae</i>	Aktivitas antibakteri ditunjukkan melalui nilai MIC sebesar 0.45 mg/mL dan MBC 1.14 mg/mL; nanopartikel menunjukkan potensi sebagai alternatif antibiotik karbapenem.
5	Ullah et al., 2021	<i>Tamarindus indica</i>	AuNPs	<i>K. pneumoniae</i> (model pneumonia)	Nanopartikel emas berbasis tamarind menunjukkan penurunan beban bakteri dalam jaringan paru secara signifikan, baik pada uji <i>in vitro</i> maupun model tikus pneumonia, mengindikasikan efektivitas sistemik dan lokal.
6	Elsayim et al., 2023	<i>Acacia nilotica</i>	ZnO-NPs	Carbapenem-resistant <i>K. pneumoniae</i>	Kombinasi uji laboratorium dan analisis molecular dynamics memperlihatkan efektivitas ZnO-NPs dalam menargetkan porin bakteri; zona hambat 24 mm dan MIC 0.2 mg/mL mencerminkan potensi penghambatan signifikan.
7	Yass et al., 2023	<i>Cucurbita pepo</i>	ZnO-NPs	XDR <i>K. pneumoniae</i>	ZnO-NPs dari biji labu menunjukkan aktivitas antibakteri dan antibiofilm tinggi, dengan efikasi penghambatan biofilm mencapai 90% pada konsentrasi rendah (MIC 0.125 mg/mL), berpotensi sebagai kandidat kuat untuk terapi infeksi resisten.
8	Chhibber et al., 2017	Histidin (fungsionalisasi)	AgNPs	Biofilm <i>K. pneumoniae</i>	Fungsionalisasi AgNPs dengan histidin secara signifikan meningkatkan kemampuan disrupti biofilm dan sinergi dengan gentamisin, menurunkan ketahanan bakteri terhadap terapi kombinasi.
9	Bai et al., 2022	<i>Moringa oleifera</i>	CuO-NPs	Biofilm <i>K. pneumoniae</i> & <i>S. aureus</i>	Nanopartikel CuO hasil biosintesis menunjukkan kemampuan eradikasi biofilm dan zona hambat efektif terhadap <i>K. pneumoniae</i> , dengan profil biosintesis yang

					stabil dan non-toksik.
10	Khosravi et al., 2023	<i>Anthemis atropatana</i>	AuNPs	MDR <i>K. pneumoniae</i>	AuNPs memperlihatkan aktivitas multimekanistik, mencakup penghambatan biofilm, slime (EPS), urease, serta disrupsi struktur virulensi utama bakteri MDR, menambah nilai terapeutik jangka panjang.
11	Dolatabadi et al., 2020	<i>B. bifidum</i> (mikroba)	AgNPs	Ciprofloxacin-resistant <i>K. pneumoniae</i>	Nanopartikel perak hasil biosintesis mikroba mampu menurunkan ekspresi gen efflux pump (oqxAB), meningkatkan efektivitas antimikroba dan stabilitas dibandingkan AgNP komersial.
12	Khairy et al., 2024	<i>Azadirachta indica</i> , <i>Simmondsia chinensis</i>	CuO-NPs	MDR <i>K. pneumoniae</i>	Uji MIC menunjukkan rentang 62.5–125 µg/mL; nanopartikel menunjukkan potensi antibiofilm, induksi stres oksidatif (ROS), dan biosafety tinggi terhadap sel mamalia
13	Chuy et al., 2022	<i>Aloe vera</i>	AgNPs	MDR <i>K. pneumoniae</i>	AgNPs-KP menunjukkan MIC 1,22–9,76 µg/mL dan MBC 4,88–39,06 µg/mL terhadap isolat klinis MDR; toksisitas minimal terhadap sel fibroblas L929 hingga konsentrasi 100 µg/mL

