

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Infeksi Saluran Kemih

Infeksi saluran kemih merupakan keadaan patologis yang sering di jumpai dan ditandai dengan hasil mikroskopis atau sedimen urine menunjukkan nitrit, lekosit dan bakteri positif (Haryanto *et al.*, 2019). Infeksi saluran kemih adalah peradangan nonspesifik yang berkembang di ginjal, ureter, kandung kemih atau uretra, yang pada sebagian besar kasus disebabkan oleh infeksi bakteri usus. Seringkali, bakteri masuk melalui lubang uretra eksternal, naik ke saluran kemih, dan menyebabkan infeksi pada kandung kemih atau ginjal (Sari & Muhartono, 2018).

Pemeriksaan kultur urin penting untuk memastikan diagnosis infeksi saluran kemih. Pasien dikatakan positif mengidap infeksi saluran kemih apabila jumlah bakteri dalam urin $> 10^5$ CFU/ml (Wijaya & Purbowati, 2022) Penyakit ISK dapat menginfeksi pasien dari segala usia mulai bayi baru lahir hingga orang tua. Infeksi saluran kemih pada anak dapat diakibatkan karena tidak disirkumsisi, kebiasaan membersihkan genetalia yang kurang baik, menggunakan popok sekali pakai dengan frekuensi penggantian popok sekali pakai ≤ 4 kali/hari dan durasi penggunaan popok yang lama serta kebiasaan menahan buang air kecil (BAK). Sedangkan kejadian ISK pada orang tua dikarenakan peningkatan usia seseorang berbanding lurus dengan kemungkinan terkena ISK, hal tersebut terkait dengan fungsi kelenjar prostat pada pria dan degenerasi fungsi esterogen pada wanita menopause (Mangiri *et al.*, 2020)

Infeksi Saluran Kemih merupakan salah satu masalah kesehatan yang banyak dijumpai baik di rumah sakit maupun di masyarakat. Kondisi ini terjadi akibat

invasi mikroorganisme patogen pada saluran kemih yang meliputi ginjal, ureter, kandung kemih, dan uretra sehingga menimbulkan inflamasi dan bakteriuria. Secara global, ISK menempati peringkat kedua setelah infeksi saluran pernapasan sebagai penyebab infeksi terbanyak pada manusia. Sebaran penyakit ISK di Indonesia dilaporkan mencapai sekitar 90–100 kasus per 100.000 penduduk per tahun dengan angka kejadian lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria (Kholisha *et al.*, 2023).

Infeksi saluran kemih disebabkan oleh berbagai macam bakteri diantaranya *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, *Providencia*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterococcus faecali*, dan *Staphylococcus saprophyticus* namun, sekitar 90% ISK secara umum disebabkan oleh *Escherichia coli* (Sari & Muhartono, 2018).

B. *Enterobacteriaceae* Sebagai Agen Penyebab ISK

Enterobacteriaceae merupakan kelompok bakteri gram negatif berbentuk batang yang hidup secara normal di usus manusia. Namun, sebagian dari bakteri ini dapat menjadi patogen oportunistik dan menyebabkan infeksi ketika berpindah ke tempat lain, termasuk saluran kemih. Jenis bakteri yang paling sering menyebabkan ISK adalah bakteri *E. coli* dan *K. pneumoniae* (Irma *et al.*, 2024).

Bakteri *Enterobacteriaceae* memiliki kemampuan untuk bertahan dan beradaptasi dengan lingkungan yang kaya antibiotik. Hal ini disebabkan karena bakteri ini mudah memperoleh materi genetik baru, misalnya plasmid yang membawa gen resistensi antibiotik. Mekanisme transfer gen horizontal yang cepat membuat bakteri ini menjadi salah satu penyebab utama meningkatnya kasus resistensi di fasilitas kesehatan (Yulianto, 2017).

Kasus Infeksi saluran kemih pada umumnya disebabkan oleh bakteri dari famili *Enterobacteriaceae*. Famili ini mencakup berbagai genus seperti *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, dan *Citrobacter*, yang secara alami merupakan flora normal saluran pencernaan manusia. Meskipun bersifat komensal di usus, bakteri-bakteri ini dapat berperan sebagai patogen oportunistik ketika terjadi migrasi ke saluran kemih melalui rute naik (kontaminasi fecal) atau secara hematogen. *Escherichia coli* secara konsisten dilaporkan sebagai patogen utama penyebab ISK, baik di komunitas maupun di fasilitas kesehatan. Studi yang dilakukan oleh Megawati *et al.* (2023) di Laboratorium Klinik Prodia Blitar menunjukkan bahwa *Escherichia coli* bertanggung jawab atas 60% kasus ISK. Temuan ini diperkuat oleh penelitian Yashir & Apriani (2019) yang melaporkan bahwa dari sampel urin pasien ISK, *Escherichia coli* teridentifikasi pada 31% kasus, disusul oleh *Klebsiella pneumoniae* (24%) dan *Enterococcus faecalis* (9%). Secara keseluruhan, bakteri dari famili *Escherichia coli*, terutama *Escherichia coli*, diketahui menjadi penyebab hingga 95% kasus ISK (Megawati *et al.*, 2023).

