

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Infeksi Saluran Kemih

Infeksi saluran kemih (ISK) adalah proses inflamasi yang terjadi pada saluran kemih akibat pertumbuhan dan perkembangbiakan mikroorganisme yang tidak normal seperti bakteri dan jamur. Risiko ISK pada wanita lebih tinggi dibandingkan pria (Sumolang *et al.*, 2013). Salah satu alasannya karena jarak antara uretra dan rektum lebih panjang pada pria daripada wanita. Selain itu kandungan bakterisida pada prostat dapat melindungi pria dari infeksi saluran kemih (Prabowo & Habib, 2012). Secara umum, ISK terbagi menjadi dua, infeksi saluran kemih bagian bawah dan infeksi saluran kemih bagian atas. Infeksi saluran kemih bagian bawah sering terjadi. Kasus tersebut akibat invasi bakteri melalui uretra (Bien *et al.*, 2012).

Bakteri dan jamur merupakan agen penyebab infeksi saluran kemih yang dapat ditemukan pada *urine* seseorang yang terindikasi menderita infeksi saluran kemih. Bakteri yang biasanya menyebabkan infeksi saluran kemih adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Providencia*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp*, *Enterococcus faecalis* dan *Staphylococcus saprophyticus*. Bakteri *Escherichia coli* merupakan yang paling sering sebagai penyebab. Gejala yang dapat ditimbulkan jika seseorang mengalami infeksi saluran kemih adalah terasa adanya tekanan dan nyeri di daerah pinggang bawah, *dysuria*, *polyuria*, *nocturia*, *hematuria*, dan tidak dapat menahan kemih (Kandarini, Mahadita dan Marciyasa, 2020).

Berdasarkan kondisi klinis dan faktor risiko pasien, ISK secara umum diklasifikasikan menjadi ISK non-komplikata dan ISK komplikata. Infeksi saluran kemih non-komplikata adalah infeksi saluran kemih yang terjadi pada individu dengan saluran kemih normal secara anatomi dan fungsional, tanpa penyakit penyerta yang bermakna. Secara klinis, ISK non-komplikata umumnya berupa sistitis akut, dengan gejala seperti *disuria*, frekuensi berkemih meningkat, *urgensi*, dan nyeri *suprapubic*. Mikroorganisme yang paling sering sebagai penyebab ISK adalah *Escherichia coli*, bakteri ini yang umumnya masih sensitif terhadap antibiotik lini pertama (Kranz *et al.*, 2024).

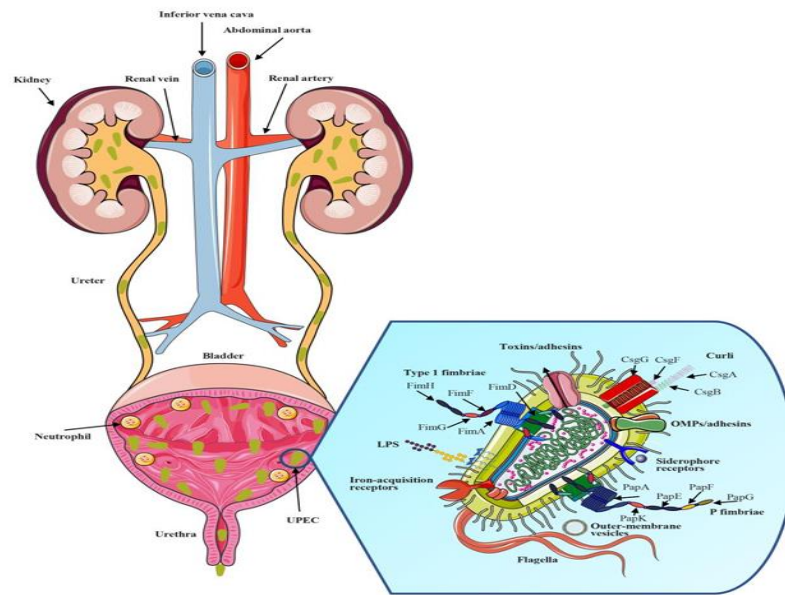
Infeksi saluran kemih komplikata adalah infeksi saluran kemih yang terjadi pada pasien dengan kelainan struktural atau fungsional saluran kemih, atau pada individu dengan kondisi medis tertentu yang meningkatkan risiko kegagalan terapi dan komplikasi klinis. Infeksi saluran kemih komplikata dapat terjadi pada laki-laki, perempuan hamil, pasien dengan diabetes melitus, gangguan ginjal kronik, *obstruksi* saluran kemih, batu saluran kemih, penggunaan kateter *urine*, riwayat intervensi urologi atau kondisi immunosupresi. Kejadian ISK komplikata memiliki hubungan erat dengan resistensi antimikroba, khususnya infeksi oleh bakteri penghasil *extended spectrum beta lactamase* (Kranz *et al.*, 2024).

Munculnya mekanisme resistansi antibiotik secara luas menyebabkan pengobatan ISK menjadi semakin sulit. Saat ini, UPEC yang diisolasi dari isolat klinik mengandung berbagai jenis plasmid yang mengkodekan ESBL (Zhou *et al.*, 2023).

B. Patogenesis Infeksi Saluran Kemih

Uretra memiliki fungsi pertahanan diri untuk mencegah terjadinya infeksi saluran kemih (ISK) sedangkan mukosa *uretra* dan sel epitel dapat menahan invasi bakteri patogen, menjaga keseimbangan antara *uretra* dan bakteri. Namun, ketika patogenitas bakteri sangat kuat, atau tubuh mengalami kerusakan eksternal, keseimbangan ini terganggu, dan fungsi pertahanan tubuh terganggu. Faktor-faktor *virulensi* dari UPEC yang berperan penting dalam reaksi ini, seperti *lipopolisakarida* (LPS), kapsul *polisakarida*, *flagela*, *outer membrane vesicles*, *fimbria*, *curli*, *adhesin non-fimbria*, *outer membrane protein* (OMP) dan *iron-acquisition receptors* (Zhou *et al.*, 2023).

Infeksi saluran kemih dimulai ketika UPEC menginduksi invasi dan kolonisasi *peri uretra*. Kenaikan UPEC berikutnya ke kandung kemih dan ekspresi *fimbria* dan *adhesin* mengakibatkan kolonisasi dan invasi sel inang dan interaksi dengan sistem pertahanan epitel kandung kemih. Akibatnya, UPEC menghasilkan racun yang menyebabkan kerusakan sel inang, melepaskan nutrisi penting yang meningkatkan kelangsungan hidup dan kenaikan bakteri ke ginjal. Kolonisasi ginjal selanjutnya menyebabkan produksi toksin bakteri dan kerusakan jaringan inang. Dalam kasus yang parah, hal itu dapat menyebabkan terjadinya penyakit seperti *bakteremia*. Dalam proses yang disebutkan di atas, struktur UPEC, termasuk *fimbria* tipe satu, *fimbria* P, dan *fimbria* lain serta *adhesin non-fimbria*, memainkan peran penting dalam proses patogenik UPEC (Zhou *et al.*, 2023).



Gambar 1 Patogenesis UPEC Menyebabkan Infeksi Saluran Kemih

Sumber : Zhou *et al.*, 2023

Mekanisme ISK dibagi menjadi dua yaitu *ascending infection* dan *hematogenous infection*. Bakteri yang menginfeksi saluran kemih salah satunya adalah *Urethopathogenic Escherichia coli* (UPEC). Bakteri UPEC menempel pada permukaan sel epitel (*facet*) di pilus tipe satu. Mekanisme pertahanan *host* untuk melawan sifat patogen bakteri ini adalah dengan mengaktifkan enzim *lisosom* yang terdapat pada sel epitel kandung kemih. Jalur *hematogen* lebih sulit untuk dijumpai pada kasus infeksi saluran kemih. Biasanya disebabkan akibat adanya *bakteraemia* yang berkepanjangan atau diawali oleh adanya infeksi *endocarditis* (Kandarini, Mahadita dan Marciyasa, 2020). *Uretra* memiliki fungsi pertahanan diri yang dapat mencegah ISK (Zhou *et al.*, 2023).

