

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Infeksi Saluran Kemih (ISK)

2.1.1 Definisi

Infeksi Saluran Kemih (ISK) adalah suatu kondisi ketika mikroorganisme, terutama bakteri memasuki dan berkembang biak dalam saluran kemih sehingga menimbulkan respon infeksi. ISK mencakup infeksi pada saluran bagian sistem saluran kemih, yaitu uretra, kandung kemih, ureter, hingga ginjal. Kondisi ini biasanya ditandai dengan peningkatan jumlah bakteri hingga mencapai $\geq 10^5$ CFU/ml disertai gejala klinis seperti sering ingin buang air kecil, nyeri ketika berkemih, dan disuria. ISK juga merupakan salah satu infeksi bakteri yang paling sering terjadi pada populasi umum, terutama pada wanita, dan dapat menimbulkan gangguan signifikan jika tidak ditangani (Widiyastuti *et al.*, 2023).

ISK didefinisikan sebagai suatu kondisi inflamasi yang disebabkan kolonisasi dan pertumbuhan bakteri patogen dalam saluran kemih, baik dengan gejala maupun tanpa gejala. ISK merupakan spektrum penyakit, mulai dari bakteriuria asimtomatik hingga infeksi ginjal yang berat (Bonkat *et al.*, 2023). ISK terjadi ketika mikroorganisme patogen, terutama *E.coli* berhasil menginvasi jaringan uroepitel dan berkembang biak hingga menimbulkan manifestasi infeksi baik pada saluran kemih bagian bawah seperti sistitis maupun pada ginjal seperti pielonefritis (McLellan *et al.*, 2017).

2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi ISK diperlukan untuk membedakan variasi manifestasi klinis, menentukan tingkat keparahan, serta menetapkan pendekatan diagnostik dan terapeutik yang tepat. ISK secara umum dibagi menjadi beberapa kategori berdasarkan lokasi anatomi, serta gejala klinis. Berdasarkan lokasi anatomi, ISK dibedakan menjadi ISK bagian bawah terdiri dari urethritis (infeksi pada uretra), sistitis (infeksi pada kandung kemih). Jenis ISK yang paling sering ditemui pada ISK bagian bawah yaitu sistitis. ISK bagian atas meliputi pielonefritis yaitu infeksi yang melibatkan ginjal (Seputra *et al.*, 2021).

Klasifikasi ISK tidak hanya dibedakan berdasarkan lokasi anatomi, tetapi juga berdasarkan gejala klinis merupakan pendekatan yang dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu *localized UTI* dan *systemic UTI*, berdasarkan ada atau tidaknya manifestasi sistemik. *Localized UTI* mencakup infeksi yang terbatas pada saluran kemih bawah, seperti sistitis yang ditandai oleh gejala seperti disuria, urgensi, peningkatan frekuensi berkemih, inkontinensia, dan rasa tekanan pada abdomen bawah tanpa adanya tanda sistemik. Sebaliknya, *systemic UTI* ditandai dengan munculnya gejala sistemik seperti demam, menggigil, hipotensi, takikardia, serta delirium yang menunjukkan bahwa infeksi telah menyebar melampaui kandung kemih dan berpotensi melibatkan ginjal ataupun menyebabkan bakteremia (Bausch *et al.*, 2025).

2.1.3 Etiologi

ISK dapat disebabkan oleh berbagai macam mikroorganisme merupakan, paling sering disebabkan oleh bakteri yang berasal dari flora normal usus dan hidup secara komensal di saluran kemih. Selain bakteri, infeksi jamur atau virus dapat terjadi, meskipun lebih jarang. Berdasarkan biakan urine bakteri yang sering menginfeksi yaitu *Escherichia coli*, meskipun bakteri lain seperti *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, dan *Staphylococcus aureus* juga dapat menjadi penyebab. (Annisah *et al.*, 2024).

2.1.4 Patogenesis

Proses terjadinya ISK sangat dipengaruhi oleh keberadaan berbagai faktor virulensi yang dimiliki *E. coli*, yang memungkinkan bakteri tersebut melakukan adhesi, kolonisasi, serta penetrasi ke jaringan saluran kemih. Penelitian dalam jurnal tersebut menunjukkan bahwa isolat *E. coli* penyebab ISK membawa sejumlah gen virulensi, antara lain *papGII*, *papGIII*, *cnf1*, *aer*, *usp*, dan *iha*, yang masing-masing memiliki kontribusi spesifik dalam meningkatkan kemampuan bakteri menimbulkan infeksi. Gen *papGII* dan *papGIII* berperan dalam pembentukan P-fimbriae yang memungkinkan bakteri beradhesi kuat pada sel epitel uroepitelial, sehingga mendukung terjadinya kolonisasi yang berkelanjutan. Gen *cnf1*, yang mengkode *cytotoxic necrotizing factor-1*, berfungsi merusak dan menginduksi perubahan struktur sel epitel, yang selanjutnya mempermudah invasi bakteri ke jaringan yang lebih dalam. Selain itu, gen *aer* dan *iha* berperan dalam memperoleh zat

