

Detection *fimH* Gene in The Urine of UTI Patients at The Puskesmas Banyuwangi, as a Marker for The Presence of *Escherichia coli*

Debora Sawitri¹, Vector Stephen Dewangga^{1*}, & Muhammad Taufiq Qurrohman¹

¹Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional, Medical Laboratory Technology Department, Sukoharjo, Indonesia;

Article History

Received : April 28th, 2024

Revised : May 01th, 2024

Accepted : June 01th, 2024

*Corresponding Author:

Vector Stephen Dewangga,
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan
Nasional, Medical Laboratory
Department, Sukoharjo,
Indonesia; Email:

vector.stephen@stikesnas.ac.id

Abstract: Urinary Tract Infection (UTI) is a bacterial infection characterized by a urine culture showing bacteriuria with bacterial counts exceeding 100,000 per milliliter of urine. Polymerase Chain Reaction (PCR) is a method that utilizes in-vitro enzymatic reactions to amplify specific DNA targets. This process synthesizes new DNA strands complementary to the target sequences using enzymes and oligonucleotide primers within a thermocycler. The *fimH* gene is among the most important of the UPEC strains and is associated with severe urinary tract infections. The aim of this study was to identify the presence of the *fimH* gene in urine samples from UTI patients at the Puskesmas Banyuwangi in Surakarta using Polymerase Chain Reaction (PCR). The research employed the Quota Sampling Technique, collecting a total of five urine samples from individuals diagnosed with urinary tract infections. The results of the control isolates using pure *Escherichia coli* isolates showed that the *fimH* gene PCR amplified control with annealing temperature of 52°C. The analysis of clinical isolates of *Escherichia coli* from the urine of urinary tract infection patients revealed that the *fimH* gene was PCR amplified in all five samples.

Keywords: *Escherichia coli*, *fimH*, PCR, UTI.

Pendahuluan

Saluran kemih termasuk tempat paling umum dari infeksi *Escherichia coli*, dan lebih dari 90% Infeksi Saluran Kemih tanpa komplikasi disebabkan infeksi oleh *Escherichia coli*. Strain uropatogen dari *Escherichia coli* memiliki faktor pengikat yang disebut fimbria P atau pili, yang memediasi adhesi *Escherichia coli* ke sel uroepitel. Hal ini menyebabkan pasien yang membawa *Escherichia coli* dengan P fimbriae resiko lebih besar terinfeksi infeksi saluran kemih (ISK) (Madappa, 2018). Selain itu, *Escherichia coli* bersifat motil dan flagela peritrikus dan fimbria (Prasiddhanti *et al.*, 2015). *Escherichia coli* umumnya hidup pada suhu optimum 37 °C dengan pH 7 (Arivo dan Annissatussholeha, 2017).

ISK salah satu penyakit infeksi dimana jumlah bakteriuria berkembang biak dengan jumlah kuman biakan urine >100.000 /ml urine

(Gilang dkk., 2014). ISK disebabkan berbagai macam bakteri diantaranya *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Providencia*, *Citrobacter*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterococcus faecali*, dan *Staphylococcus saprophyticus*. *Escherichia coli* menyebabkan sekitar 90% dari semua kasus infeksi saluran kemih secara umum (Sari dan Muhartono, 2018).

Infeksi saluran kemih umumnya dibagi menjadi dua jenis, yaitu infeksi saluran kemih bagian bawah dan infeksi saluran kemih bagian atas. Infeksi saluran kemih bagian bawah merupakan kasus yang paling umum terjadi, karena bakteri biasanya masuk melalui uretra. Sementara itu, infeksi saluran kemih bagian atas dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal (*pielonefritis*), pembekakan nefron, dan *abses renal* (Widianingsih dan Jesus, 2018). ISK cenderung muncul terutama saat sistem kekebalan tubuh menurun. Dua faktor kunci yang dapat mencegah ISK adalah keutuhan jaringan atau mukosa serta aliran darah yang adekuat.

Trauma atau kerusakan pada lapisan mukosa yang melapisi saluran kemih dapat memungkinkan bakteri menyerang jaringan tersebut dan menyebabkan infeksi. Suplai darah ke jaringan dalam kandung kemih dapat terhambat jika tekanan pada dinding kandung kemih sangat tinggi, misalnya karena kandung kemih terlalu terdistensi akibat obstruksi yang disebabkan oleh pembesaran prostat atau keberadaan tumor ganas (Baradero, 2009).