Mukosa uretra dan sel epitel dapat menahan invasi bakteri patogen, menjaga keseimbangan antara *uretra* dan bakteri. Namun, ketika patogenesis bakteri sangat kuat, atau tubuh mengalami kerusakan, keseimbangan ini terganggu dan fungsi

pertahanan tubuh terganggu. Selanjutnya, serangkaian reaksi inflamasi terjadi di saluran kemih, seperti *urethritis*, *sistitis*, dan *pielonefritis* (Zhou *et al.*, 2023).

Faktor-faktor tertentu dari UPEC sering memainkan peran penting dalam reaksi ini, seperti *lipopolisakarida* (LPS), *kapsul polisakarida*, *flagela*, *vesikel membran luar*, *fimbria*, *curli*, *adhesin nonfimbria*, *outer membrane protein* (OMP), dan reseptor pengikat zat besi. Bakteri UPEC lebih mungkin menginfeksi inang dari saluran kemih bagian bawah. Bila dampak UPEC pada tubuh tidak dapat diabaikan, *host* akan menderita ISK atau penyakit yang lebih serius. Biasanya, proses fisiologis UPEC dalam tubuh inang dapat dibagi secara kasar menjadi enam langkah (Zhou *et al.*, 2023).

Langkah pertama adalah invasi dan kolonisasi peri *uretra* dan vagina yang diinduksi UPEC. Berbagai fimbria dan adhesin pada permukaan UPEC memainkan peran penting dalam memediasi *adhesi* dan kolonisasi. Langkah kedua adalah kenaikan ke dalam *lumen* kandung kemih dan pertumbuhan sebagai sel *planktonik* dalam *urine*. Langkah ketiga adalah perlekatan ke permukaan dan interaksi dengan sistem pertahanan epitel kandung kemih. Langkah keempat adalah pembentukan *biofilm* (Zhou *et al.*, 2023).

Bakteri UPEC berkembang biak dan terakumulasi hingga tingkat tertentu untuk membentuk *biofilm*. *Biofilm* penting dalam memastikan bahwa patogen bakteri dapat menjajah saluran kemih dan menyebabkan infeksi. Terbentuknya *biofilm* dapat menghindari mekanisme pertahanan imun. Pada saat yang sama, *biofilm* juga menunjukkan resistansi obat yang kuat, dan sulit bagi obat untuk menembus *biofilm*, yang menyebabkan ISK kronis dan berulang. Langkah kelima adalah invasi dan replikasi melalui pembentukan *Intracellular Bacterial*

Communities (IBC) di kandung kemih. Replikasi bakteri di sel-sel IBC ini dapat dengan mudah mencapai 10^5 bakteri per sel. Selain itu, bakteri di sel-sel IBC mengalami perubahan morfologi, muncul dari sel yang terinfeksi, dan memasuki sel-sel tetangga, yang menyebarkan infeksi. Langkah keenam adalah kolonisasi ginjal (Zhou *et al.*, 2023).

Bakteri UPEC menghancurkan jaringan *host* dengan melepaskan racun, yang menyebabkan ISK bagian atas, dan kasus yang parah dapat menyebabkan kondisi berbahaya, termasuk *bakteremia*, *septikemia*, *urosepsis*, dan bahkan kematian. Secara umum, *patogenesis* yang digunakan oleh UPEC meliputi perlekatan, motilitas, perolehan logam, produksi toksin, dan penghindaran imun. *Adhesin* bakteri dan reseptornya pada sel inang memediasi proses kolonisasi bakteri, pembentukan *biofilm*, replikasi, sekresi toksin, internalisasi, dan invasi (Zhou *et al.*, 2023).

Komponen *biofilm* dan matriks ekstraseluler juga telah terlibat sebagai kontributor untuk menghindari pertahanan inang. Terkait dengan *biofilm*, komunitas bakteri terbentuk dan tertanam dalam *matriks ekstraseluler*, yang sebagian besar terdiri dari *eksopolisakarida*, asam nukleat, dan protein. Bakteri dalam *biofilm* secara efektif terlindungi dari kondisi lingkungan yang merugikan, termasuk pengobatan antimikroba dan pertahanan imun inang *endogen*. Kemampuan bakteri untuk membentuk *biofilm* dapat dikaitkan dengan aksi gabungan *adhesi*, produksi *matriks ekstraseluler*, dan karakteristik pertumbuhan (Zhou *et al.*, 2023).

Patogenesis beberapa penyakit, termasuk *mastitis* kronis dan *pielonefritis*, dikaitkan dengan pembentukan *biofilm* oleh bakteri. Selain itu, UPEC

menghasilkan lebih banyak *biofilm in vitro* daripada *isolat feses komensal*, membuktikan bahwa *biofilm* berkontribusi terhadap *urovirulensi Escherichia coli*. Selain itu, peningkatan produksi eksopolisakarida dan *biofilm* dalam UPEC dapat mengakibatkan infeksi yang lebih parah dan persisten. Secara umum, *eksopolisakarida* dapat meningkatkan kolonisasi jangka panjang dan persistensi UPEC di saluran kemih (Zhou *et al.*, 2023).

C. Faktor Risiko dan Kolonisasi

Infeksi akibat ESBL-E biasanya bersifat *nosokomial* dan paling sering ditemukan di unit perawatan intensif (ICU), dan dapat mengakibatkan lamanya perawatan, peningkatan biaya, dan bahkan kematian. Beberapa faktor risiko yang dilaporkan pada pasien bakteremia di rumah sakit Korea sejak Januari 2005 sampai Maret 2009 antara lain *geriatri*, penyakit seperti sirosis hati dan keganasan yang biasanya memerlukan perawatan rumah sakit yang lama, infeksi saluran napas dan saluran kemih, penggunaan kateter dan tabung *nasogastrik* (NGT), sepsis berat, dan penggunaan *sefalosporin* generasi ketiga dan *kuinolon* dalam tiga bulan terakhir selama dirawat di rumah sakit (Amelia, Nugroho dan Harijanto, 2016).

Hal senada juga disampaikan oleh Muro *et al.* dalam penelitiannya terhadap 90 pasien di Meksiko dengan infeksi ESBL yang diketahui dari hasil kultur darahnya, dan menemukan beberapa faktor risiko penyebab infeksi ini adalah penggunaan kateter dan infus *intravena*, lama perawatan di rumah sakit lebih dari 15 hari, pernah menjalani operasi, dan penggunaan *sefalosporin* (Muro *et al.*, 2012 dalam Amelia, Nugroho dan Harijanto, 2016).

D. Karakteristik Bakteri *Escherichia coli*

Bakteri *Escherichia coli* pertama kali diidentifikasi oleh dokter anak asal Jerman, Theodor Escherich (1857–1911), yang berhasil mengisolasinya dari *feses* bayi pada tahun 1885. Pada awal penemuannya, bakteri ini dianggap sebagai bagian dari flora normal usus besar yang tidak bersifat patogen. Secara fisiologis, *Escherichia coli* mulai mengkolonisasi saluran pencernaan bayi manusia dalam beberapa jam setelah kelahiran sebagai bagian dari proses pembentukan mikrobiota usus awal (Basavaraju dan Shivanna, 2022). Bakteri ini sekarang dikenal sebagai patogen penting karena menyebabkan berbagai sindrom klinis seperti penyebab utama infeksi saluran kemih (ISK), penyebab umum bakteremia, dan pada kasus yang jarang sebagai agen penyebab meningitis neonatal, infeksi saluran pernapasan, infeksi kulit, dan infeksi jaringan lunak (Hrovat *et al.*, 2024).

