

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Infeksi Saluran Kemih (ISK)

1. Defenisi dan Epidemiologi ISK

Infeksi Saluran Kemih (ISK) merupakan kondisi ketika mikroorganisme, terutama bakteri, menginvasi dan berkembang biak di dalam sistem saluran kemih yang meliputi uretra, kandung kemih, ureter, hingga ginjal. Struktur saluran kemih pada keadaan normal bersifat steril. Oleh karena itu, keberadaan bakteri patogen di dalamnya menandakan terjadinya infeksi. ISK termasuk salah satu jenis infeksi yang paling sering ditemukan baik di komunitas maupun di rumah sakit. Data global menunjukkan bahwa ISK menempati peringkat kedua setelah infeksi saluran pernapasan sebagai infeksi terbanyak di dunia, dengan jutaan kasus dilaporkan setiap tahunnya (Widyawati *et al.*, 2024).

Di Indonesia, ISK masih menjadi masalah kesehatan yang signifikan dan sering ditemukan pada pasien rawat jalan maupun rawat inap. Kasus ISK cukup tinggi pada fasilitas pelayanan kesehatan karena berbagai faktor, seperti penggunaan kateter urin, riwayat penyakit kronis, serta meningkatnya jumlah pasien dengan imunitas rendah (Irma *et al.*, 2024). Kejadian ISK nosokomial terutama dipengaruhi oleh penggunaan kateter jangka panjang yang memungkinkan bakteri membentuk biofilm dan masuk ke saluran kemih. Di Bali, kejadian infeksi saluran kemih memiliki pola yang sejalan dengan kondisi nasional. Kasus ISK sering dijumpai pada pasien yang menjalani perawatan, baik rawat inap maupun rawat jalan, terutama pada mereka yang memiliki faktor risiko seperti penggunaan kateter urin, tindakan medis, serta penyakit penyerta tertentu (Kandarini *et al.*, 2020).

2. Etiologi Utama

Sebagian besar ISK disebabkan oleh bakteri Gram negatif dari famili *Enterobacteriaceae*, terutama *E. coli*, *K. pneumoniae*, dan spesies lain seperti *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, dan *Citrobacter spp.* *E. coli* merupakan penyebab utama ISK baik pada infeksi komunitas maupun infeksi nosokomial. Bakteri-bakteri ini bersifat oportunistik, mampu beradaptasi dalam lingkungan saluran kemih, dan memiliki berbagai faktor virulensi yang memungkinkan terjadinya kolonisasi dan infeksi (Lestari *et al.*, 2023).

3. Patogenesis: Mekanisme Terjadinya Infeksi

Kebanyakan kasus ISK berawal dari infeksi ascending, yaitu bakteri dari area perineum masuk ke uretra dan kemudian naik menuju kandung kemih. Pada kasus yang lebih berat, bakteri dapat mencapai ureter dan ginjal, menyebabkan pielonefritis (Widyawati *et al.*, 2024). Bakteri *Enterobacteriaceae* memiliki beberapa faktor virulensi yang mendukung proses kolonisasi, antara lain (Ghafourian *et al.*, 2015):

- a. *Fimbriae* atau pili yang meningkatkan adhesi bakteri ke epitel saluran kemih.
- b. Kemampuan membentuk biofilm, terutama pada pasien dengan kateter urin.
- c. Enzim protease dan hemolisin, yang merusak jaringan epitel.

Proses infeksi lebih mudah terjadi pada perempuan karena panjang uretra yang lebih pendek, memudahkan bakteri masuk dan berkembang biak (Ghafourian *et al.*, 2015).

4. Faktor Risiko ISK

Beberapa kondisi yang meningkatkan risiko terjadinya ISK antara lain:

- a. penggunaan kateter urin jangka panjang,

- b. kebersihan perineal yang kurang optimal,
- c. diabetes mellitus,
- d. kehamilan,
- e. aktivitas seksual tertentu,
- f. penyakit kronis yang melemahkan sistem imun,
- g. riwayat infeksi berulang.

Pada pasien rawat inap, terutama yang dipasang alat invasif, risiko ISK meningkat karena peluang bakteri membentuk biofilm pada permukaan alat medis medis (Irma *et al.*, 2024; Kemenkes RI, 2016).