Faktor lain yang dapat menyebabkan infeksi saluran kemih termasuk kebersihan pribadi, kontrasepsi, aktivitas seksual, faktor genetik, hormonal, dan diabetes (Herlina, 2015). Gejala infeksi saluran kemih sering kali meliputi nyeri pada daerah suprapubik, seringkali disertai dengan demam, muntah, dan nyeri punggung (Widianingsih dan Jesus, 2018). Salah satu metode yang dapat digunakan untuk menganalisis dan mendeteksi bakteri patogen adalah dengan menggunakan teknik PCR (Aris *et al.*, 2013). *Polymerase Chain Reaction* (PCR) merupakan suatu proses yang berdasarkan pada reaksi enzimatik in-vitro untuk mengamplifikasi DNA pada target tertentu dengan cara mensintesis molekul DNA baru yang berkomplemen dengan molekul DNA target menggunakan enzim dan oligonukleotida sebagai primer dalam sebuah *thermocycler* (Joshi *et al.*, 2010). Diagnostik berbasis PCR telah dikembangkan secara efektif untuk berbagai macam mikroba. Karena sensitivitas, spesifisitas, dan kecepatan amplifikasinya yang baik. PCR telah digunakan oleh para ahli penyakit menular untuk mengidentifikasi organisme yang tidak dapat ditumbuhkan (Yang and Rothman, 2004).

Escherichia coli dapat diidentifikasi dengan cepat menggunakan teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Teknik PCR memiliki keunggulan sensitivitas, kecepatan, dan spesifisitas yang tinggi karena menggunakan target gen spesifik pada bakteri tersebut (Brindha *et al.*, 2014). Tetapi metode ini juga mempunyai kekurangan yaitu diagnostik konvensional (kultur). *Escherichia coli* merupakan bakteri gram negatif yang memiliki dinding sel tipis sehingga rentan terhadap lisis dengan pemanasan (Ismaun *et al.*, 2021). Gen *fimH* merupakan faktor virulensi utama pada *Escherichia coli* yang mengkodekan Pili tipe 1, yang merupakan faktor virulensi yang paling umum (sekitar 80%) yang ditemukan pada Uropathogenic *Escherichia coli*. Gen *fimH* memiliki kemampuan untuk

berikatan dengan reseptor glikoprotein manomannose dan trimannose pada sel epitel saluran kemih, memungkinkan terjadinya proses kolonisasi bakteri (Kohar dkk., 2021).

Fimbriae atau pili merupakan kelompok struktur dengan ciri kaku dan berfilamen lurus yang melekat pada permukaan bakteri. Pili biasanya ditemukan pada bakteri Gram negatif yang terletak di membran luar (Gerlach *et al.*, 2007). Pili tipe 1, yang ditemukan pada strain Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC), menunjukkan kemampuan berikatan dengan spesifisitas yang bervariasi. Gen *fimH*, yang hadir pada *Escherichia coli* non patogen, menunjukkan afinitas tinggi terhadap reseptor trimannose-containing glycoprotein. Uropathogenic *Escherichia coli* mengungkapkan varian *fimH* yang memiliki afinitas terhadap residu manomannose, yang umumnya ditemukan di permukaan glikoprotein sel saluran kemih. Ikatan reseptor *fimH* terbukti memediasi internalisasi sel kandung kemih, yang dapat menyebabkan persistensi bakteri dan perkembangan infeksi saluran kemih kronis (Gerlach *et al.*, 2007). Penelitian ini bertujuan untuk mendeteksi keberadaan gen *fimH* dari sampel urine penderita infeksi saluran kemih di Puskesmas Banyuanyar Surakarta sebagai penanda keberadaan *Escherichia coli*.

Bahan dan Metode

Jenis penelitian

Penelitian ini menggunakan desain observasional deskriptif. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi keberadaan gen *fimH* menggunakan metode PCR pada sampel urine yang dikumpulkan dari pasien yang menderita Infeksi Saluran Kemih di Puskesmas Banyuanyar Surakarta. Pengambilan sampel dilakukan di dua lokasi yang berbeda, yaitu di Puskesmas Banyuanyar Surakarta dan analisis molekuler dilakukan di laboratorium biologi molekuler STIKES Nasional.