Dominasi *Escherichia coli* sebagai penyebab ISK tidak terlepas dari faktor virulensi yang dimilikinya, antara lain kemampuan adhesi yang kuat melalui fimbria tipe 1 dan P-fimbria, produksi hemolisin, dan sistem zat besi yang efisien. Sementara itu, *Klebsiella pneumoniae* sebagai agen penyebab ISK kedua terbanyak dilengkapi dengan kapsul polisakarida yang melindunginya dari fagositosis dan respons imun inang. Kemampuannya membentuk biofilm pada epitel saluran kemih atau permukaan alat medis seperti kateter turut meningkatkan risiko infeksi nosokomial yang sulit diatasi (Megawati *et al.*, 2023).

Escherichia coli dan *Klebsiella pneumoniae* merupakan dua kelompok bakteri *Escherichia coli* yang paling sering ditemukan dalam konteks klinis. Peningkatan ini berdampak signifikan pada pendekatan diagnosis dan terapi ISK, mengingat bakteri yang menunjukkan resistensi terhadap antibiotik beta-laktam yang selama ini menjadi pilihan utama terapi empiris (Sugianli *et al.*, 2020).

C. Konsep Umum Resistensi Antibiotik Gen *Bla CTX-M*

Pada penatalaksanaan ISK, umumnya, menggunakan antibiotik spektrum luas (*broad spektrum*), yaitu antibiotik yang aktivitasnya mencakup dua atau lebih kelompok bakteri. Namun, seiring berjalannya waktu, angka resistensi bakteri terhadap antibiotik semakin meningkat. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dalam terapi empiris, dapat menghasilkan pengobatan yang tidak efisien (Adamus *et al.*, 2018).

Bakteri *Extended Spectrum β -lactamase* adalah salah satu jenis bakteri yang resisten terhadap antibiotik, terutama antibiotik β laktam. Extended Spectrum β -lactamase pertama kali ditemukan pada tahun 1983 di Jerman dan pertama kali diidentifikasi pada bakteri *Escherichia coli*. Bakteri menghasilkan enzim yang dapat menghidrolisis antibiotik golongan penicillin, cephalosporin generasi satu, dua, dan tiga serta golongan monobactam dan mengakibatkan resistensi terhadap antibiotik ini. Secara epidemiologi prevalensi penyebaran di berbagai negara di dunia berbeda-beda. Prevalensi yang diproduksi oleh *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* bervariasi, di Afrika sebanyak 44,3% dan 32,8%, Asia 35,7% dan 30,3%, Eropa 23,1% dan 25,4% isolat, dan Amerika Utara 28,1% dan 25%. infeksi bakteri penghasil Extended Spectrum β -lactamase di Indonesia prevalensinya mencapai 65% (Maharani *et al.*, 2021; Ramatla *et al.*, 2023).

Resistensi antibiotik pada bakteri terutama pada *Escherichia coli*, menjadi penyebab konflikasi ISK (*complicated UTI*) yang sulit diobati (Maharani *et al.*, 2021).

D. Gen *Bla CTX-M* dan Perannya pada Laboratorium

Gen *bla CTX-M* merupakan salah satu gen penyandi yang paling banyak dilaporkan secara global dan bertanggung jawab atas peningkatan kasus infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Escherichia coli* yang resisten terhadap sefalosporin generasi ketiga. Nama gen *bla CTX-M* berasal dari kemampuannya yang superior dalam menghidrolisis cefotaxime dibandingkan dengan sefalosporin lainnya. Gen ini pertama kali diidentifikasi di Eropa pada tahun 1989 dan sejak itu telah berevolusi menjadi beberapa kelompok utama (CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, dan CTX-M-25) dengan lebih dari 200 varian yang telah diidentifikasi (Rahman *et al.*, 2010).

Dalam konteks diagnosis laboratorium, deteksi gen *bla CTX-M* memiliki peran strategis dalam beberapa aspek:

1. **Pemantauan epidemiologi molekuler:** Identifikasi dan karakterisasi gen *bla CTX-M* memungkinkan pelacakan pola penyebaran strain bakteri resisten baik di dalam maupun antar fasilitas kesehatan. Data ini penting untuk mengembangkan strategi pengendalian infeksi yang efektif dan memahami dinamika transmisi resistensi antimikroba (Yulianto., 2017).
2. **Penuntun terapi antibiotik:** Sebaran gen *bla CTX-M* yang tinggi di suatu wilayah dapat menjadi pertimbangan penting dalam menyusun pedoman terapi empiris. Studi oleh Rahman *et al.* (2010) di Bangladesh melaporkan bahwa 66,5% isolat positif mengandung gen *bla CTX-M*, dengan distribusi yang

seimbang antara *E. coli* (66,66%) dan *Klebsiella* spp. (65,51%). Sementara itu, penelitian di RSUD Dr. Soetomo Surabaya menunjukkan persentase yang lebih tinggi, dengan 90% isolat bakteri *E. coli* mengandung gen *bla CTX-M* (Rahman *et al.*, 2010).