besi dari lingkungan urine yang relatif miskin nutrisi, sehingga mendukung kelangsungan hidup dan pertumbuhan bakteri selama infeksi. Gen *usp* juga dilaporkan berasosiasi dengan tingkat keparahan infeksi, terutama pada keadaan yang melibatkan saluran kemih bagian atas seperti pielonefritis. Secara keseluruhan, keberagaman faktor virulensi ini memungkinkan *E. coli* mengatasi mekanisme pertahanan host, bertahan di dalam saluran kemih, serta menimbulkan infeksi yang bersifat persisten maupun rekuren (Lin *et al.*, 2022).

2.1.5 Patofisiologi

Awal terjadinya ISK adalah bakteri berkolonisasi di perineum pada anak perempuan atau di preputium pada anak laki-laki. Kemudian bakteri masuk ke dalam saluran kemih mulai dari uretra secara asending. Setelah sampai di kandung kemih, bakteri bermultiplikasi dalam urine dan melewati mekanisme pertahanan antibakteri dari kandung kemih dan urine. Pada keadaan anatomi, normal pengosongan kandung kemih terjadi reguler, drainase urine baik dan pada saat setiap miksi, urine dan bakteri dieliminasi secara efektif. Maka setiap keadaan yang mengganggu mekanisme pertahanan normal tersebut dapat menyebabkan risiko terjadinya infeksi (Nursifa *et al.*, 2025).

Kemampuan bakteri untuk menyebabkan ISK bergantung dari adanya suatu filamen khusus berupa pili atau fimbriae yang terdapat pada kapsul bakteri. Terdapat 2 tipe fimbriae yaitu tipe I dan tipe II. Fimbriae tipe I lebih banyak terdapat pada bakteri penyebab ISK bawah. Sedangkan bakteri dengan fimbriae tipe II banyak ditemukan pada kasus ISK atas,

bakteriuria asimtomatis, dan pada feses orang sehat. Fimbriae tipe II disebut juga P fimbriae terbentuk dari beberapa gen yang memiliki adhesin spesifik Gal-Binding papG adhesin. Adhesin ini mampu berikatan dengan glycophingolipids yang merupakan reseptor spesifik pada sel epitel yang melapisi saluran kemih (Nursifa *et al.*, 2025).

Pada epitel saluran kemih terdapat Toll-Like Receptors (TLR), suatu reseptor yang mampu mengenali bakteri patogen. Pada kondisi normal, P fimbriae dari bakteri patogen akan berkaitan dengan TLR, dan menimbulkan suatu respon inflamasi. Proses inflamasi ini yang kemudian akan mengeliminasi bakteri pathogen. Namun akibat dari proses ini menimbulkan skar pada ginjal, yang akan memeberikan dampak lanjutan. Pada mekanisme hematogen, parenkim ginjal dapat ditembus pada pasien dengan *Staphylococcus aureus*, bakteremia atau *Candida fungemia* yang berasal dari infeksi oral pada pasien dengan imunosupresi. Pada keadaan terentu infeksi bakteri yang berdekatan dengan organ perkemihan dapat menembus saluran kemih melalui sistem limfatik. Hal ini terjadi pada kondisi yang berhubungan dengan limfatik rute pada abses retroperitoneal dan infeksi usus berat (Nursifa *et al.*, 2025).

2.1.6 Faktor Resiko

Infeksi saluran kemih tidak terjadi secara tiba-tiba, melainkan dipengaruhi oleh sejumlah faktor yang meningkatkan kerentanan terhadap kolonisasi dan invasi bakteri. Infeksi saluran kemih dapat terjadi di berbagai bagian saluran genitourinari. Faktor risiko yang signifikan meliputi jenis kelamin, usia, kebiasaan menjaga kebersihan area genital,

kebiasaan menahan kencing, kebiasaan minum air putih, serta adanya penyakit batu saluran kemih, yang semuanya memiliki hubungan bermakna dengan kejadian ISK (Sinaga & Situmeang, 2025)

A. Jenis kelamin merupakan salah satu faktor risiko yang berpengaruh terhadap terjadinya ISK. Perempuan lebih rentan terhadap ISK dibandingkan laki-laki karena perbedaan struktur anatomi. Uretra perempuan lebih pendek, dengan panjang sekitar 3,8 cm, sementara pada laki-laki panjangnya sekitar 20 cm. Hal ini memungkinkan patogen penyebab ISK lebih mudah dan cepat mencapai saluran kemih pada perempuan. Selain itu, letak saluran kemih perempuan yang lebih dekat dengan rektum memudahkan mikroorganisme masuk ke dalam saluran kemih dan kandung kemih. Sebaliknya, uretra yang lebih panjang pada laki-laki memungkinkan patogen dikeluarkan melalui urine sebelum mencapai kandung kemih (Sinaga & Situmeang, 2025).