Alat dan bahan

Bahan dalam penelitian ini meliputi sampel urine, kit bakteri gDNA Mini Presto™, GT buffer, proteinase K, elution buffer, etanol, wash buffer, primer forward *fimH*, reverse *fimH*, Taq Polymerase, DNA Template, RNase-Free Water, florosafe, buffer TBE, aquabidest,

loading dye, etidium bromide, agarose, gelred, master mix.

Peralatan yang dipergunakan dalam penelitian ini meliputi elektroforesis, gel doc, thermal cycler, mikrosentrifuge, inkubator, vortex, spindown, pipet, GD column, collection tube, tabung sentrifuge, microwave, cetakan gel, hotplate stater, gel tray.

Cara Kerja

Ekstraksi DNA

Ekstraksi DNA genom dilakukan mengikuti protokol ekstraksi DNA yang disediakan oleh Geneaid Presto™ Mini gDNA Bacteria Kit. Sampel urine dipindahkan ke dalam tabung mikrosentrifugasi berukuran 1,5 mL, kemudian disentrifugasi selama 1 menit pada kecepatan 14.000 – 16.000 rpm, dan supernatannya dibuang. Selanjutnya, 180 µl GT Buffer ditambahkan ke dalam sampel dan diaduk secara merata. Kemudian, 20 µl proteinase K ditambahkan dan diaduk hingga homogen. Proses inkubasi dilakukan pada suhu 60°C selama 10 menit, dengan melakukan pembalikan setiap 3 menit selama inkubasi (Geneaid, 2017).

Langkah berikutnya, sampel ditambahkan dengan 200 µl GB buffer, lalu diaduk hingga merata. Kemudian, inkubasi dilakukan selama 10 menit pada suhu 70°C. Setelah itu, 200 µl ethanol absolut ditambahkan ke dalam sampel dan diaduk selama 10 detik. Sampel kemudian dimasukkan ke dalam kolom GD dan disentrifugasi pada kecepatan 14-16.000 g selama 2 menit. Tabung pengumpul yang sebelumnya digunakan kemudian diganti dengan yang baru. Selanjutnya, ditambahkan 400 µl W1 buffer ke dalam kolom dan disentrifugasi pada kecepatan 14-16.000 g selama 30 detik. Kemudian, 600 µl W1 buffer ditambahkan dan disentrifugasi pada kecepatan 14-16.000 g selama 30 detik. Kolom GD kemudian dipindahkan ke dalam tabung eppendorf steril dan ditambahkan 100 µl pre-heated elution. Sampel kemudian disentrifugasi pada kecepatan 14-16.000 g selama 3 menit. Supernatan yang masih berada dalam tabung eppendorf merupakan ekstrak DNA.

Uji Kualitas DNA

Menimbang agarose 1% sebanyak 1,5 gram dan ditambahkan 100 mL buffer TBE ke

dalam erlenmeyer ukuran 100 mL. Selanjutnya, sampel dipanaskan hingga larut menggunakan hotplate, dan gel yang telah didinginkan sebentar kemudian dituangkan dalam chamber yang telah dipasang sisir pada alat elektroforesis. Gel dibiarkan memadat dan siap digunakan untuk menjalankan elektroforesis setelah memadatkan sisiran pada chamber, membentuk sumuran untuk memasukkan setiap sampel DNA.

Masing-masing isolat sebanyak 5 µL dimasukkan ke dalam sumuran yang telah ditambahkan dengan gel red sebanyak 3 µL, serta loading dye sebanyak 2 µL yang sebelumnya dicampurkan pada kertas parafilm. Selanjutnya, power supply dihidupkan dan diatur pada tegangan 85 volt selama 30 menit. Setelah proses elektroforesis selesai, gel hasil elektroforesis diangkat dan dimasukkan ke dalam wadah yang berisi etidium bromida (EtBr) dengan konsentrasi 0,5 µg/mL selama 15 menit, kemudian dimasukkan ke dalam wadah yang berisi aquadest sebanyak 0,5 L. Hasil uji kualitas DNA divisualisasikan dengan mengamati pita DNA hasil elektroforesis horizontal menggunakan gel doc.