3. **Deteksi dini wabah infeksi:** Kemampuan untuk mengidentifikasi gen *bla CTX-M* secara cepat memungkinkan deteksi dini wabah infeksi yang disebabkan oleh strain klonal tertentu, memfasilitasi respons yang tepat waktu untuk mencegah penyebaran lebih lanjut (Yulianto., 2017).

E. Metode PCR dalam Deteksi Gen *Bla CTX-M*

Polymerase Chain Reaction (PCR) merupakan teknik amplifikasi DNA *in vitro* yang revolusioner yang dikembangkan oleh Kary Mullis pada tahun 1983. Metode ini memungkinkan amplifikasi eksponensial segmen DNA spesifik dengan menggunakan sepasang primer oligonukleotida yang mengapit daerah target, enzim DNA polimerase termotabil, dan nukleotida bebas. dalam konteks deteksi gen resistensi antibiotik, PCR telah menjadi metode pilihan karena sensitivitas, spesifisitas, dan kecepatannya yang tinggi dibandingkan dengan metode konvensional (Garibyan *et al.*, 2013).

Prinsip dasar PCR melibatkan tiga tahapan berulang yang terjadi dalam siklus termal (Garibyan *et al.*, 2013).

1. Denaturasi: Pemisahan untai ganda DNA menjadi untai tunggal pada suhu tinggi (biasanya 94-95°C).
2. *Annealing*: Penempelan primer spesifik pada urutan komplementer pada DNA target pada suhu yang lebih rendah (biasanya 50-65°C, tergantung pada suhu leleh primer).

3. Ekstensi: Sintesis untai DNA baru oleh DNA polimerase dengan memperpanjang primer yang telah terikat (biasanya pada 72°C).

Ketiga tahap ini diulang selama 25–40 siklus, menghasilkan jutaan salinan segmen DNA target.

Prosedur deteksi gen *bla CTX-M* dengan metode PCR meliputi beberapa tahapan penting:

1. Ekstraksi DNA: DNA genomik diekstraksi dari koloni bakteri murni. Metode boiling sederhana sering digunakan, di mana suspensi bakteri dipanaskan pada suhu 95-100°C selama 5-10 menit untuk melisiskan sel dan melepaskan DNA, kemudian disentrifugasi untuk memisahkan debris sel dari supernatan yang mengandung DNA (Rahman *et al.*, 2010).
2. Optimasi kondisi PCR: Kondisi reaksi PCR dioptimalkan untuk memastikan amplifikasi spesifik dan efisien. Parameter yang dioptimalkan meliputi suhu annealing, waktu ekstensi, konsentrasi magnesium klorida, dan jumlah siklus amplifikasi (Rahman *et al.*, 2010).
3. Visualisasi dan interpretasi hasil: Produk PCR dianalisis dengan elektroforesis gel agarosa 1,5-2%, diwarnai dengan etidium bromida atau pewarna fluoresen lainnya, dan divisualisasi di bawah sinar UV. Keberadaan pita DNA dengan ukuran yang sesuai dengan target (593 bp untuk gen *bla CTX-M*) menunjukkan hasil positif (Yulianto, 2017).

Keunggulan PCR dalam deteksi gen *bla CTX-M* meliputi:

1. Sensitivitas tinggi: dapat mendeteksi sejumlah kecil DNA target
2. Spesifisitas baik: primer yang dirancang secara tepat memastikan amplifikasi spesifik pada gen target

3. Kecepatan: hasil dapat diperoleh dalam waktu 4-6 jam
4. Kemampuan mendeteksi gen resistensi meskipun tidak terekspresi Berbeda dengan metode fenotipik yang memerlukan ekspresi gen, PCR dapat mendeteksi keberadaan gen resistensi bahkan jika tidak sedang diekspresikan (Garibyan *et al.*, 2013).

Keterbatasan metode PCR termasuk kebutuhan akan peralatan khusus, biaya yang relatif tinggi dibandingkan metode konvensional, dan risiko kontaminasi yang dapat menghasilkan hasil positif palsu. Integrasi deteksi fenotipik dan genotipik (termasuk PCR untuk gen *bla CTX-M*) dalam konteks surveilans resistensi antimikroba memberikan pendekatan komprehensif yang meningkatkan akurasi diagnosis dan menginformasikan strategi terapi yang lebih tepat. Pendekatan ini sangat relevan dalam menghadapi tantangan resistensi antibiotik yang terus berkembang, terutama pada infeksi saluran kemih yang sering disebabkan oleh bakteri penghasil (Yulianto., 2017).