B. Faktor usia juga berperan penting dalam kejadian ISK. Rata-rata usia penderita ISK adalah di atas 65 tahun. Proses degenerasi yang terjadi pada usia lanjut mengakibatkan penurunan kapasitas kandung kemih dan peningkatan kontraksi kandung kemih, yang dapat meningkatkan urgensi dan frekuensi buang air kecil, serta berpotensi meningkatkan risiko terjadinya infeksi (Sinaga & Situmeang, 2025).

C. Risiko terjadinya infeksi saluran kemih juga dipengaruhi oleh kebiasaan sehari-hari. Kebiasaan menahan buang air kecil dapat mengganggu fungsi pertahanan tubuh dalam melawan infeksi, karena menghambat mekanisme pengeluaran urine yang berfungsi

membuang mikroorganisme secara alami. Ini juga dapat menyebabkan stasis urine dan meningkatkan risiko infeksi saluran kemih. Selain itu, tidak membersihkan area genital setelah buang air kecil dapat meningkatkan risiko ISK, karena sisa urine yang tertinggal bisa menjadi tempat berkembang biak bagi bakteri (Sinaga & Situmeang, 2025)

D. Faktor lain yang berkaitan dengan kejadian infeksi saluran kemih adalah batu saluran kemih. Pada pasien dengan batu saluran kemih multipel, sering ditemukan komplikasi berupa ISK. Batu yang banyak berpotensi menyebabkan obstruksi atau sumbatan, yang dapat mengakibatkan retensi urine. Kondisi ini meningkatkan kemungkinan terjadinya infeksi saluran kemih secara signifikan (Sinaga & Situmeang, 2025).

2.1.7 Gejala Klinis

ISK menimbulkan berbagai manifestasi klinis yang umumnya berkaitan dengan proses inflamasi pada uretra, kandung kemih, hingga ginjal. Secara klinis, pasien ISK sering mengalami frekuensi dan urgensi berkemih, yaitu keinginan berkemih yang muncul secara mendadak dan berulang akibat iritasi mukosa saluran kemih. Gejala lain yang sangat umum adalah disuria, berupa rasa perih atau nyeri saat buang air kecil, muncul pula nyeri suprapubik akibat inflamasi pada kandung kemih. Pada kelompok usia lanjut, gejala dapat disertai pengosongan kandung kemih yang tidak optimal, termasuk aliran urine yang menurun (<10 mL/s) serta adanya sisa urine >100 mL, yang menyebabkan sensasi tidak tuntas saat

berkemih dan meningkatkan kolonisasi bakteri. Infeksi yang lebih berat, terutama ketika bakteri naik ke ginjal dapat menimbulkan demam dan nyeri pinggang sebagai indikasi pielonefritis (Nurjahan, Nur Rahayuningsih, 2024).

2.1.8 Diagnostik

Diagnostik ISK merupakan proses yang dilakukan untuk memastikan adanya infeksi oleh mikroorganisme patogen pada saluran kemih, baik di saluran atas maupun bawah. Penegakan diagnosis dimulai melalui identifikasi gejala klinis seperti disuria, peningkatan frekuensi berkemih, urgensi, nyeri suprapubik, hematuria, serta urine yang berbau menyengat. Pada kasus yang lebih berat, seperti pielonefritis, dapat muncul demam tinggi, menggigil, dan nyeri di daerah kostovertebra. Gejala klinis tetap menjadi komponen utama dalam menilai kemungkinan ISK, terutama pada pasien perempuan usia reproduktif yang menunjukkan gejala khas (Bonkat *et al.*, 2023).

A. Pemeriksaan Urinalisis

sebagai metode awal yang cepat dan tidak invasif. Urinalisis dapat menunjukkan beberapa indikator infeksi, seperti leukosituria, nitrit positif yang mengindikasikan keberadaan bakteri penghasil nitrat reduktase, serta esterase leukosit yang menandakan respons inflamasi. Temuan tersebut membantu memperkirakan adanya infeksi sebelum pemeriksaan lanjutan dilakukan. menjelaskan bahwa kombinasi pemeriksaan nitrit dan leukosit pada urine dipandang

memiliki nilai prediktif positif yang cukup kuat untuk mendukung diagnosis ISK dasar (Seputra *et al.*, 2021).

B. Kultur urine

Metode gold standard dalam diagnosis ISK karena mampu memastikan keberadaan patogen melalui isolasi dan identifikasi bakteri penyebab infeksi. Kultur urine umumnya dinyatakan positif apabila ditemukan $\geq 10^5$ CFU/mL, meskipun nilai lebih rendah dapat dipertimbangkan pada pasien dengan gejala kuat atau pada kasus ISK berulang. Selain mengonfirmasi diagnosis, pemeriksaan kultur juga memberikan informasi sensitivitas antibiotik sehingga dapat digunakan untuk menentukan terapi yang tepat. Kultur urine sangat dianjurkan pada kasus ISK komplikata, infeksi berulang, pasien hamil, dan pasien dengan komorbid tertentu (Bonkat *et al.*, 2023).