Proses PCR

Hasil ekstraksi DNA kemudian diamplifikasi menggunakan reaksi PCR amplifikasi gen *fimH* dengan forward gen *fimH* [5'-GTG CCA ATT CCT CTT ACC GTT-3] primer *fimH* reverse [5'-TGG AAT AAT CGT ACC GTT GCG] . pada suhu 52°C.

Visualisasi hasil PCR

Memasukkan buffer TBE pada tangki mesin elektroforesis dan agarose gel ke dalam tangki elektroforesis sampai agarose tenggelam. Kemudian pipet sebanyak 2 µl loading dye, 3 µl gelred, 5 µl isolat letakkan di parafilm dan homogenkan. Pipet 10µl campuran masukkan ke dalam kolom. Setting program 100 volt selama 25 menit. Setelah 25 menit matikan mesin elektroforesis buka tutup tangki dan pindahkan agarose pada UV Tray, masukkan pada *gel documentation*. Adanya pita DNA dengan berat molekul antara 165 bp menunjukkan bahwa pada sampel tersebut terdapat gen *fimH*.

Hasil dan Pembahasan

Hasil Pengecatan Gram :

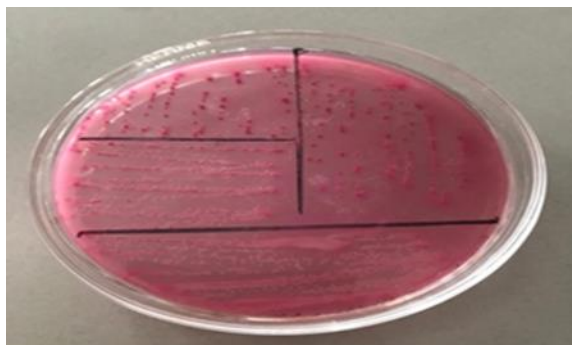
Hasil pengecatan Gram dapat dilihat pada Gambar 1 didapatkan bakteri berbentuk batang, berwarna merah muda dan bersifat Gram negatif.



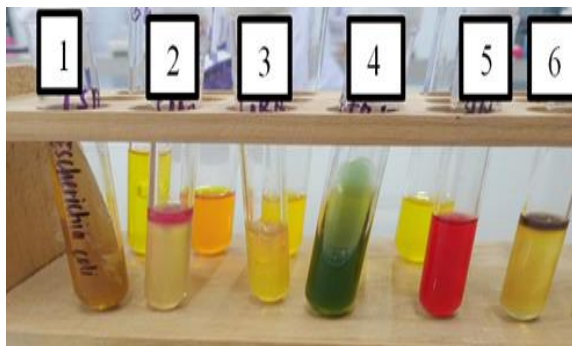
Gambar 1. Mikroskop Pengecatan Gram Koloni pada perbesaran lensa obyektif 100x (Dokumentasi Pribadi, 2023)

Hasil Isolasi Bakteri *Escherichia coli* :

Media *Mac Conkey* (MC) (Gambar 2) tampak koloni memiliki warna merah muda, yang merupakan ciri koloni dari *Escherichia coli*. Kemudian uji biokimia diperoleh hasil sebagai pada gambar 3.



Gambar 2. Koloni pada Media Mac Conkey (MC) (Dokumentasi Pribadi, 2023)



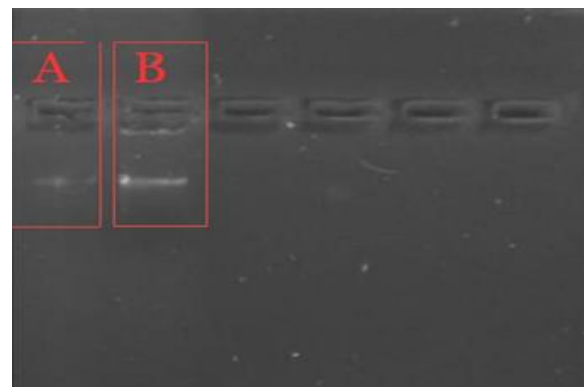
Gambar 3. Uji Biokimia (Dokumentasi Pribadi, 2023) Keterangan : 1. Media Triple Sugar Iron Agar (TSIA) , 2. Media Sulfide Indole Motility (SIM), 3.

Media Urea, 4. Media Citrat, 5. Media Methyl Red (MR), 6. Media Voges Proskauer (VP).