Secara klinis, ISK ditandai dengan gejala klasik seperti nyeri saat berkemih (disuria), rasa ingin berkemih berulang, urin keruh, atau bau urin yang lebih menyengat. Pada infeksi yang melibatkan ginjal (pielonefritis), dapat muncul demam tinggi, nyeri pinggang, dan malaise. Bila tidak segera ditangani, ISK berpotensi menimbulkan komplikasi berat seperti urosepsis, terutama pada pasien lanjut usia atau imunokompromais. Dalam beberapa tahun terakhir, pengobatan ISK menjadi semakin sulit akibat meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik. Salah satu mekanisme resistensi yang banyak dilaporkan adalah ESBL, enzim yang mampu merusak antibiotik beta-laktam seperti sefalosporin generasi ketiga. Gen penyandi enzim ini, termasuk gen *blaTEM*, sering ditemukan pada *Enterobacteriaceae* dan dapat menyebar melalui plasmid, sehingga mempercepat penyebaran resistensi (Irma *et al.*, 2024).

Keberadaan gen *blaTEM* pada bakteri penyebab ISK sangat penting untuk diteliti, karena memberikan gambaran mengenai pola resistensi lokal serta membantu rumah sakit dalam menentukan pilihan terapi antibiotik yang lebih

rasional dan tepat sasaran. Oleh sebab itu, ISK tidak hanya menjadi masalah infeksi umum, tetapi juga menjadi indikator penting dalam pemantauan resistensi antimikroba (Widyawati *et al.*, 2024).

B. Bakteri *Enterobacteriaceae*

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).

Selain itu, *Enterobacteriaceae* umumnya bersifat motil, mampu membentuk biofilm, dan memiliki faktor virulensi yang membuatnya mudah menginfeksi saluran kemih. Faktor-faktor inilah yang menjadikan *Enterobacteriaceae* sebagai penyebab paling dominan pada kasus ISK, baik di masyarakat maupun di rumah sakit. Bakteri *Enterobacteriaceae* yang resisten terhadap antibiotik, terutama yang menghasilkan ESBL, menjadi tantangan besar bagi fasilitas kesehatan. Infeksi yang disebabkan bakteri ini lebih sulit ditangani dan memerlukan antibiotik lini kedua atau obat cadangan. Oleh karena itu, identifikasi *Enterobacteriaceae* dan

kemampuan resistensinya sangat penting dalam praktik laboratorium mikrobiologi klinik (Liana *et al.*, 2022).

C. *Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)*

Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) adalah enzim yang dihasilkan bakteri Gram negatif yang mampu merusak antibiotik golongan β -laktam, termasuk penisilin, sefalosporin generasi ketiga (seperti cefotaxime dan ceftazidime), serta aztreonam. ESBL bekerja dengan memutus cincin β -laktam pada struktur antibiotik, sehingga antibiotik kehilangan kemampuan untuk menghambat pertumbuhan bakteri atau mematikan bakteri (CLSI, 2023; Dallenne *et al.*, 2010).

Kasus ISK yang disebabkan oleh bakteri penghasil ESBL terus meningkat. Hal ini dipengaruhi oleh penggunaan antibiotik yang tidak rasional, penyebaran plasmid yang membawa gen ESBL, serta pertumbuhan bakteri resisten di lingkungan fasilitas kesehatan. Bakteri penghasil ESBL sering kali menunjukkan resistensi terhadap beberapa golongan antibiotik lain, sehingga menimbulkan infeksi yang lebih sulit diobati dan meningkatkan risiko terapi yang gagal (Bergšpica *et al.*, 2020). Gen penyandi ESBL terdiri dari beberapa kelompok besar, antara lain TEM (Temoneira), SHV (Sulfhydryl Variable), dan CTX-M (CefoTaXimase-Munich). Gen TEM merupakan salah satu gen ESBL tertua dan telah mengalami mutasi menjadi ratusan varian, beberapa di antaranya termasuk dalam kelompok ESBL (Widyawati *et al.*, 2024)

Keberadaan ESBL menjadi masalah klinis yang serius karena bakteri penghasil ESBL sering kali memiliki resistensi ganda terhadap berbagai golongan antibiotik lain. Hal ini menyebabkan pilihan obat semakin terbatas, sehingga pengobatan menjadi lebih sulit dan mahal. Menurut Irma *et al.* (2024), meningkatnya kasus

ESBL erat kaitannya dengan penggunaan antibiotik yang tidak terkontrol serta paparan antibiotik berulang pada pasien rawat inap. Di rumah sakit, tekanan seleksi antibiotik lebih tinggi sehingga bakteri ESBL cenderung lebih banyak ditemukan. Oleh sebab itu, deteksi terhadap ESBL perlu dilakukan untuk memilih terapi antibiotik yang tepat dan menekan penyebaran resistensi (Irma *et al.*, 2024).

D. Gen TEM (*blaTEM*)

Gen *blaTEM* adalah salah satu gen β -laktamase yang paling umum ditemukan pada bakteri Gram negatif, khususnya pada anggota *Enterobacteriaceae* seperti *E. coli* dan *K. pneumoniae*. Gen ini berada pada plasmid, yaitu materi genetik bergerak yang dapat berpindah dari satu bakteri ke bakteri lain melalui proses transfer gen horizontal. Kondisi ini menyebabkan penyebaran gen *blaTEM* dapat terjadi dengan sangat cepat, terutama di lingkungan rumah sakit yang memiliki tekanan seleksi antibiotik tinggi (Yulianto, 2017).