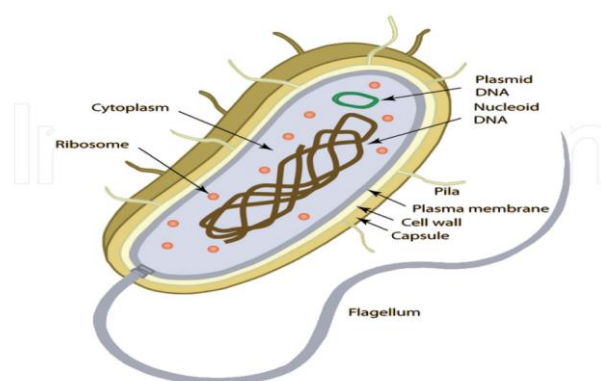
Taksonomi bakteri *Escherichia coli* adalah sebagai berikut (Basavaraju dan Shivanna, 2022):

<i>Domain</i>	: <i>Bacteria</i>
<i>Kingdom</i>	: <i>Bacteria</i>
<i>Phylum</i>	: <i>Proteobacteria</i>
<i>Class</i>	: <i>Gamma proteobacteria</i>
<i>Ordo</i>	: <i>Enterobacterales</i>
<i>Family</i>	: <i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Escherichia</i>
<i>Species</i>	: <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>)

Bakteri *Escherichia coli* merupakan bakteri gram negatif, tidak berspora, berbentuk batang, *anaerobik fakultatif*, dan *koliform* yang termasuk dalam *genus*

escherichia yang umumnya hidup di lingkungan, makanan, dan saluran pencernaan bagian bawah manusia dan hewan berdarah panas (Basavaraju dan Shivanna, 2022).

Bakteri *Escherichia coli* mampu bertahan hidup dalam jangka waktu yang cukup lama di lingkungan seperti feses, tanah, dan air. Secara morfologi, bakteri ini berbentuk batang dengan panjang sekitar $\pm 1 \mu\text{m}$, lebar $\pm 0,35 \mu\text{m}$, serta volume berkisar $0,6\text{--}0,7 \mu\text{m}^3$. Sebagian besar *strain* bersifat motil karena memiliki *flagela* peritrik, meskipun terdapat sejumlah kecil *strain* yang tidak memiliki kemampuan bergerak. Pertumbuhan optimal *Escherichia coli* terjadi pada suhu 37°C (98°F), namun beberapa *strain* masih dapat berkembang pada suhu hingga 49°C ($120,2^\circ\text{F}$). Dalam kondisi lingkungan yang mendukung, bakteri ini memiliki waktu generasi yang cepat, yaitu sekitar 20 menit. Pada beberapa *strain* yang diisolasi dari kasus infeksi *ekstraintestinal*, ditemukan adanya kapsul polisakarida yang berperan dalam meningkatkan *virulensi*. Sebagai bakteri gram negatif, *Escherichia coli* memiliki dinding sel yang relatif tipis dengan satu hingga dua lapisan *peptidoglikan* (Basavaraju dan Shivanna, 2022).



Gambar 2 Struktur Bakteri *Escherichia coli*

Sumber: Basavaraju dan Shivanna, 2022

Bakteri *Escherichia coli* dapat dikultur pada media padat maupun cair serta dapat tumbuh pada media yang mengandung glukosa sebagai sumber karbon dan energi, garam amonium sebagai sumber nitrogen, serta berbagai garam dan unsur jejak (*trace elements*) lainnya. Bakteri *Escherichia coli* dapat berkembang pada media dasar seperti *nutrient* agar, *MacConkey* agar, dan *Eosin Methylene Blue* (EMB) agar. Secara umum, bakteri ini dapat tumbuh pada kisaran suhu 10–40°C, dengan suhu optimal pertumbuhan pada 37°C. Bakteri *Escherichia coli* juga mampu bertahan pada rentang pH 4,5–9,5, meskipun pertumbuhan maksimal dicapai pada pH netral sekitar pH 7. Karakteristik pertumbuhan koloni bakteri *Escherichia coli* pada berbagai media dapat dilihat pada Tabel 1 (Basavaraju and Shivanna, 2022).

Tabel 1
Karakteristik *Escherichia coli* Pada Media Pertumbuhan

Nama Media	Bentuk	Ukuran	Permukaan	Warna	Hemolisis
Media <i>Nutrient agar</i>	Sirkular	1–3 mm	Halus (<i>fresh isolation</i>), kasar (subkultur), <i>mucoïd (capsulated strains)</i>	Putih keabuan	-
Media <i>Mac Conkey agar</i>	Sirkular	2–3 mm	Halus (<i>fresh isolation</i>), kasar (subkultur), <i>mucoïd (capsulated strains)</i>	Pink	-
<i>Blood agar</i>	Sirkular	1–3 mm	Halus (<i>fresh isolation</i>), kasar (subkultur), <i>mucoïd (capsulated strains)</i>	Hijau metalik	<i>Beta hemolisis</i>
<i>Eosin Methylene blue agar</i>	Sirkular	2–3 mm	Halus (<i>fresh isolation</i>), kasar (subkultur), <i>mucoïd (capsulated strains)</i>	Hijau metalik	-

(Basavaraju dan Shivanna, 2022)

Menurut Sora (2021), bakteri *Escherichia coli* dapat dibedakan menjadi dua kelompok utama berdasarkan kemampuan menyebabkan infeksi pada sistem *gastrointestinal* (*Intestinal Pathogenic Escherichia coli*, IPEC) dan di luar sistem *gastrointestinal* (*Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli*, ExPEC). Kelompok *intestinal pathogenic Escherichia coli* dikategorikan ke dalam *patotipe* berikut: *Enteropathogenic Escherichia coli* (EPEC) sebagai kelompok bakteri yang menyebabkan diare pada anak-anak dan hewan; *Enterohemorrhagic Escherichia coli* (EHEC) sebagai kelompok bakteri yang menyebabkan *kolitis hemoragik* dan sindrom *uremik hemolitik*; *Enterotoxigenic Escherichia coli* (ETEC) sebagai kelompok bakteri penyebab utama *traveler's diarrhea* dan diare babi dan sapi; *Enteraggregative Escherichia coli* (EAEC) sebagai kelompok bakteri yang dapat menyebabkan diare persisten pada manusia; *Diffusely Adherent Escherichia coli* (DAEC) sebagai kelompok bakteri subkelas *Escherichia coli enteroagregatif* yang menyebabkan diare pada anak-anak; *Enteroinvasive Escherichia coli* (EIEC); sebagai kelompok bakteri yang menyebabkan diare cair dan disentri (Sora *et al.*, 2021).

Galur EIEC dan EAEC hanya ditemukan pada manusia dan tidak pada hewan. Kelompok ExPEC mencakup varian berikut: *Uropathogenic Escherichia coli* (UPEC), *Neonatal Meningitis Escherichia coli* (NMEC), isolat penyebab *sepsis* (SEPEC), *Avian Pathogenic Escherichia coli* (APEC) dan *Mammary Pathogenic Escherichia coli* (MPEC) (Sora *et al.*, 2021).

Strain Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli (ExPEC) merupakan kelompok bakteri *Escherichia coli* yang mampu menimbulkan infeksi di luar saluran usus, seperti infeksi saluran kemih, infeksi aliran darah, *prostatitis*, serta

berbagai infeksi *ekstraintestinal* lainnya. Kelompok ExPEC ini dapat menjadi penyebab utama berbagai infeksi pada manusia, baik yang terjadi di fasilitas pelayanan kesehatan maupun di komunitas. Sebagai patogen saluran kemih, ExPEC dilaporkan berperan hingga sekitar 90% pada kasus infeksi saluran kemih (ISK) yang didapat dari masyarakat, termasuk pielonefritis. Selain itu, kondisi lain seperti prostatitis dan ISK terkait penggunaan kateter juga kerap disebabkan oleh strain ini. Penyebaran ExPEC secara hematogen dari fokus infeksi primer dapat memicu terjadinya sepsis, yang berpotensi fatal apabila tidak segera ditangani secara adekuat (Sora *et al.*, 2021).

E. Faktor Virulensi Bakteri *Uropathogenic Escherichia coli* (UPEC)

Faktor virulensi UPEC dapat dibagi menjadi lima kategori: *adhesin*, *invasin*, faktor penyerapan zat besi, *protectines*, dan toksin. Daftar semua faktor virulensi dan keberadaannya dalam berbagai patotipe ExPEC dilaporkan dalam Tabel 2 (Sora *et al.*, 2021).