Hasil penelitian pada gambar 3 didapatkan hasil uji biokimia media TSIA fermentasi acid-acid, H₂S negatif, gas positif; media SIM indole positif, motil negatif, H₂S negatif; media Urea negatif; media Citrat negatif; Media MR positif; Media VP negatif; dan fermentasi karbohidrat positif. Dari profil tersebut, biakan yang diuji merupakan *Escherichia coli*. Digunakan isolat murni *Escherichia coli* sebagai control dalam penelitian ini, control diambil dari biakan murni *Escherichia coli* di isolasi untuk memecah DNA menggunakan Presto™ Mini gDNA Bacteria Kit. Hasil isolasi kemudian dilakukan uji kualitatif untuk memastikan DNA pada bakteri benar-benar pecah.

Hasil Uji Kualitatif Isolat DNA pada Kontrol

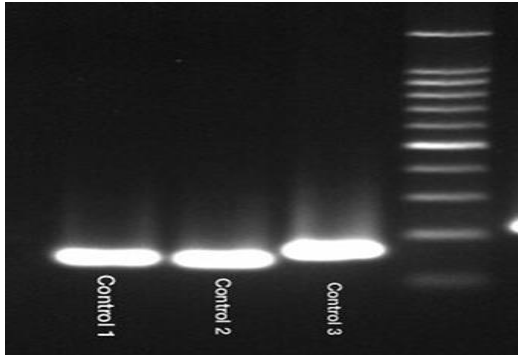
Gambar uji kualitatif Isolat DNA kontrol diperoleh pita tebal yang dapat menunjukkan keberadaan bakteri gram negatif. Hasil isolasi DNA kemudian dilanjutkan dengan tahap PCR. Proses PCR dilakukan Pada suhu 52°C.



Gambar 4. Uji Kualitatif Isolat DNA, A dan B adalah Kontrol (Dokumentasi Pribadi, 2023)

Hasil Optimasi Suhu Isolat DNA :

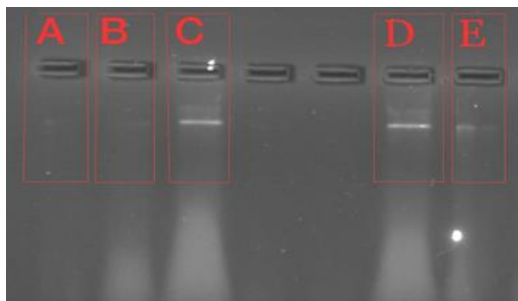
Hasil penelitian pada gambar 5 merupakan hasil optimasi control yang teramplifikasi gen *fimH* diperoleh dengan suhu optimal adalah 52,0°C yang mengamplifikasi pada 165 bp. Sebanyak 5 sampel urine penderita infeksi saluran kemih (ISK) di Puskesmas Banyuanyar Surakarta yang diisolasi dengan Presto™ Mini gDNA Bacteria Kit yang digunakan sebagai sampel dalam penelitian ini. Hasil dapat dilihat pada Gambar 4.6.



Gambar 5. Optimasi Suhu Isolat DNA. Keterangan : Control 1 dan 2 = suhu annealing 52,0°C; Control 3 = annealing 54,4°C. Menggunakan Lane M marker 100 bp (Dokumentasi Pribadi, 2023)

Hasil Uji Kualitatif Isolat DNA pada Sampel :

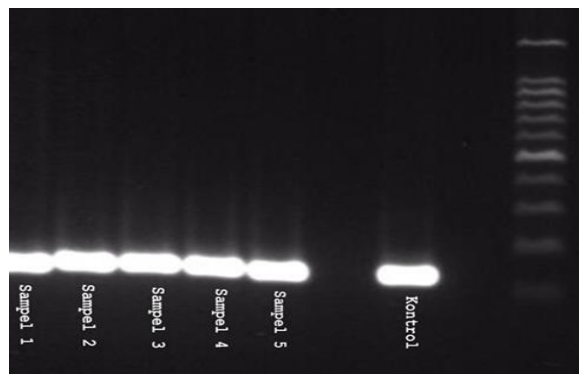
Data pada gambar 6 uji kualitatif Isolat DNA sampel diperoleh pita tipis yang dapat menunjukkan keberadaan bakteri gram negatif. Hasil isolasi DNA kemudian dilanjutkan dengan tahap PCR dengan suhu 52°C.