3. Penghambatan Biofilm dan Efektivitas In Vivo

CuO-NPs dari *Moringa oleifera* menunjukkan zona hambat 20 mm dan menurunkan viabilitas biofilm >90%. SEM menunjukkan kerusakan matriks biofilm.²⁶ Namun, MBIC yang tinggi (1000 µg/mL) menunjukkan perlunya optimasi ukuran partikel. Selain itu CuO-NPs hijau mampu mengeradikasi >95% biofilm *K. pneumoniae* dan *H. pylori*, dengan bukti disrupsi matriks polisakarida melalui SEM.²⁷ AgNPs fungsionalisasi histidin bekerja efektif terhadap biofilm *K. pneumoniae*, terutama ketika dikombinasikan dengan gentamisin. Mekanisme mencakup gangguan struktur biofilm dan peningkatan permeabilitas membran.²⁸ AuNPs dari *Anthemis atropatana* mampu menghambat produksi slime, enzim urease, dan EPS.²⁹ Aktivitas ini menarget faktor virulensi MDR *K. pneumoniae*, memperluas potensi terapi. AuNP dari *Tamarindus indica* menunjukkan efektivitas dalam model pneumonia in vivo, menurunkan kolonisasi paru hingga 70% tanpa menunjukkan toksisitas sistemik.³⁰

4. Keunggulan Green Synthesis dibanding Sintesis Kimia

Metode sintesis tradisional nanopartikel seperti Sol-Gel, CVD, hydrothermal, ultrasound, laser ablation, dan flame spray pyrolysis telah banyak digunakan untuk menghasilkan berbagai nanomaterial. Meskipun efektif, metode ini umumnya memerlukan suhu tinggi, pelarut organik, dan energi besar, serta menghasilkan limbah toksik atau emisi karbon tinggi. Contohnya, CVD dan FSP menghasilkan CO₂ dalam jumlah besar, sementara Sol-Gel dan laser ablation melibatkan bahan kimia berbahaya. Sebaliknya, metode seperti ultrasound dan hydrothermal dianggap lebih ramah lingkungan, namun masih belum sepenuhnya memenuhi prinsip kimia hijau.³¹ Metode *green synthesis* merupakan metode ramah lingkungan menggunakan senyawa fitokimia, mikroba, dan bahan biologis lain seperti flavonoid, alkaloid, dan terpenoid sebagai agen reduksi dan penstabil, menggantikan senyawa kimia toksik seperti sodium borohidrid. Produk akhir memiliki stabilitas tinggi, biokompatibilitas baik, dan seringkali membawa lapisan senyawa bioaktif yang meningkatkan aktivitas antimikroba.⁸ Namun, variasi ekstrak tumbuhan menghasilkan variasi morfologi dan ukuran partikel, yang menuntut optimasi proses. Temuan dari literatur menunjukkan bahwa nanopartikel hasil green synthesis berpotensi menjadi alternatif terapi pneumonia nosokomial akibat *K. pneumoniae* MDR, khususnya untuk strain resisten terhadap karbapenem dan β-laktam.⁶ Tetapi diperlukan validasi lebih lanjut melalui studi in vivo, evaluasi toksisitas jangka panjang, dan uji formulasi farmasetik berbasis sistem penghantaran nanopartikel.

KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan literatur terhadap 13 penelitian eksperimental dalam dekade terakhir, nanopartikel hasil green synthesis berbasis bahan alami menunjukkan potensi besar sebagai alternatif terapi pneumonia akibat infeksi *Klebsiella pneumoniae* multiresistan. Nanopartikel seperti ZnO-NPs, AgNPs, CuO-NPs, SeNPs, dan AuNPs menunjukkan berbagai mekanisme kerja, termasuk induksi stres oksidatif, penghambatan biofilm, serta peningkatan permeabilitas membran bakteri. Efektivitas tertinggi secara in vitro ditunjukkan oleh ZnO-NPs dan AgNPs, dengan nilai MIC yang rendah dan sinergi dengan antibiotik konvensional. Beberapa studi juga menunjukkan efektivitas kombinasi in vitro dan in vivo, namun validasi lebih lanjut masih dibutuhkan untuk penerapan klinis. Dengan demikian, pendekatan biosintesis nanopartikel memberikan arah inovatif dan berkelanjutan dalam menghadapi tantangan resistensi antimikroba global.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zar HJ, Madhi SA, Aston SJ, Gordon SB. Pneumonia in low and middle income countries: Progress and challenges. *Thorax*. 2013;68(11):1052–6.
2. Kebijakan Pembangunan B, Kementerian K, RI K. dalam angka tim penyusun ski 2023 dalam angka kementerian kesehatan republik indonesia.
3. Shen YS, Lung SCC, Zhai X, Wu X, Cui S. Identifying crucial urban form characteristics for reducing pneumonia mortality. *Landsc Urban Plan*. 2021 Nov 1;215.
4. Abbas R, Chakkour M, Zein El Dine H, Obaseki EF, Obeid ST, Jezzini A, et al. General Overview of Klebsiella pneumonia: Epidemiology and the Role of Siderophores in Its Pathogenicity. *Biology (Basel)*. 2024;13(2).
5. Doorduyn DJ, Rooijackers SHM, van Schaik W, Bardoel BW. Complement resistance mechanisms of Klebsiella pneumoniae. *Immunobiology* [Internet]. 2016;221(10):1102–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2016.06.014>
6. Bonell A, Azarrafiy R, Huong VTL, Le Viet T, Phu VD, Dat VQ, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Ventilator-associated Pneumonia in Adults in Asia: An Analysis of National Income Level on Incidence and Etiology. Vol. 68, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2019. p. 511–8.
7. Roy A, Bulut O, Some S, Mandal AK, Yilmaz MD. Green synthesis of silver nanoparticles: Biomolecule-nanoparticle organizations targeting antimicrobial activity. Vol. 9, *RSC Advances*. Royal Society of Chemistry; 2019. p. 2673–702.
8. Saxena R, Kotnala S, Bhatt SC, Uniyal M, Rawat B., Negi P, et al. A review on green synthesis of nanoparticles toward sustainable environment. Vol. 6, *Sustainable Chemistry for Climate Action*. International Journal of Pharma and Bio Sciences; 2025. p. 100071.
9. Modi SK, Gaur S, Sengupta M, Singh MS. Mechanistic insights into nanoparticle surface-bacterial membrane interactions in overcoming antibiotic resistance. Vol. 14, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
10. Moradi F, Ghaedi A, Fooladfar Z, Bazrgar A. Recent advance on nanoparticles or nanomaterials with anti-multidrug resistant bacteria and anti-bacterial biofilm properties: A systematic review. *Heliyon*. 2023 Nov 1;9(11).
11. Afrasiabi S, Partoazar A. Targeting bacterial biofilm-related genes with nanoparticle-based strategies. *Front Microbiol*. 2024;15(May).
12. Fahim M, Shahzaib A, Nishat N, Jahan A, Bhat TA, Inam A. Green synthesis of silver nanoparticles: A comprehensive review of methods, influencing factors, and applications. *JCIS Open* [Internet]. 2024;16(September):100125. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jciso.2024.100125>
13. Salnus S, Wahab W, Arfah R, Zenta F, Natsir H, Muriyati M, et al. A Review on Green Synthesis, Antimicrobial Applications and Toxicity of Silver Nanoparticles Mediated by Plant Extract. *Indones J Chem*. 2022;22(4):1129–43.
14. Richa Saxena a,* SK b, C SCB, D MU, E BSR, F PN, Riyal MK. A review on green synthesis of nanoparticles toward sustainable environment. *Sustain Chem Clim Action* [Internet]. 2025;6(3):P1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scca.2025.100071>
15. Yu Z, Li Q, Wang J, Yu Y, Wang Y, Zhou Q, et al. Reactive Oxygen Species-Related Nanoparticle Toxicity in the Biomedical Field. Vol. 15, *Nanoscale Research Letters*. Springer; 2020.
16. Fontoura I, Veriato TS, Raniero LJ, Castilho ML. Analysis of Capped Silver Nanoparticles Combined with Imipenem against Different Susceptibility Profiles of Klebsiella pneumoniae. *Antibiotics*. 2023 Mar 1;12(3).
17. Faisal S, Jan H, Shah SA, Shah S, Khan A, Akbar MT, et al. Green Synthesis of Zinc Oxide (ZnO) Nanoparticles Using Aqueous Fruit Extracts of Myristica fragrans: Their Characterizations and Biological and Environmental Applications. *ACS Omega*. 2021 Apr 13;6(14):9709–22.
18. Elsayim R, Aloufi AS, Modafer Y, Eltayb WA, Alameen AA, Abdurahim SA. Molecular Dynamic Analysis of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumonia's Porin Proteins with Beta Lactam Antibiotics and Zinc Oxide Nanoparticles. *Molecules*. 2023 Mar 1;28(6).
19. Alhamdi HW, Mokhtar FA, Ridouane FL, Shati AA, Elbehairi SEI, Fahmy LI, et al. Computational metal-flavonoids complexes presentation of greenly synthesized silver nanoparticles combined flavonoids from Lens culinaris L. as anticancer agents using Bcl-2 and IspC proteins. *Artif cells, nanomedicine, Biotechnol*. 2024 Dec 1;52(1):529–50.
20. Alvi GB, Iqbal MS, Ghaith MMS, Haseeb A, Ahmed B, Qadir MI. Biogenic selenium nanoparticles (SeNPs) from citrus fruit have anti-bacterial activities. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
21. Hamida RS, Ali MA, Goda DA, Khalil MI, Redhwan A. Cytotoxic effect of green silver nanoparticles against ampicillin-resistant Klebsiella pneumoniae. *RSC Adv*. 2020 Jun 3;10(36):21136–46.
22. Chuy GP, Muraro PCL, Viana AR, Pavoski G, Espinosa DCR, Vizzotto BS, et al. Green Nanoarchitectonics of Silver Nanoparticles for Antimicrobial Activity Against Resistant Pathogens. *J Inorg Organomet Polym Mater*. 2022 Apr 1;32(4):1213–22.