Faktor *adhesi* ini memungkinkan UPEC untuk melekat dan menyerang sel dan jaringan *host*, menghindari respons imun *host*, dan mengkolonisasi saluran kemih. Toksin seperti *hemolisin*, *cytotoxic necrotizing factor*, dan *autotransporter protease serin* dapat menyebabkan kerusakan jaringan, memecah kompleks sel imun secara proteolitik, dan memicu perubahan morfologi pada sel inang yang memfasilitasi persistensi bakteri (Whelan, Lucey and Finn, 2023).

Kemampuan UPEC untuk memperoleh zat besi sangat bergantung pada protein pengangkut zat besi *siderofor*. Protein ini memungkinkan UPEC untuk mengambil zat besi dari *host* dan sumber lainnya, yang penting untuk pertumbuhan

dan kelangsungan hidup bakteri di traktus saluran kemih dimana kadar zat besi sangat kecil (Whelan, Lucey and Finn, 2023).

F. Penatalaksanaan Infeksi Saluran Kemih

Terapi infeksi saluran kemih (ISK) bergantung pada klasifikasi klinis, lokasi infeksi, serta kondisi pasien. Pemilihan antibiotik harus mempertimbangkan tingkat keparahan penyakit, faktor risiko pasien, serta pola resistensi bakteri di daerah setempat. Penggunaan antibiotik yang rasional sangat penting untuk meningkatkan keberhasilan terapi dan mencegah terjadinya resistensi antimikroba (Kemenkes RI, 2025).

Bakteriuria asimtomatik merupakan kondisi ditemukannya bakteri dalam urin tanpa adanya gejala klinis infeksi saluran kemih. Pada sebagian besar kasus, kondisi ini tidak memerlukan terapi antibiotik, kecuali pada kelompok tertentu seperti wanita hamil atau pasien yang akan menjalani prosedur urologi invasif (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2025).

Pengecualian penting adalah ibu hamil dan pasien yang akan menjalani prosedur urologi yang menembus mukosa. Pada kelompok ini ABU diobati dengan terapi short-course standar atau fosfomisin trometamol dosis tunggal 3 g, berdasarkan pola kepekaan lokal. Pengobatan empiris tanpa dasar kultur tidak dianjurkan karena berisiko seleksi resistensi dan menghilangkan efek protektif kolonisasi pada sebagian pasien (Bonkat *et al.*, 2025).

Sistitis nonkomplikata umumnya ditatalaksana dengan antibiotik oral seperti *nitrofurantoin*, β -laktam, sulfonamid, atau *fosfomisin* dengan durasi terapi yang relatif singkat. Pemilihan antibiotik empiris perlu mempertimbangkan pola resistensi bakteri lokal untuk meningkatkan keberhasilan terapi (Kementerian

Kesehatan Republik Indonesia, 2025). Antibiotik per oral dengan durasi singkat, seperti fosfomisin trometamol 3 g dosis tunggal, *nitrofurantoin* lima hari, atau *pivmecillinam* tiga sampai lima hari, karena efektif dan berdampak lebih kecil pada resistensi (Bonkat *et al.*, 2025).

Pedoman IDSA 2024 merekomendasikan *nitrofurantoin* atau *trimethoprim sulfametoksazol* sebagai obat utama karena tetap efektif terhadap banyak isolat ESBL dan konsentrasinya tinggi di urin, sedangkan fluorokuinolon atau karbapenem sebaiknya dihindari bila opsi pertama masih sensitif untuk mengurangi toksisitas dan resistensi (Tamma *et al.*, 2024).

Pielonefritis merupakan infeksi saluran kemih bagian atas yang memerlukan penatalaksanaan lebih agresif. Terapi awal biasanya menggunakan antibiotik parenteral spektrum luas dan dapat dilanjutkan dengan antibiotik oral setelah kondisi klinis pasien membaik (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2025). Pada pielonefritis, terapi lini pertama yang disarankan adalah *fluorokuinolon oral* jangka pendek bila tingkat resistensi lokal rendah, atau *karbapenem*/spektrum luas intravena bila pasien berat atau dicurigai infeksi kuman penghasil ESBL (Tamma *et al.*, 2024). Durasi pengobatan umumnya 5–7 hari untuk *fluorokuinolon* dan 7–10 hari untuk *kotrimoksazol* atau beta-laktam, dengan penyesuaian berdasarkan respon klinis (Bonkat *et al.*, 2025).

Pada pielonefritis atau ISK komplikata, lini pertama adalah *trimetoprim-sulfametoksazol*, *siprofloksasin*, atau *levofloksasin* bila terbukti sensitif, sedangkan *karbapenem* (*ertapenem*, *meropenem*, *imipenem-silastatin*) direkomendasikan bila terdapat resistensi terhadap obat oral atau pasien dalam kondisi berat. Untuk infeksi di luar saluran kemih (misalnya *bakteremia*, *peritonitis*, *pneumonia*) yang disebabkan ESBL, pedoman menyarankan karbapenem sebagai terapi pilihan berdasarkan uji klinis yang menunjukkan mortalitas lebih rendah dibanding *piperasilin-tazobaktam*, dan *piperasilin-tazobaktam* maupun *sefepim* tidak dianjurkan untuk infeksi invasif ESBL meskipun kadang masih tampak sensitif di laboratorium (Tamma *et al.*, 2024).

G. Antibiotik Golongan *Beta-lactam*

Golongan antibiotik *beta lactam* (β -laktam) merupakan antibiotik yang mempunyai komponen cincin β -laktam (Ramatla *et al.*, 2023). Ada empat jenis antibiotik dalam golongan ini yaitu *penisilin*, *sefalosporin*, *monobaktam*, dan *karbapenem* yang ditunjukkan pada tabel 3 (Mahon dan Lehman, 2019). Antibiotik ini bekerja dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri melalui pengikatan komponen cincin β -laktam pada *penicillin-binding* protein yang akan menghentikan proses sintesis dinding sel. Terhentinya proses sintesis dinding sel menyebabkan sel mati akibat ketidakseimbangan osmotik (Rastuti, Budayanti dan Dwija, 2023).

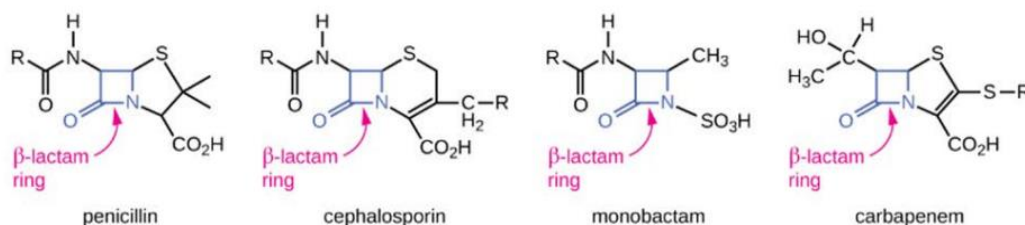
Tabel 2
Klasifikasi Antibiotik *Beta Lactam*

Kelas	Sub kelas	Kategori	Nama antibiotik
Penems	Penicillin	<i>Narrow spectrum</i>	Penicillin G, penicillin V
		<i>Penicilinase-sensitive</i>	Methicillin, oxacillin
		<i>Penicillinase-resistant</i>	Amoxicillin, ampicillin
		<i>Broad spectrum</i>	Carbenicillin, ticarcillin
		<i>Aminopenicillin</i>	Piperacillin
		<i>Antipseudomonals</i>	Amoxicillin-clavulanate
		<i>Extended spectrum penem β-lactamase combination</i>	Ampicillin-sulbactam
Cephems	Cephalosporin I	<i>Narrow spectrum, 1st generation</i>	Cephalotin, cefazolin
	Cephalosporin II	<i>Expanded spectrum, 2nd generation</i>	Cefonicid, cefuroxime
	Cephalosporin III	<i>Broad spectrum, 3rd generation</i>	Cefoperazone, ceftazidime, ceftriaxone, cefotaxime
	Cephalosporin IV	<i>Extended spectrum, 4th generation</i>	Cefepime
	Cephameycin		Cefmetazole, cefoxitin
	Oxacephem		Moxalactam
	Carbacephem		Loracarbef
Carbapenems			Ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem
Monobactam			Aztreonam