C. Molekuler

Pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) telah digunakan sebagai pendekatan diagnostik dengan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibanding metode kultur konvensional. PCR mampu mendeteksi DNA bakteri meskipun jumlahnya rendah atau ketika kultur tidak mampu menumbuhkan patogen, misalnya pada pasien yang telah menerima antibiotik sebelumnya (Bonkat *et al.*, 2023).

2.2 *Escherichia coli*

2.2.1 Definisi

E. coli adalah bakteri patogen pada usus hewan dan manusia, bakteri ini merupakan jenis bakteri Gram negatif yang ditemukan oleh

Theodor Escherich. Genus *Escherichia* mencakup 5 spesies: *Escherichia coli*, *Escherichia fergusonii*, *Escherichia hermannii*, *Escherichia vulneris* dan *Escherichia blattae*. Di antara spesies tersebut, *Escherichia coli* adalah yang paling umum dan banyak dan merupakan spesies penting yang menyebabkan infeksi pada manusia. *E. coli* bahkan lebih jauh lagi dibagi menjadi genotipe dan serotipe berdasarkan O, H dan antigen K. *E. coli* telah dikenal sebagai organisme komensal yang tidak berbahaya dan juga organisme komensal Patogen multipoten. *E. coli* menyebabkan berbagai penyebab penyakit pada manusia. Beberapa penyakit yang di sebabkannya adalah infeksi saluran kemih (Umarudin *et al.*, 2023).

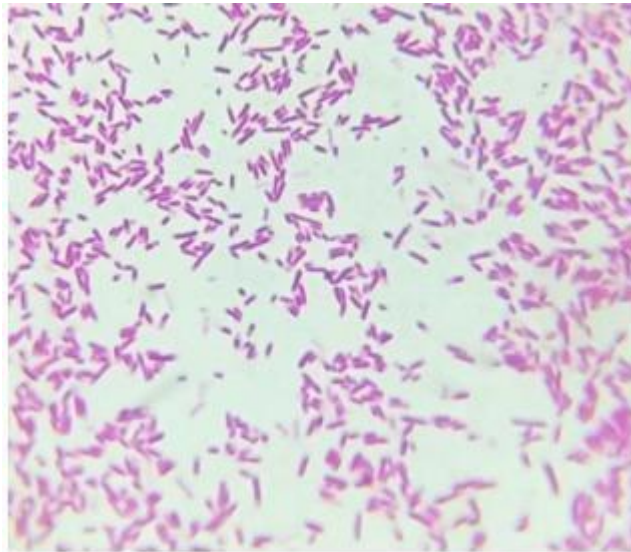
2.2.2 Klasifikasi

Menurut (Umarudin *et al.*, 2023) Klasifikasi bakteri *E. coli* sebagai berikut:

Kingdom	: Prokaryotae
Divisi	: Gracilicutes
Kelas	: Scotobacteria
Ordo	: Enterobacteriales
Famili	: Entrobacteriaceace
Genus	: <i>Escherichia</i>
Spesies	: <i>Escherichia coli</i>

2.2.3 Morfologi

Bakteri *E. coli* bersifat Gram negatif berbentuk batang, berukuran sekitar $0,4-0,7 \mu\text{m} \times 1,4 \mu\text{m}$, bersifat fakultatif anaerob, tidak berspora, nonmotil atau motil berflagel (Gambar 2.1), dan beberapa strain mempunyai kapsul (Octifani *et al.*, 2024).



Gambar 2.1 *E. coli* dalam pewarnaan Gram (Sari, 2022)

2.2.4 Epidemiologi

E. coli merupakan penyebab utama ISK baik pada pasien rawat jalan maupun pasien rawat inap. Bakteri ini menjadi mikroorganisme yang paling sering ditemukan pada kasus infeksi saluran kemih karena memiliki kemampuan berkolonisasi dan berkembang di saluran urine. Bakteri ini berasal dari flora normal saluran pencernaan, namun dapat berpindah ke area periuretra dan masuk ke saluran kemih sehingga menyebabkan infeksi (Umarudin *et al.*, 2023).

Kejadian ISK akibat *E. coli* lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki. Hal tersebut berkaitan dengan struktur anatomi uretra perempuan yang lebih pendek sehingga memudahkan bakteri mencapai kandung kemih. Selain faktor anatomi, kebersihan personal dan sanitasi juga berperan dalam meningkatkan risiko terjadinya infeksi saluran kemih. Beberapa faktor risiko lain yang diketahui berhubungan dengan kejadian ISK meliputi penggunaan kateter urine, riwayat infeksi saluran kemih berulang, kehamilan, diabetes melitus, serta

kondisi sistem imun yang menurun. Kelompok seperti ibu hamil, lansia, dan individu dengan gangguan sistem imun diketahui lebih rentan mengalami infeksi bakteri (Eissa, 2024).