Gambar 6. Uji Kualitatif Isolat DNA. Keterangan: A, B, C, D, E = Sampel (Dokumentasi Pribadi, 2023)

Hasil Amplifikasi PCR gen *FimH* pada sampel

Hasil PCR pada Gambar 7 dari sampel urine infeksi saluran kemih yang diisolasi didapatkan hasil positif gen *fimH* pada 165 bp.



Gambar 7. Amplifikasi PCR gen *fimH* pada sampel dengan suhu annealing 52°C. Menggunakan Lane M marker 100 bp (Dokumentasi Pribadi, 2023)

Pembahasan

Ada banyak faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya Infeksi Saluran Kemih (ISK). Faktor risiko yang paling umum diidentifikasi meliputi penggunaan antibiotik sebelumnya dan kateterisasi. Selain itu, faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan ISK meliputi usia, jenis kelamin, kebiasaan menahan buang air kecil, tingkat kebersihan genitalia, dan faktor predisposisi lainnya (Irawan dan Mulyana, 2018).

Penelitian ini bertujuan untuk mendeteksi keberadaan gen *fimH* pada *Escherichia coli*, berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui gen *fimH* terekspresi di 165 bp pada kontrol, sampel kode A, B, C, D, E. Metode penelitian yang digunakan untuk mendeteksi gen *fimH* pada *Escherichia coli* adalah metode PCR, sebuah teknik sintesis dan amplifikasi DNA yang melibatkan beberapa siklus yang berulang, di mana jumlah target DNA ganda akan mengalami duplikasi pada setiap siklus. Teknik PCR berprinsip pada penggandaan bagian spesifik DNA menggunakan enzim DNA polimerase yang diinisiasi oleh pelekatan primer, menghubungkan deoksiribonukleotida trifosfat (dNTP) dalam reaksi termal. Komponen yang diperlukan dalam proses PCR meliputi template DNA dan sepasang primer, yakni oligonukleotida pendek dengan urutan nukleotida yang komplementer terhadap urutan nukleotida pada DNA template.

Primer yang digunakan diblast pada NCBI dan teramplifikasi pada 165 bp. Penelitian Prisela *et al.*, (2019) terbukti gen *fimH* teramplifikasi pada 164 bp dengan suhu annealing 52°C. Primer memiliki pengaruh besar terhadap spesifisitas dan sensitivitas reaksi PCR. Desain primer merupakan salah satu faktor kunci yang menentukan keberhasilan proses PCR. Produk PCR yang tidak spesifik dan terbentuknya dimer primer merupakan hasil dari desain primer yang kurang optimal. Penelitian ini ditemukan gen *fimH* pada 5 sampel urine penderita infeksi saluran kemih atau sebesar 100%, hal ini menandakan terdapat *Escherichia coli* pada urine

positif infeksi saluran kemih. Hasil penelitian ini sejalan dengan temuan Hojati *et al.* (2015) yang menunjukkan bahwa isolat klinis *Escherichia coli* memiliki kemampuan untuk memproduksi protein adhesin, termasuk fimbriae tipe 1, yang merupakan salah satu dari protein adhesin spesifik.

Fimbria tipe 1 merupakan organel adhesi yang diekspresikan oleh banyak bakteri Gram negatif. Fimbriae tipe 1 meningkatkan virulensi *Escherichia coli* untuk saluran kemih dengan meningkatkan persistensi bakteri dan meningkatkan respon inflamasi terhadap infeksi (Connell *et al.*, 1996). Gen *fimH* menggunakan primer yang spesifik pada isolat klinis *Klebsiella pneumoniae*, dan teramplifikasi pada 550 bp (Dewi *dkk.*, 2019). Hal ini terbukti bahwa gen *fimH* juga terdapat pada spesies isolat klinis *Klebsiella pneumoniae*. Tahap annealing, suhu optimal sangat penting karena memengaruhi keberhasilan penempelan primer pada untai DNA yang terbuka. Suhu annealing yang terlalu tinggi dapat mengakibatkan kegagalan amplifikasi karena primer tidak dapat menempel dengan baik, sementara suhu yang terlalu rendah dapat menyebabkan primer menempel pada bagian lain dari genom, menghasilkan dimer DNA. Oleh karena itu, pencarian suhu annealing yang optimal sangat penting untuk menjamin kesuksesan amplifikasi (Ludyasari, 2013).