(Sora *et al.*, 2021)

Antibiotik β -lactam bekerja dengan cara membentuk ikatan dengan *penicillin-binding protein* (PBP)-*trans-carboxypeptidase* yang berperan penting dalam pembentukan rantai *peptidoglikan* membran dalam bakteri. Kehadiran PBP

dan antibiotik β -laktam menyebabkan penghambatan sintesis *peptidoglikan*, menghentikan pembelahan sel, dan menyebabkan kematian sel pada gambar 3 (Rastuti, Budayanti dan Dwija, 2023). Ikatan antara PBP dan antibiotik β -laktam terjadi berdasarkan afinitas struktur β -laktam pada sisi aktif PBP. Namun, selama evolusi PBP terjadi mutasi titik yang menyebabkan bakteri menghasilkan enzim *beta lactamase* (β -laktamase) yang mampu menghidrolisis cincin beta laktam dalam antibiotik β -laktam (Geleta *et al.*, 2024).



Gambar 3 Struktur Kimia Antibiotik *Beta Laktam*

Sumber : Geleta *et al.*, 2024

H. Kombinasi β -laktam/ β -laktamase inhibitor

Kombinasi β -laktam/ β -laktamase inhibitor dikembangkan untuk mengatasi resistensi yang dimediasi oleh enzim β -laktamase, yang menghidrolisis cincin β -laktam dan menonaktifkan penisilin, sefalosporin, monobaktam, hingga karbapenem. Inhibitor klasik seperti asam klavulanat dan tazobaktam merupakan turunan struktur β -laktam (*clavam* atau *penicillanic acid sulfone*) dengan aktivitas antibakteri intrinsik sangat lemah, tetapi mampu berikatan kovalen dengan sisi aktif β -laktamase (umumnya kelas A) dan bertindak sebagai *suicide inhibitors* sehingga melindungi obat β -laktam pasangannya. Kombinasi yang telah lama digunakan di

klinik mencakup *amoksisilin/klavulanat* dan *piperasilin/tazobaktam*, selain *ampisilin/sulbaktam* dan *ticarcillin/klavulanat* (Bush and Bradford, 2016).

Sulbaktam adalah *penicillanic acid sulfone* yang menghambat terutama β -*laktamase* kelas A dan sebagian C. Jika dikombinasi dengan *ampisilin* memberi spektrum luas Gram positif dan negatif (Tehrani and Martin, 2018). Kombinasi ini efektif untuk berbagai infeksi komunitas dan nosokomial terutama infeksi saluran napas bawah, infeksi *intraabdomen*, ginekologis, infeksi kulit dan jaringan lunak, dan memiliki aktivitas khas terhadap *Acinetobacter baumannii* (Bush and Bradford, 2016).

Asam *klavulanat* adalah inhibitor β -*laktamase* pertama yang dikomersialkan; ia membentuk ikatan kovalen stabil suicide dengan banyak β -*laktamase* kelas A seperti TEM dan SHV, sehingga mengembalikan aktivitas amoksisilin terhadap *Enterobacteriaceae* penghasil *penicillinase*, *H. influenzae*, dan *stafilokokus* penghasil *penicillinase*. Kombinasi ini luas dipakai sebagai terapi lini pertama untuk infeksi saluran napas atas dan bawah, sinusitis, otitis, infeksi kulit-jaringan lunak dan infeksi odontogen. (Bush and Bradford, 2016)

Tazobaktam adalah *penicillanic sulfone* dengan spektrum hambatan mirip atau sedikit lebih luas dari *klavulanat* terhadap β -*laktamase plasmid* (TEM, SHV), dan lebih baik dari *sulbaktam* terhadap banyak enzim kelas A (Bush and Bradford, 2016;). Kombinasi dengan *piperasilin* menghasilkan spektrum sangat luas mencakup banyak Gram positif, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, dan anaerob *Bacteroides fragilis*, sehingga menjadi pilihan penting sebagai terapi empiris infeksi berat: pneumonia nosokomial, infeksi *intraabdomen*, *traktus urinarius*, infeksi ginekologis, dan *febrile neutropenia* (Pacifci, 2023).

I. *Fluorokuinolon*

Fluorokuinolon adalah golongan antibiotik sintetis dengan spektrum luas yang sudah digunakan >30 tahun dan menjadi salah satu kelas antibiotik paling penting dalam terapi infeksi modern (Rathore, 2025). *Fluorokuinolon* dikembangkan dari kerangka dasar *kuinolon* dengan penambahan atom *fluor* pada posisi C-6 dan modifikasi substituen lain sehingga meningkatkan potensi, spektrum, dan sifat farmakokinetik (Bansal *et al.*, 2024).

Fluorokuinolon bersifat bakterisidal dengan cara menghambat enzim DNA *gyrase* dan *topoisomerase IV* bakteri yang esensial untuk replikasi dan transkripsi DNA (Rathore 2025). Obat menstabilkan kompleks enzim-DNA yang sudah terpotong pada kedua untai sehingga menimbulkan kerusakan DNA *irreversibel* dan kematian sel (Bush *et al.*, 2020).

Fluorokuinolon aktif terhadap banyak bakteri Gram negatif (*Enterobacteriaceae*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Pseudomonas*) dan beberapa Gram positif termasuk *stafilokokus*, meskipun aktivitas terhadap *streptokokus* awalnya lebih lemah (Brar *et al.* 2020). Secara klinis digunakan untuk infeksi saluran kemih, prostatitis, infeksi gastrointestinal, gonore, infeksi saluran napas, tulang, kulit dan jaringan lunak, serta sebagai profilaksis diare dan infeksi Gram negatif pada pasien neutropenia (Majalekar & Shirote 2020).

J. *Aminoglikosida*

Aminoglikosida adalah antibiotik *bakterisid* spektrum luas, terutama aktif terhadap bakteri Gram negatif aerob, dan bersinergi dengan antibiotik lain terhadap beberapa kuman Gram positif. Antibiotik yang termasuk *aminoglikosida* antara

lain *gentamisin*, *amikasin*, *tobramisin*, *netilmisin*, *streptomisin*, *neomisin* (Zhao *et al.*, 2025)

Aminoglikosida adalah *aminocyclitol* yang terikat pada satu atau lebih gula amino, membentuk molekul *polikationik* yang sangat polar. Mekanisme utamanya adalah berikatan dengan 16S rRNA pada subunit ribosom 30S, mengganggu inisiasi dan akurasi translasi sehingga terjadi salah baca kodon, produksi protein abnormal, dan kematian sel bakteri. Pada beberapa bakteri juga terjadi kerusakan membran luar dan peningkatan permeabilitas (Zhao *et al.*, 2025).

Aminoglikosida efektif terhadap basil Gram negatif dan digunakan untuk infeksi berat seperti sepsis, *bakteremia*, *pneumonia nosokomial*, infeksi *intraabdominal*, infeksi saluran kemih berat, dan endokarditis (Thy *et al.*, 2023). *Aminoglikosida* sering diberikan secara kombinasi dengan *beta-laktam* atau antibiotik lain untuk memperluas spektrum dan mendapatkan efek sinergis, terutama pada bakteri *multiresisten*. Saat ini, *aminoglikosida* penting karena masih aktif terhadap banyak bakteri Gram negatif resisten, termasuk ESBL dan *carbapenem-resistant* tertentu (Thy *et al.*, 2023).

Karena bersifat sangat polar, *aminoglikosida* hampir tidak diserap per oral dan biasanya diberikan intravena atau intramuskular; eliminasi utama melalui ginjal (Pandey *et al.*, 2023). Efek *aminoglikosida* adalah *concentration dependent* dengan *postantibiotic effect*, sehingga rejimen dosis sekali sehari (*extended interval dosing*) banyak dianjurkan untuk mengoptimalkan rasio puncak/MIC dan menurunkan risiko nefrotoksisitas (Germovsek *et al.*, 2016).