Penularan bakteri dapat terjadi melalui kontaminasi flora usus ke area periuretra yang kemudian berkembang menuju saluran kemih. Selain itu, faktor higiene yang kurang baik dan paparan sumber yang terkontaminasi juga dapat meningkatkan risiko penyebaran bakteri penyebab ISK. Tingginya angka kejadian ISK akibat *E. coli* disertai meningkatnya resistensi antibiotik menjadi tantangan dalam penatalaksanaan infeksi saluran kemih. Resistensi terhadap beberapa antibiotik yang umum digunakan dapat memengaruhi keberhasilan terapi serta meningkatkan risiko kekambuhan infeksi sehingga diperlukan penggunaan antibiotik yang rasional dan berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium (Eissa, 2024).

2.2.5 Patogenesis

E. coli menjadi patogen jika berada didalam tubuh dalam jumlah yang lebih banyak dari biasanya. *E. coli* dapat menyerang tubuh inangnya, beradaptasi dan bertahan hidup, kemudian menyerang sistem kekebalan tubuh dan akhirnya menimbulkan gejala penyakit. Dua kelompok utama *E. coli* adalah patogen saluran pencernaan dan patogen luar saluran pencernaan. Klasifikasi ini terutama didasarkan pada ada atau tidak wilayah DNA yang biasanya terkait dengan penyakit tertentu. *E. coli* dapat memperoleh gen yang lebih virulensi dari mikroorganisme lain melalui mekanisme seperti transfer gen (transformasi), transfer plasmid

(konjugasi), atau transfer gen yang dimediasi bakteriofage (transduksi). Mekanisme patogenik dan virulensi *E. Coli* patogen menyebabkan berbagai penyakit.

E. coli patogen pertama kali diidentifikasi sebagai agen penyebab diare pada tahun 1935. *E. coli* patogen penyebab diare atau disebut juga *diarrheagenic E. coli* (DEC) terdiri dari enam jenis, yaitu enterotoxigenic *E. coli* (ETEC), *enterohemorrhagic E. coli* (EHEC), *enteropathogenic E. coli* (EPEC), *enteroinvasive E. coli* (EIEC), *enteroaggregative E. coli* (EAEC), dan *diffusely adherent E. coli* (DAEC). Empat jenis *E. coli* yaitu ETEC, EPEC, EHEC, dan EIEC merupakan bakteri yang diketahui menyebabkan keracunan makanan (Octifani *et al.*, 2024).

A. *Enteropathogenic E. coli* (EPEC) menyebabkan diare pada bayi dan anak-anak, khususnya di negara berkembang melalui mekanisme yang belum dipahami dengan jelas. Diare yang disebabkan oleh EPEC paling sering ditularkan melalui konsumsi makanan namun dapat juga ditularkan dari orang ke orang (Octifani *et al.*, 2024).

B. *Enterotoxigenic E. coli* (ETEC) menyebabkan *secretory Diarrhea* mirip kolera. Strain ini mengeluarkan racun LT dan ST. Faktor permukaan perlekatan sel kuman pada mukosa usus penting untuk berkembangnya diare, karena sel kuman harus terlebih dahulu menempel pada sel epitel mukosa usus sebelum kuman melepaskan racun (Octifani *et al.*, 2024).

C. *Enteroinvasive E. coli* (EIEC) menyebabkan penyakit diare seperti disentri yang disebabkan oleh *shigella*. EIEC ditularkan melalui

konsumsi daging yang kurang matang atau sayuran yang terkontaminasi. Diare yang disebabkan oleh strain ini adalah ditandai dengan adanya darah, lendir dan pus pada tinja (Octifani *et al.*, 2024).

D. *Enterohemorrhagic E. coli* (EHEC) merupakan kelompok bakteri penyebab diare atau kolitis berdarah pada manusia. Strain *E. coli* ini menghasilkan zat yang bersifat sitotoksik terhadap *shigella dysenteriae*. Toksik ini merusak sel endotel pembuluh darah, sehingga menyebabkan perdarahan, kemudian menyerang bakteri usus yang menyebabkan kolitis hemoragik yang dapat berujung pada sindrom hemolitik uremik (*Hemolytic Uremic Syndrom/HUS*). Sindrom HUS merupakan penyebab gagal ginjal akut pada anak-anak dan kematian pada orang dewasa (Octifani *et al.*, 2024).