Temperatur annealing (T_a) adalah suhu di mana diperkirakan primer akan berikatan dengan template (DNA) secara stabil. Faktor yang dapat memengaruhi penempelan primer adalah panjang primer. Jika primer terlalu pendek, ini dapat mengurangi spesifisitas primer sehingga mudah menempel pada template pada suhu annealing yang tidak diinginkan. Namun, jika primer terlalu panjang, ini tidak akan berpengaruh secara signifikan pada spesifisitas. Primer memiliki parameter lainnya, termasuk panjang primer dan melting temperature (T_m). T_m untuk primer forward dan reverse biasanya berkisar antara 42°C hingga 65°C. Primer dengan T_m sekitar 52°C hingga 58°C dianggap sangat ideal, sedangkan T_m di atas 65°C dapat mengurangi efektivitas annealing, yang dapat mengganggu proses amplifikasi DNA. Oleh karena itu, pemilihan T_m primer merupakan hal penting karena akan berdampak pada pemilihan suhu annealing (Yustinadewi *et al.*, 2018).

Kesimpulan

Penelitian yang telah dilakukan tentang isolasi, uji kualitatif dan amplifikasi PCR dapat disimpulkan bahwa terdapat gen *fimH* yang terekspresi pada 165 bp yang menjadi penanda keberadaan *Escherichia coli* dari urine positif infeksi saluran kemih pada pasien di Puskesmas Banyuanyar, Surakarta.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih diberikan kepada ketua program studi sarjana terapan teknologi laboratorium medis Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional yang telah memberikan fasilitasi dalam penelitian sehingga dapat terselesaikan dengan baik.

Referensi

- Aris, M., Sukenda, H. E., Fatuhcri, M. S., & Munti, Y. (2013). Identifikasi molekular bakteri patogen dan desain primer PCR. *Jurnal Budidaya Perairan*, 1(4). <https://doi.org/10.35800/bdp.1.3.2013.273>
- Arivo, D., & Annissatussholeha, N. (2017). Pengaruh Tekanan Osmotik pH, dan Suhu Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia Coli*. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*, 4(3): 153-160. <https://doi.org/10.33024/.v4i3.1311>
- Baradero, Mary. (2009). *Seri Asuhan Keperawatan. Klien Gangguan Ginjal*. Jakarta: EGC. ISBN: 9789794489499
- Brindha, D., Devaki, K., & Muthu. (2014). Detection of Sensitive Food Pathogens in Banana. Cold Meat and Milk by PCR Amplification Based Technique. *J Biol and Scientific Opinion*. Vol. 2 (5): 292-297. [10.7897/2321-6328.02566](https://doi.org/10.7897/2321-6328.02566)
- Connell, I., Agace, W., Klemm, P., Schembri, M., Mårild, S., & Svanborg, C. (1996). Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(18), 9827-9832. <https://doi.org/10.1073%2Fpnas.93.18.9827>
- Dewi, N. M. R. P., Tarini, N. M. A., & Fatmawati, N. N. D. (2019). Deteksi Gen