K. *Trimetoprim sulfametoksazol*

Trimetoprim–sulfametoksazol (*kotrimoksazol*) adalah kombinasi dua antibiotik antagonis folat, yaitu *trimetoprim* dan *sulfametoksazol*, yang menghambat dua tahap berurutan dalam sintesis asam *tetrahidrofolat* bakteri, sehingga mengganggu sintesis purin, DNA, dan akhirnya menimbulkan efek *bakterisid* pada banyak kuman gram positif dan negatif (Chen *et al.*, 2025).

Trimetoprim menghambat enzim *dihidrofolat reduktase*, sedangkan *sulfametoksazol* menghambat *dihidropteroat sintase*; kombinasi ini sudah lama digunakan sebagai obat lini pertama untuk infeksi saluran kemih, berbagai infeksi saluran napas bawah, dan menjadi terapi utama profilaksis maupun terapi pneumonia *Pneumocystis jirovecii* pada pasien *imunokompromais* (Huang *et al.*, 2025).

Secara farmakokinetik, kedua komponen terserap baik per oral dan keduanya mencapai kadar terapeutik di banyak jaringan. Obat dieliminasi terutama melalui ginjal sehingga fungsi ginjal sangat menentukan klirens dan memerlukan penyesuaian dosis pada gangguan ginjal atau pasien yang menjalani transplantasi ginjal (Chen *et al.*, 2025).

L. *Nitrofurantoin*

Nitrofurantoin adalah antibiotik golongan *nitrofuran* yang sejak 1950-an digunakan luas sebagai terapi dan *profilaksis* infeksi saluran kemih (ISK) bawah non komplikata, terutama sistitis akut pada perempuan dewasa, anak, dan juga pada kehamilan awal (Mahdizade Ari *et al.*, 2023). Obat ini bersifat *bakterisid* pada kadar terapi, dengan cara direduksi oleh enzim *nitroreduktase* bakteri menjadi metabolit reaktif yang merusak DNA, ribosom, dan berbagai komponen sel

sehingga menghambat sintesis protein dan proses metabolik penting. Kerusakan multitarget ini diduga menjadi alasan rendahnya laju munculnya resistensi dibanding banyak antibiotik lain (Khamari dan Bulagonda, 2024).

Nitrofurantoin diserap cepat secara oral, kemudian diekskresikan terutama melalui ginjal dan berkonsentrasi tinggi di urin, tetapi kadar jaringan sistemik rendah sehingga hanya cocok untuk ISK bawah, bukan pielonefritis atau sepsis. Obat ini aktif terhadap uropatogen umum seperti *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., dan sebagian *Klebsiella* termasuk banyak strain penghasil ESBL dan Enterobacterales resisten karbapenem, sementara *Proteus*, *Serratia marcescens*, dan *Pseudomonas aeruginosa* umumnya resisten intrinsik. Studi surveilans di Eropa menunjukkan >98% isolat *E. coli* urin masih sensitif terhadap nitrofurantoin, bahkan di antara isolat yang resisten sefalosporin (Recht *et al.*, 2022).

M. Definisi *Extended-Spectrum Beta-Lactamases* (ESBLs)

Beta lactamase (β -laktamase) merupakan enzim yang mampu menghidrolisis cincin *beta lactam* (β -laktam) pada antibiotik golongan β -laktam sehingga antibiotik menjadi tidak aktif (Rastuti, Budayanti dan Dwija, 2023). Enzim khusus untuk *Penicillin*, *Cephalosporin*, dan *Carbapenem* meliputi *penisilinase*, *sefalosporinase*, dan *karbapenemase*. Mutasi pada gen yang mengkode enzim ini menghasilkan enzim β -laktamase yang dapat memecah cincin β -laktam pada semua antibiotik *Penicillin* dan *Cephalosporin*, sehingga tidak lagi efektif dalam membunuh bakteri (Primeau *et al.*, 2022).

β -laktamase yang disebut sebagai *Extended Spectrum β -Laktamase* (ESBL) yang menyebabkan masalah karena sebagian besar gen pengkode terletak pada

plasmid sehingga mudah dipindahkan antar organisme (Rastuti, Budayanti dan Dwija, 2023). *Extended Spectrum β -Laktamase* dapat dihambat oleh Asam *klavulanat*, *Tazobactam* atau *Sulbactam*, dan gen yang dikodekan dapat bertukar antar bakteri. Produksi ESBL merupakan mekanisme resistansi yang signifikan yang menghambat pengobatan antimikroba terhadap infeksi yang disebabkan oleh *enterobacteriaceae* dan menimbulkan ancaman serius terhadap persediaan antibiotik yang tersedia saat ini. *Extended Spectrum β -Laktamase* memiliki gen *β -lactamase* (*bla*) yang dapat ditemukan pada kromosom dan plasmid (Ae *et al.*, 2021).

Extended Spectrum β -Laktamase merupakan *hydrolyzing enzyme* yang disekresikan oleh beberapa bakteri gram negatif dari keluarga *enterobacteriaceae*. Enzim-enzim ini mampu menghidrolisis antibiotik golongan *β -lactam* spektrum luas seperti *penisilin*, *sefalosporin*, dan *monobaktam* (*aztreonam*), namun tidak berdampak pada *cephamycin* (*cefotixin* dan *cefotetan*) atau *karbapenam* (*imipenem*, *meropenem*)(Bajpai *et al.*, 2017). *Extended Spectrum β -Laktamase* diinhibisi oleh *β -lactamase inhibitor* seperti *clavulanate*, *sulbactam*, dan *tazobactam*. *Extended Spectrum β -Laktamase* pada umumnya tidak aktif terhadap *carbapenem* (*imipenem*, *meropenem*, *ertapenem*) (Biutifasari, 2018). *Extended Spectrum β -Laktamase* diproduksi oleh patogen nosokomial *Escherichia coli* (*E.coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter spp.* Bakteri *Escherichia coli* merupakan yang paling sering (Husna *et al.*, 2023).

Gen yang mengkode ESBL banyak ditemukan pada transposon atau sekuens penyisipan plasmid yang berasosiasi dengan gen resistansi lainnya. Akibatnya bisa

menyebarkan cepat, menyebabkan resistansi terhadap beberapa antimikroba seperti *aminoglikosida*, *trimetoprim*, *sulfonamida*, *tetrasiklin*, *kloramfenikol*, dan *fluorokuinolon* (Husna *et al.*, 2023).

N. Klasifikasi *Beta-Lactamase*

Hidrolisis antibiotik *beta laktam* (β -*lactam*) oleh *beta lactamase* (β -*laktamase*) merupakan mekanisme resistansi yang paling umum untuk golongan agen antibakteri ini pada bakteri gram-negatif yang penting secara klinis. Karena *penisilin*, *sefalosporin*, dan *karbapenem* termasuk dalam *regimen* pengobatan yang lebih disukai untuk banyak penyakit menular, keberadaan dan karakteristik enzim ini berperan penting dalam pemilihan terapi yang tepat. Produksi β -*laktamase* paling sering diduga terjadi pada isolat bakteri gram negatif yang menunjukkan resistansi terhadap antibiotik β -*lactam*. Berkat pendekatan molekuler yang lebih canggih daripada yang tersedia sebelumnya, kini semakin mudah untuk mendapatkan urutan nukleotida, beserta urutan asam amino yang disimpulkan, untuk gen yang mengkode enzim tersebut dalam isolat klinis yang resistan terhadap β -*lactam* (Biutifasari, 2018).

β -*laktamase* yang pertama kali ditemukan adalah *penicillinase*. *Penicillinase* mempunyai kekhususan terhadap penisilin dengan cara menghambat hidrolisis dari cincin β -*lactam*. *Penicillinase* diidentifikasi pertama kali oleh abraham and chain di tahun 1940 (Biutifasari, 2018).