2.2.6 Gen *yaiO* Pada *Escherichia coli*

Beberapa gen telah digunakan sebagai target molekuler untuk identifikasi *Escherichia coli* menggunakan *Polymerase Chain Reaction* (PCR), di antaranya gen *uidA*, *uspA*, *phoA*, dan *yaiO*. Pemilihan target gen dengan spesifisitas tinggi merupakan faktor penting dalam meningkatkan akurasi identifikasi bakteri. Gen *yaiO* merupakan salah satu gen spesifik pada *E. coli* yang mengkode protein membran luar (*outer membrane protein*). Gen ini memiliki daerah sekuens yang konservatif sehingga dapat digunakan sebagai target primer pada metode PCR untuk mengidentifikasi *E. coli* secara spesifik. Penelitian terdahulu mengembangkan primer yang menargetkan gen *yaiO* dan menunjukkan bahwa gen tersebut memiliki kemampuan deteksi yang baik serta

spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan beberapa target gen lain dalam membedakan *E. coli* dari bakteri anggota famili Enterobacteriaceae (Molina *et al.*, 2015).

Penggunaan gen *yaiO* sebagai target identifikasi spesifik merupakan faktor penting dalam meningkatkan akurasi pemeriksaan PCR. Oleh karena itu, gen *yaiO* dapat dimanfaatkan sebagai penanda molekuler untuk mendeteksi keberadaan *Escherichia coli* secara cepat, sensitif, dan spesifik pada berbagai spesimen klinis, termasuk urine (Antara *et al.*, 2024).

2.3 Urine Sewaktu

2.3.1 Pengertian

Urine sewaktu atau *spot urine* adalah sampel urine yang dikumpulkan pada satu kali waktu saat berkemih tanpa perlu menampung urine selama 24 jam. Sampel ini sering digunakan pada pemeriksaan klinis karena mudah diperoleh, tidak membutuhkan kepatuhan pasien dalam pengumpulan urine jangka panjang, dan dapat memberikan estimasi akurat terhadap ekskresi berbagai komponen urine, termasuk protein dan kreatinin (Andrew & Coresh, 2024)

2.3.2 Karakteristik

Urine sewaktu (*spot urine*) memiliki karakteristik yang sangat dipengaruhi oleh kondisi fisiologis dan aktivitas pasien pada saat pengambilan. Volume urine sewaktu cenderung bervariasi bergantung pada hidrasi, asupan cairan, frekuensi berkemih, dan aktivitas fisik,

namun tetap dapat memberikan gambaran konsentrasi zat terlarut yang stabil ketika dianalisis menggunakan rasio tertentu, seperti protein-kreatinin atau albumin-kreatinin. Meskipun volume urine sewaktu tidak terstandarisasi, konsentrasi kreatinin dalam urine relatif konstan sehingga rasio biomarker terhadap kreatinin dapat mengoreksi fluktuasi akibat variasi volume. karakteristik utama urine sewaktu adalah kemudahan pengambilan, variabilitas volume, namun stabil untuk analisis diagnostik ketika menggunakan perhitungan berbasis rasio, dan relevan untuk deteksi molekuler termasuk PCR (Andrew & Coresh, 2024).

2.3.3 Keunggulan dan Keterbatasan

Dalam konteks pemeriksaan klinis dan analisis molekuler, pemilihan jenis sampel urine tidak terlepas dari keunggulan dan keterbatasannya. Urine sewaktu memiliki karakteristik tertentu yang memberikan manfaat, namun juga menghadirkan beberapa kendala.

A. Keunggulan

Urine sewaktu memiliki sejumlah kelebihan yang menjadikannya sampel yang praktis untuk pemeriksaan klinis maupun analisis molekuler, tidak membutuhkan pengumpulan 24 jam, mengurangi kesalahan pasien dalam pengumpulan urine, dapat dikoreksi dengan kreatinin sehingga relatif stabil (Andrew & Coresh, 2024)

B. Keterbatasan

Urine sewaktu memiliki keterbatasan berupa variabilitas konsentrasi dipengaruhi hidrasi, tidak cocok untuk analisis ekskresi

total, tidak akurat bila kreatinin urine abnormal (Andrew & Coresh, 2024)

2.4 Deoxyribonucleic Acid (DNA)

2.4.1 Definisi

Deoxyribonucleic Acid (DNA) merupakan molekul asam nukleat yang berfungsi sebagai penyimpan utama informasi genetik dalam sel makhluk hidup. Istilah DNA berasal dari kata *dexyribo* yang menunjukkan jenis gula pentose yang menyusun rangkanya, *nucleic* yang menggambarkan lokasinya di dalam inti sel, serta *acid* yang menegaskan sifat kimianya sebagai asam. DNA tersusun atas unit dasar yang disebut nukleotida, masing-masing terdiri dari gula deoksiribosa, gugus fosfat, dan nitrogen yang bersama-sama membentuk nukleotida sebagai unit dasar penyusun (Mushlih, 2019).