Secara historis, varian awal dari TEM seperti TEM-1 dan TEM-2 hanya memberikan resistensi terhadap antibiotik penisilin dan beberapa sefalosporin. Namun, mutasi pada daerah aktif enzim menyebabkan munculnya varian baru yang memiliki kemampuan extended spectrum, sehingga dapat menghidrolisis antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga. Varian inilah yang disebut sebagai ESBL-type TEM, misalnya TEM-3 dan varian selanjutnya (Widyawati *et al.*, 2024).

Menurut Irma *et al.* (2024), keberadaan gen *blaTEM* sering dikaitkan dengan kegagalan terapi antibiotik lini pertama, sehingga deteksinya penting untuk mendukung kebijakan penggunaan antibiotik yang lebih rasional. Dengan mendeteksi gen *blaTEM*, tenaga kesehatan dapat mengetahui mekanisme resistensi

yang dimiliki bakteri dan menentukan langkah penanganan yang lebih tepat (Irma *et al.*, 2024).

E. *Polymerase Chain Reaction (PCR)* untuk Deteksi Gen *blaTEM*

Polymerase Chain Reaction (PCR) merupakan metode molekuler dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi yang digunakan untuk mendeteksi gen resistensi seperti *blaTEM*. PCR mampu mengidentifikasi gen target secara langsung dari DNA bakteri tanpa bergantung pada ekspresi fenotipik, sehingga memberikan hasil yang lebih akurat dan cepat (Dallenne *et al.*, 2010).

PCR bekerja berdasarkan prinsip replikasi DNA *in vitro*, menggunakan primer untuk potongan DNA pendek yang dirancang untuk mengenali sekuens spesifik pada gen target melalui tahapan melalui tahapan denaturasi, annealing, dan ekstensi. Pada deteksi gen *blaTEM*, primer dibuat sesuai dengan urutan nukleotida yang unik sehingga hanya gen tersebut yang diperbanyak. Hal ini menjadikan PCR sangat spesifik dan tidak akan memperbanyak gen lain seperti *blaSHV* atau *blaCTX-M* jika primer tidak cocok dengan sekuens tersebut (Widyawati *et al.*, 2024).

Metode PCR sangat penting untuk mendeteksi gen *blaTEM* dikarenakan :

1. Sangat spesifik

PCR hanya memperbanyak gen yang menjadi target primer. Jika primer dirancang untuk gen *blaTEM*, maka hanya gen itu yang akan terdeteksi (Dallenne *et al.*, 2010).

2. Sangat sensitif

Metode ini dapat mendeteksi gen meskipun jumlah DNA sangat sedikit dan aktivitas enzim β -laktamase tidak tampak secara fenotipik.

3. Dapat membedakan antar jenis ESBL

Gen *blaTEM*, *blaSHV*, dan *blaCTX-M* memiliki sekuens berbeda dan tidak dapat dibedakan melalui uji fenotipik seperti DDST. PCR membuat identifikasi per gen menjadi jelas (Widyawati *et al.*, 2024).

4. Cepat dan efisien

Hasil PCR dapat diperoleh dalam beberapa jam, sehingga sangat membantu dalam penelitian dan surveilans resistensi antibiotik (Prastiyanto *et al.*, 2024).

5. Mendeteksi varian gen TEM

Karena gen *blaTEM* memiliki banyak varian (lebih dari 200), PCR memungkinkan identifikasi varian tertentu apabila diikuti analisis lanjutan seperti sekuensing (Bush *et al.*, 2020).

Jadi untuk produk PCR biasanya divisualisasikan menggunakan elektroforesis gel agarosa. Bila gen *blaTEM* teramplifikasi, maka akan muncul pita DNA pada ukuran tertentu (umumnya 800–900 bp tergantung primer). Kehadiran pita tersebut berarti isolat bakteri membawa gen *blaTEM*, sehingga bakteri tersebut berpotensi sebagai penghasil ESBL tipe TEM (Widyawati *et al.*, 2024).

Dengan demikian, PCR merupakan metode paling akurat untuk mendeteksi gen *blaTEM* karena mampu memberikan informasi genotipik yang tidak dapat diperoleh dengan metode fenotipik seperti DDST. Teknik ini sangat penting dalam memahami pola resistensi antibiotik, khususnya pada bakteri *Enterobacteriaceae* penyebab ISK di fasilitas pelayanan kesehatan.