β -*laktamase* dikelompokkan menjadi dua yaitu: klasifikasi berdasarkan fungsinya (*bush-jacoby-medieros functional classification*) dan klasifikasi molekuler (*ambler molecular*) yang bisa dilihat pada Tabel 3 (Mahon dan Lehman, 2019). β -*laktamase* secara fungsional (*bush-jacoby-medieros functional*

classification) dibagi berdasarkan kesamaan fungsi substrat dan profil inhibitor. Klasifikasi ini lebih relevan karena berdasarkan β -laktamase inhibitor dan β -laktamase substrate. Klasifikasi ini membagi β -laktamase menjadi empat grup dan beberapa sub group β -laktamase secara molekular berdasarkan pada urutan asam amino dan nukleotidanya. Klasifikasi ini dibagi menjadi A, B, C dan D. Kelas A, C, dan D merupakan *serine-based mechanism* sedangkan kelas B atau *metallo beta lactamase* membutuhkan *ion zinc* (Biutifasari, 2018). Di antara empat kelas (A, B, C, dan D) klasifikasi *Ambler*, ESBL termasuk dalam kelas A dan D di mana sering digunakan sebagai *enzyme active center*. Menurut sistem *bush-jacoby-medeiros*, β -laktamase diklasifikasikan ke dalam kelompok satu hingga tiga, beserta beberapa subkelompok, berdasarkan lisis substrat β -laktam dan efek terhadap inhibitor (Husna et al., 2023).

Baru-baru ini, ESBL telah diklasifikasikan menjadi tiga kelompok utama : ESBL kelas A *Ambler* (ESBLA), ESBL lain-lain (ESBLM), dan ESBL yang mendegradasi *karbapenem* (ESBLCARBA). Sebagian besar ESBL di dunia termasuk dalam kelompok ESBLA, yang mencakup beberapa jenis β -laktamase *sulphydryl reagent variable* (SHV), β -laktamase *Temoniera* (TEM), dan β -laktamase *cefotaxime-M* (CTX-M) (Husna et al., 2023).

Tabel 3
Klasifikasi *Ambler Molecular Beta Lactamase*

Klasifikasi Molecular Ambler	Substrat	Karakteristik	Representasi Enzim
1	2	3	4
C	<i>Cephalosporin</i>	Menghidrolisis lebih besar <i>cephalosporins</i> dibanding <i>benzylpenicillin</i> , menghidrolisis <i>cephamycin</i>	<i>Escherichia coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX 1, MIR-1

1	2	3	4
C	<i>Cephalosporin</i>	Meningkatkan hidrolisis <i>ceftazidime</i> dan sering pada <i>oxymino β-lactams</i> yang lain	GC1, CMY-37
A	<i>Penicillins</i>	Menghidrolisis lebih besar <i>benzylpenicillin</i> dibanding <i>cephalosporins</i>	PC1
A	<i>Penicillins</i>	Menghidrolisis <i>benzylpenicillin</i> dan <i>cephalosporins</i> seimbang	TEM-1, TEM 2, SHV-1
A	<i>Extended-spectrum cephalosporin monobactam</i>	Meningkatkan hidrolisis <i>oxymino β-lactam</i> (<i>cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxon, cefepime, aztreonam</i>)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
A	<i>Penicillins</i>	Resisten terhadap <i>clavulanic acid, sulbactam</i> dan <i>tazobactam</i>	TEM-30, SHV 10
A	<i>Extended-spectrum cephalosporin, monobactam</i>	Meningkatkan hidrolisis <i>oxymino β-lactam</i> dikombinasi dengan resisten <i>clavulanic acid, sulbactam</i> dan <i>tazobactam</i>	TEM-50
A	<i>Carbenicillin</i>	Meningkatkan hidrolisis <i>carbenicillin</i>	PSE-1, CARB 3
A	<i>Carbanecillin, cefepime</i>	Meningkatkan hidrolisis <i>carbenicillin, cefepime</i> dan <i>cefpirome</i>	RTG-4
D	<i>Cloxacillin</i>	Meningkatkan hidrolisis <i>cloxacillin</i> atau <i>oxacillin</i>	OXA-1, OXA 10
D	<i>Extended-spectrum cephalosporins, monobactam</i>	Menghidrolisis <i>cloxacillin</i> atau <i>oxacillin</i> dan <i>oxymino β-lactam</i>	OXA-11, OXA 15
D	<i>Carbapenem</i>	Menghidrolisis <i>cloxacillin</i> atau <i>oxacillin</i> dan <i>carbapenem</i> .	OXA-23, OXA 48

1	2	3	4
A	<i>Extended-spectrum cephalosporin, monobactam</i>	Menghidrolisis <i>cephalosporin</i> , menghambat <i>clavulanic acid</i> , tetapi tidak <i>aztreonam</i>	CepA
A	<i>Carbapenems</i>	Meningkatkan hidrolisis <i>carbapenem</i> , <i>oxymino β-lactam</i> , <i>cephamycins</i>	KPC-2, IMI-1, SME-1
B	<i>Carbapenems</i>	Menghidrolisis spektrum luas <i>carbapenem</i> tetapi tidak <i>monobactam</i>	IMP-1, VIM-1, CerA, IND-1
B	<i>Carbapenems</i>	Lebih menghidrolisis <i>carbapenem</i>	CphA, Sfh-1

(Mahon dan Lehman, 2019)

O. Deteksi *Extended Spectrum Beta Laktamase* (ESBL)

Isolat diuji untuk mengevaluasi pola kerentanan antimikroba dengan metode difusi cakram kirby-bauer sesuai dengan kriteria interpretatif yang telah direkomendasikan oleh pedoman isolat diuji untuk mengevaluasi pola kerentanan antimikroba dengan metode difusi cakram kirby-bauer sesuai dengan kriteria interpretatif yang telah direkomendasikan oleh pedoman *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Pedoman ini merekomendasikan uji konfirmasi kombinasi cakram fenotipik untuk produksi ESBL pada *enterobacteriaceae*. Uji ini terdiri dari pengukuran zona penghambat yang tumbuh di sekitar cakram *cefotaksim* (CTX) dan *ceftazidime* (CAZ) dengan atau tanpa *clavulanic acid* (CA) untuk *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, dan *Proteus mirabilis* (Pratama, Djide dan Massi, 2019).

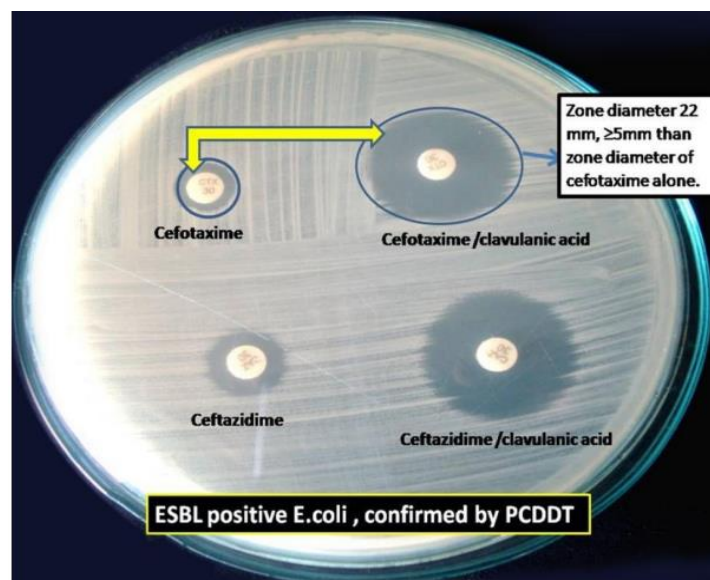
Pada umumnya antibiotik yang digunakan untuk uji ESBL pada isolat *Escherichia coli* dan *Klebsiella spp* adalah *seftazidim* dan kombinasi antibiotik yang digunakan dengan asam *klavulanat*. Sebagai uji skrining ESBL, antibiotika

yang digunakan adalah sefalosporin generasi ketiga, *cefotaxime* (CTX; 30 µg), *ceftazidime* (CAZ; 30 µg) dan *ceftriaxone* (CTR; 30 µg). Uji ini dilakukan dengan preparasi suspensi bakteri standar yang setara dengan 0.5 McFarland dan diinokulasikan pada medium *mueller hinton* agar dan cakram kertas antibiotika diletakkan di atas lempengan medium dengan jarak yang seragam. Lempengan agar tersebut lalu diinkubasikan selama 24 jam pada suhu 37°C (Pratama, Djide dan Massi, 2019).