- fimH Pada Isolat Klinis Klebsiella pneumoniae Di RSUP Sanglah Denpasar. *E-Jurnal Medika*, 8(4), 1-6. <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/issue/view/3170>
- Gerlach, R. G., & Hensel, M. (2007). Protein secretion systems and adhesins: the molecular armory of Gram-negative pathogens. *International journal of medical microbiology*, 297(6), 401-415. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2007.03.017>
- Gilang, Syuhada & Triswanti, N. (2014). Prevalensi dan Identifikasi Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih pada Pasien Pengguna Kateter Hari Keempat di Kelas II dan III RSUD Abdul Moelok Bandar Lampung. *Jurnal Medika Malahayati* Vol. 1 (2): 82-88. <https://doi.org/10.33024/jmm.v1i2.1914>
- Herlina, S., & Mehita, A. K. (2015). Faktor yang mempengaruhi terjadinya infeksi saluran kemih pada pasien dewasa di rsud kota bekasi. *Jurnal Keperawatan Widya Gantari Indonesia*, 2(2): 100-115. <https://doi.org/10.52020/jkwgi.v2i2.861>
- Hojati, Z., Zamanzad, B., Hashemzadeh, M., Molaie, R., & Gholipour, A. (2015). The FimH gene in uropathogenic Escherichia coli strains isolated from patients with urinary tract infection. *Jundishapur journal of microbiology*, 8(2). 10.5812/jjm.17520
- Irawan, E. & Mulyana, H. (2018). Faktor – faktor Penyebab Infeksi Saluran Kemih (ISK). *Prosiding Seminar Nasional dan Penelitian Kesehatan*. Tasikmalaya: Universitas Bakti Tunas Husada. ISBN: 978-602-72636-3-5
- Ismaun, I., & Hikmah, N. (2021). Deteksi Molekuler Bakteri Escherichia Coli Sebagai Penyebab Penyakit Diare Dengan Menggunakan Teknik Pcr. *Bioma: Jurnal Biologi Makassar*, 6(2), 1-9. <https://doi.org/10.20956/bioma.v6i2.13194>
- Joshi, M., & Deshpande, J. D. (2010). Polymerase chain reaction: methods, principles and application. *International Journal of Biomedical Research*, 2(1), 81-97. 10.7439/ijbr.v2i1.83
- Kohar, K., Krisandi, G., & Prayogo, S. A. (2021). Analisis Potensi Nanopartikel Seng Oksida Sebagai Terapi Alternatif Terhadap Uropathogenic Escherichia coli Penyebab Infeksi Saluran Kemih. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1), 38-47. 10.53366/jimki.v9i1.278
- Ludyasari, A. (2014). *Pengaruh suhu annealing pada program PCR terhadap keberhasilan amplifikasi DNA udang jari (Metapenaeus elegans) laguna segara anakan Cilacap Jawa Tengah* (Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim).
- Madappa, T. (2014). *Escherichia coli infections*. <http://tinyurl.com/qfxuocb> (diakses 29 January 2023)
- Prasiddhanti, L., & Wahyuni, A. E. T. H. (2015). Escherichia coli Surface Characters of Ettawah Cross Breed Goats Milk on the Adhesion Ability of Mammary Epithelial Cells. *Jurnal Sain Veteriner*, 33(1).
- Presto™ Mini gDNA Bacteria Kit. Geneaid Biotech Ltd. Ver. 02. 10. 17.
- Zharaswati, P., Budayanti, N. N. S., & Fatmawati, N. N. D. (2019). Kondisi optimal PCR untuk mendeteksi gen FimH isolat klinis Escherichia coli penyebab infeksi saluran kemih. *Intisari Sains Medis*, 10(2). <https://dx.doi.org/10.15562/ism.v10i2.236>
- Basuki, B. (2012). Dasar-dasar Urologi edisi ketiga. *CV Sagung Seto: Malang*.
- Sari, R.P. & Muhartono. (2018). Angka Kejadian Infeksi Saluran Kemih (ISK) dan Faktor Resiko yang Mempengaruhi pada Karyawan Wanita di Universitas Lampung. *Majority* 7(3): 115-120
- Tchesnokova, V., Aprikian, P., Yakovenko, O., LaRock, C., Kidd, B., Vogel, V., ... & Sokurenko, E. (2008). Integrin-like allosteric properties of the catch bond-forming FimH adhesin of Escherichia coli. *Journal of biological chemistry*, 283(12), 7823-7833. 10.1074/jbc.M707804200
- Widianingsih, M., & de Jesus, A. M. (2018). Isolasi Escherichia coli dari urine pasien infeksi saluran kemih di Rumah Sakit Bhayangkara Kediri. *Al-Kauniyah; Journal of Biology*, 11(2), 99-108. <http://dx.doi.org/10.15408/kauniyah.v11i2>

- .5899
- Yang, S., & Rothman, R. E. (2004). PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *The Lancet infectious diseases*, 4(6), 337-348.
[https://doi.org/10.1016%2FS1473-3099\(04\)01044-8](https://doi.org/10.1016%2FS1473-3099(04)01044-8)
- Yustinadewi, P.D., Yustiantara, P.S., & Narayani, I. (2018). Teknik Perancangan Primer Untuk Sekuen Gen MDR-1 Varian 1199 pada Sampel Buffy Coat Pasien Anak dengan LLA. *Jurnal Metamorfosa Journal of Biological Sciences* Vol 5 (1): 105-111.
<http://dx.doi.org/10.24843/metamorfosa.2018.v05.i01.p16>