2.4.2 Fungsi

DNA memiliki fungsi utama sebagai penyimpan, pembawa, dan pengendali informasi genetik yang diperlukan untuk menjalankan seluruh aktivitas seluler. DNA merupakan materi genetik yang tersusun dari basa nitrogen, pentosa, dan gugus fosfat, yang memungkinkan molekul ini menyimpan informasi yang stabil dan dapat diturunkan. DNA berfungsi mengatur sintesis protein, karena urutan nukleotida di dalamnya menentukan jenis dan susunan asam amino yang akan disusun selama proses translasi. DNA berperan penting dalam pewarisan sifat, di mana informasi genetik pada sel induk disalin dan diturunkan ke sel anak

melalui proses replikasi. Fungsi lainnya adalah mengendalikan pertumbuhan, pembelahan, diferensiasi sel, dan menjaga stabilitas genom melalui mekanisme perbaikan DNA ketika terjadi kerusakan. DNA tidak hanya bertindak sebagai cetak biru kehidupan, tetapi juga sebagai pengatur utama jalannya proses biologis sel (Mushlih, 2019).

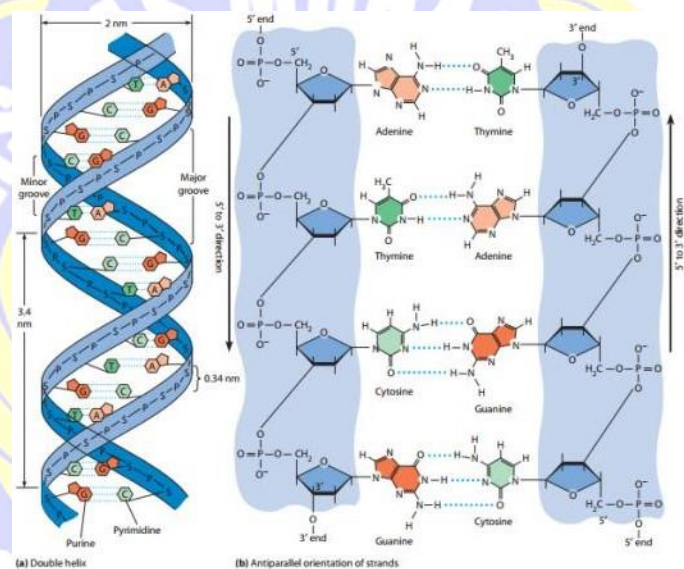
2.4.3 Struktur

Struktur DNA pada dasarnya bentuk DNA adalah polimere yang tersusun atas monomer monomer yang disebut dengan nukleotida. Nukleotida penyusun DNA terdiri dari tiga komponen, Gula Pentosa, Fosfor, dan Basa Nitrogen. Basa Nitrogen terdiri dari Purin dan Pirimidin, Purin terdiri dari Adenin (A) dan Timin (T), Pirimidin terdiri dari Cytosin (C) dan Guanine (G). Nukleotida nukleotida tadi akan tersusun secara rapi dengan bantuan ikatan fosfodiester. Suatu ikatan yang menghubungkan antara dua gugus phosphate (Mushlih, 2019).

Basa Adenin akan selalu Berikatan dengan Timin dengan dua ikatan Hidrogen, sedangkan Basa Guanin akan selalu berikatan dengan Cytosin dengan tiga ikatan hydrogen. Meskipun ikatan hydrogen dikenal sangatlah tidak stabil (rentan terhadap perubahan suhu), ikatan hydrogen merupakan ikatan yang paling fleksibel ketika DNA akan didenaturasi (dipisahkan pada setiap rantainya) guna keperluan transkripsi ataupun replikasi (Mushlih, 2019).

Gugus pentose menjadi tulang punggung bagi nukleotida. Arah DNA selalu di tunjukkan dari gugus 5 ke gugus 3. Hal ini mengacu berdasarkan ikatan Hidroksil yang di mulai dari gugus 5 dan dilanjutkan

ke nukleotida selanjutnya pada gugus ke 3 melalui ikatan phosphodiester. Bentuk DNA mirip dengan Protein yang nantinya akan membentuk untaian tiga dimensi yang akan distabilkan oleh beberapa ikatan non kovalent. Bentuk untaian yang dihasilkan secara tiga dimensi pada DNA dan RNA relative berbeda. Hal ini berkaitan dengan dasar fungsi pada kedua materi genetic tersebut. DNA yang beruntai akan membentuk dua lekukan yaitu lekukan mayor (minor groove) dan lekukan minor (mayor groove). Kedua lekukan tersebut memiliki panjang sekitar 3.4 nm (Gambar 2.2) (Mushlih, 2019).