Diameter zona hambat pertumbuhan diukur dan dibandingkan dengan nilai standar. Hasil positif apabila zona hambat *ceftazidime* ≤ 22 mm, *cefotaxime* ≤ 27 mm, dan *ceftriaxone* ≤ 25 mm. Uji konfirmasi *phenotypic confirmatory test* dilakukan dengan metode difusi agar menggunakan medium *muller hinton* agar yang telah ditanami bakteri uji *Escherichia coli*. Cakram–cakram kertas yang mengandung *ceftazidime* dan *ceftazidime* atau asam *klavulanat* (30/10 µg), dan *cefotaxime* dan *cefotaxime* atau asam *klavulanat* (30/10 µg) diletakkan dengan jarak 15 mm dari tengah lempengan agar *Mueller Hinton*, media agar kemudian diinkubasi selama 24 jam dengan suhu 37°C. Hasil positif dari uji tersebut didefinisikan apabila terjadi peningkatan diameter zona hambat > 5 mm dibandingkan dengan cakram kertas tanpa asam *klavulanat* (CLSI, 2024).

Tes deteksi ESBLs secara otomatis dapat menggunakan alat *VITEK 2® COMPACT* (Biomérieux), *Microscan* (Siemens Medical Solution Diagnostic), atau *Phoenix* (BD Diagnostic Systems). Pada sistem *VITEK 2® COMPACT*, inokulum secara otomatis terisap mengisi sumur-sumur kecil yang mengandung antibiotik dengan konsentrasi yang berbeda-beda. Kartu yang berisi sumur diinkubasikan pada suhu sesuai kompartemen alat, yang secara optik akan membaca setiap 15

menit. Sejumlah cahaya ditransmisikan pada setiap sumur, kemudian pertumbuhan setiap sumur diukur oleh sistem software menghasilkan data MIC. Data MIC divalidasi dengan *software Advanced Expert System (AES)* dan menghasilkan pola resistansi antibiotik (*susceptible, intermediate dan resistance*). Kategori gram negatif yang memiliki *beta lactamases* berdasarkan pola kepekaan terhadap antibiotik golongan *beta lactam*. Tes deteksi ESBLs secara otomatis mendeteksi produksi ESBLs dengan menggunakan *ceftazidime* atau *cefotaxime* sendiri dan berdasarkan inhibisi oleh inhibitor *beta lactamases* seperti asam *klavulanat*, *sulbactam* dan *tazobactam* (bioMérieux, 2013).



Gambar 4 Uji *Double Disc Sinergy Method (DDST)*

Sumber : Effendi, Tyasningsih dan Yurianti, 2021

P. Hubungan *Escherichia coli* penghasil *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) dengan Pola Kepekaan Antibiotik

Produksi *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) oleh *Escherichia coli* memiliki hubungan yang erat dengan perubahan pola kepekaan antibiotik. Enzim ESBL mampu menghidrolisis antibiotik golongan *beta-laktam*, khususnya

penicilin, *sefalosporin* generasi ketiga, dan *monobaktam*, sehingga menyebabkan penurunan efektivitas antibiotik tersebut dalam pengobatan infeksi saluran kemih (Rastuti, Budayanti dan Dwija, 2023).

Isolat *Escherichia coli* penghasil ESBL umumnya menunjukkan tingkat resistansi yang tinggi terhadap *sefotaksim*, *seftriakson*, dan *seftazidim*. Antibiotik tersebut sering digunakan sebagai terapi empiris pada infeksi saluran kemih, sehingga keberadaan ESBL dapat menyebabkan kegagalan terapi awal dan meningkatkan kebutuhan penggunaan antibiotik spektrum luas (Alkan *et al.*, 2024). Sebaliknya, isolat *E. coli* non-ESBL cenderung masih memiliki tingkat sensitivitas yang lebih baik terhadap antibiotik *beta-laktam* spektrum luas (Sora *et al.*, 2021).

Selain resistansi terhadap antibiotik *beta-laktam*, isolat *E. coli* penghasil ESBL juga sering menunjukkan resistansi terhadap antibiotik golongan *non-beta-laktam*, seperti *fluorokuinolon*, *trimetoprim-sulfametoksazol*, dan *aminoglikosida*. Hal ini berkaitan dengan keberadaan gen ESBL yang umumnya terletak pada plasmid dan sering berasosiasi dengan gen resistansi lainnya, sehingga menyebabkan terjadinya resistansi multipel terhadap berbagai kelas *antibiotic* (Bajpai *et al.*, 2017; Husna *et al.*, 2023).

Antibiotik golongan *karbapenem*, seperti *imipenem* dan *meropenem*, masih menunjukkan tingkat kepekaan yang tinggi terhadap isolat *E. coli* penghasil ESBL dan sering digunakan sebagai pilihan terapi pada infeksi berat. Namun, penggunaan *karbapenem* yang tidak rasional berpotensi meningkatkan risiko munculnya resistansi baru, sehingga pemantauan pola kepekaan antibiotik secara berkala sangat diperlukan (Biutifasari, 2018; Geleta *et al.*, 2024).

Perbedaan pola kepekaan antibiotik antara isolat *E. coli* penghasil ESBL dan non-ESBL menunjukkan bahwa status ESBL merupakan faktor penting yang memengaruhi pemilihan antibiotik. Oleh karena itu, pemahaman mengenai hubungan antara ESBL dan pola kepekaan antibiotik pada spesimen *urine* sangat diperlukan sebagai dasar dalam penggunaan antibiotik yang rasional serta penyusunan pedoman terapi empiris berbasis data lokal di rumah sakit (Kandarini, Mahadita dan Marciyasa, 2020).

Q. Lama Rawat Infeksi Saluran Kemih Akibat *Escherichia coli* Penghasil

Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)

Lama rawat (*length of stay*/LOS) merupakan salah satu indikator penting dalam menilai beban klinis dan ekonomi akibat infeksi bakteri resisten. Peningkatan lama rawat sering kali mencerminkan kompleksitas terapi, kegagalan pengobatan awal, dan kebutuhan isolasi pasien di rumah sakit. Pada infeksi saluran kemih (ISK/UTI) yang disebabkan oleh *Escherichia coli* penghasil ESBL, sejumlah penelitian menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan lama rawat dibandingkan dengan pasien yang terinfeksi *Escherichia coli* non-ESBL (Shamsrizi *et al.*, 2020; Rahme, Nakkash Chmaisse dan Salameh, 2025).

Menurut penelitian oleh Shamsrizi (2020) yang menganalisis berbagai studi tentang infeksi oleh bakteri penghasil ESBL. Hasilnya menunjukkan bahwa pasien dengan infeksi ESBL, termasuk *Escherichia coli* pada infeksi saluran kemih, memiliki lama rawat yang secara bermakna lebih panjang dibandingkan infeksi non-ESBL. Analisis ini menegaskan bahwa resistansi terhadap antibiotik β -laktam memiliki dampak nyata terhadap outcome klinis pasien (Shamsrizi *et al.*, 2020).

Penelitian lain oleh Rahme (2025) juga menunjukkan bahwa infeksi oleh *antibiotic-resistant Escherichia coli*, termasuk *strain* penghasil ESBL, berkaitan dengan perpanjangan rata-rata lama rawat pasien dibandingkan dengan infeksi oleh *strain sensitive*. Meskipun peningkatan tersebut tidak selalu signifikan secara statistik pada seluruh populasi, tren ini konsisten diberbagai laporan (Rahme, Nakkash Chmaisse dan Salameh, 2025).