23. Yass M, Al-Haddad A, Ali MJM, Jaafar A, Veres M. Effectiveness of Green Synthesized Zinc Oxide Nanoparticles against Extensively Drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Biomed Biotechnol Res J*. 2023 Jul 1;7(3):497–503.
24. Dolatabadi A, Noorbazargan H, Khayam N, Moulavi P, Zamani N, Asghari Lalami Z, et al. Ecofriendly Biomolecule-Capped *Bifidobacterium bifidum*-Manufactured Silver Nanoparticles and Efflux Pump Genes Expression Alteration in *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 2021 Feb 1;27(2):247–57.
25. Khairy T, Amin DH, Salama HM, Elkholy IMA, Elnakib M, Gebreel HM, et al. Antibacterial activity of green synthesized copper oxide nanoparticles against multidrug-resistant bacteria. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1).
26. Bai B, Saranya S, Dheepaasri V, Muniasamy S, Alharbi NS, Selvaraj B, et al. Biosynthesized copper oxide nanoparticles (CuO NPs) enhances the anti-biofilm efficacy against *K. pneumoniae* and *S. aureus*. *J King Saud Univ - Sci*. 2022 Aug 1;34(6).
27. Naseer M, Ramadan R, Xing J, Samak NA. Facile green synthesis of copper oxide nanoparticles for the eradication of multidrug resistant *Klebsiella pneumonia* and *Helicobacter pylori* biofilms. *Int Biodeterior Biodegrad*. 2021 Apr 1;159.
28. Chhibber S, Gondil VS, Sharma S, Kumar M, Wangoo N, Sharma RK. A novel approach for combating *Klebsiella pneumoniae* biofilm using histidine functionalized silver nanoparticles. *Front Microbiol*. 2017 Jun 16;8(JUN).
29. Khosravi M, Mirzaie A, Kashtali AB, Noorbazargan H. Antibacterial, anti-efflux, anti-biofilm, anti-slime (exopolysaccharide) production and urease inhibitory efficacies of novel synthesized gold nanoparticles coated *Anthemis atropatana* extract against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains. *Arch Microbiol*. 2020 Oct 1;202(8):2105–15.
30. Ullah U, Rauf A, El-Sharkawy E, Khan FA, Khan A, Bukhari SM, et al. Green synthesis, in vivo and in vitro pharmacological studies of *Tamarindus indica* based gold nanoparticles. *Bioprocess Biosyst Eng*. 2021 Jun 1;44(6):1185–92.
31. Huston M, DeBella M, DiBella M, Gupta A. Green synthesis of nanomaterials. *Nanomaterials*. 2022;11(8):2–29
32. Our World in Data. *Pneumonia*.