Gambar 2.2 A) struktur DNA Double Helix, B) struktur antiparael pada DNA (Mushlih, 2019)

2.4.4 Replikasi DNA

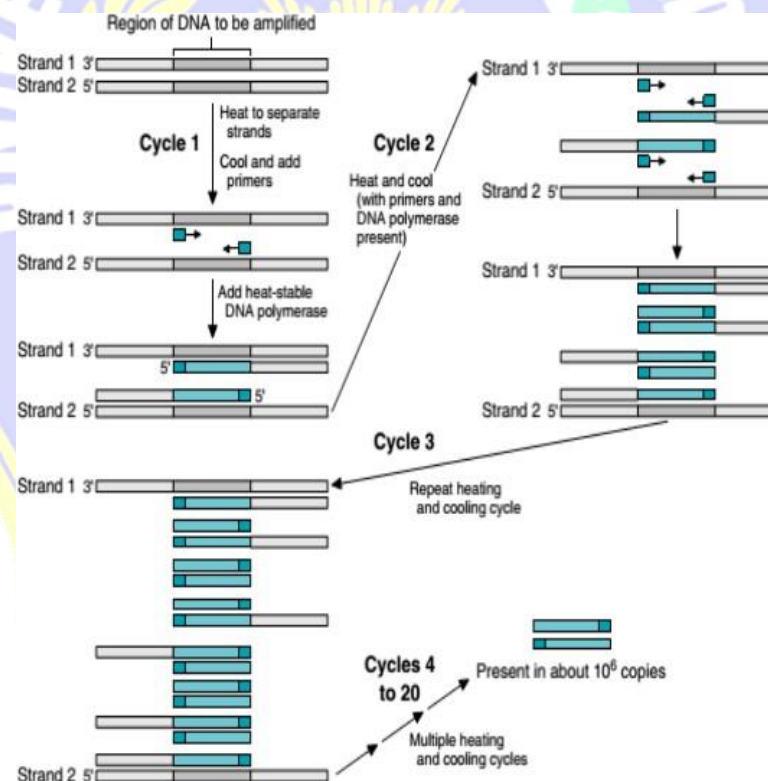
Replikasi DNA proses penggandaan materi genetik yang berlangsung pada fase S dalam siklus sel. Pada tahap ini, untaian ganda DNA terlebih dahulu dipisahkan oleh enzim helikase yang memotong ikatan pada untaian ganda tersebut sehingga menghasilkan dua cetakan

yang akan digunakan untuk membentuk untaian DNA baru. Proses sintesis berlangsung dengan arah 5' menuju 3', sehingga menghasilkan dua pola sintesis yang berbeda, yaitu leading strand, yang disintesis secara kontinu, dan lagging strand, yang disintesis secara tidak kontinu. Pada lagging strand, pembentukan fragmen pendek yang disebut fragmen Okazaki disintesis oleh DNA polimerase α , sedangkan DNA polimerase δ berperan dalam penambahan nukleotida untuk memanjangkan untaian DNA. Selama proses ini, pembentukan primer RNA oleh primase menjadi langkah penting sebagai titik awal bagi enzim polimerase dalam melakukan sintesis. Setelah replikasi selesai, buku juga menegaskan bahwa sel melakukan mekanisme DNA repair untuk memperbaiki kesalahan yang mungkin terjadi, sehingga akurasi dan stabilitas materi genetik dapat dipertahankan sebelum sel memasuki tahapan pembelahan berikutnya (Mushlih, 2019).

2.5 Polymerase Chain Reaction (PCR)

Perkembangan mulai ditandai dengan beberapa metode yang sebelumnya tidak ada. Pemeriksaan yang memanfaatkan DNA sebagai rujukan untuk meneliti gen atau urutan DNA harus diperoleh bahan dalam jumlah yang memadai. Isolasi DNA dari sumber asli sering sulit dilakukan, individu tidak dapat menyediakan cukup jaringan untuk menghasilkan DNA yang diperlukan untuk pemeriksaan klinis. Oleh karena itu, jumlah DNA yang ada harus diperbanyak (amplifikasi). *Polymerase Chain Reaction (PCR)* adalah suatu metode in vitro yang dapat digunakan untuk pembuatan cepat DNA dalam jumlah yang sangat besar. Metode ini sangat cocok untuk memperbanyak DNA

untuk prosedur pemeriksaan klinis atau forensik karena hanya diperlukan sampel DNA yang sangat sedikit sebagai bahan awal. Tahap awal PCR diawali dengan isolasi DNA yang mengandung segmen target untuk diamplifikasi. Selanjutnya, ke dalam campuran reaksi ditambahkan primer, deoksiribonukleosida trifosfat (dNTP), dan enzim DNA polimerase tahan panas. Primer berupa dua oligonukleotida sintetik yang bersifat komplementer terhadap sekuens target sehingga berfungsi sebagai titik awal sintesis DNA baru oleh DNA polimerase. Selama proses PCR, DNA mengalami siklus denaturasi, penempelan primer (*annealing*), dan pemanjangan rantai DNA (*extension*) yang diulang berkali-kali hingga menghasilkan jutaan salinan DNA target. Dalam 20 siklus amplifikasi, DNA target dapat diperbanyak lebih dari satu juta kali (Wahyuni, 2016).



Gambar 2.3 Polimerase Chain Reaction (PCR). Strand 1 dan strand 2 merupakan untai asli (Wahyuni, 2016)