

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Infeksi Saluran Kemih

2.1.1 Definisi

Infeksi saluran kemih adalah kondisi di mana mikroorganisme tumbuh dan berkembang biak di dalam saluran kemih, baik bagian atas (ureter dan ginjal) maupun bagian bawah (uretra dan vesika urinaria).¹⁹ Definisi lain menjelaskan bahwa ISK merupakan salah satu penyakit infeksi yang memiliki jumlah bakteriuria mencapai lebih dari 100.000/mL urine.² Lokasi infeksi pada ISK dapat terjadi pada uretra (uretritis), kandung kemih (sistitis), atau ginjal (pielonefritis) dan merupakan salah satu penyakit infeksi yang paling umum di dunia.²⁰

Secara klinis maupun dalam pembahasan penelitian, ISK lebih sering didefinisikan berdasarkan tanda dan gejala yang muncul pada pasien serta hasil uji diagnostik. Tanda dan gejala ISK pun dapat dibagi menjadi gejala saluran kemih bawah yang mencakup disuria (nyeri saat berkemih), frekuensi, dan urgensi dan gejala sistemik yang mencakup demam, mual, dan malaise. Hasil uji diagnostik yang sering digunakan untuk mendefinisikan ISK adalah dipstik urine, mikroskopik urine, dan kultur urine.²¹

Tabel 2.1 Definisi ISK Berdasarkan EMA dan FDA²¹

Kategori	ISK Tanpa Komplikasi		ISK dengan Komplikasi	
	EMA	FDA	EMA	FDA
Gejala	Gejala ringan seperti frekuensi, urgensi, dan disuria	Terdapat ≥ 2 gejala seperti frekuensi, urgensi, disuria, dan nyeri suprapubik. Pasien tidak boleh memiliki gejala demam $>38^{\circ}\text{C}$, menggigil, atau manifestasi lain yang mengarah ke ISK dengan komplikasi	Gejala/tanda minimal yang kompatibel dengan ISK, seperti nyeri <i>flank</i> atau pelvis, nyeri ketok sudut kostovertebral, disuria, frekuensi, atau urgensi	Terdapat ≥ 2 gejala seperti menggigil atau rigor atau demam ($>38^{\circ}\text{C}$), nyeri flank atau pelvis, disuria, frekuensi, atau urgensi, dan nyeri ketok sudut kostovertebral
Faktor <i>host</i>	Pasien perempuan	Pasien wanita dengan anatomi saluran kemih yang normal	≥ 1 kondisi seperti penggunaan kateter <i>indwelling</i> , retensi urine, obstruksi, atau masalah saraf di saluran kemih	≥ 1 kondisi seperti penggunaan kateter <i>indwelling</i> , retensi urine, obstruksi uropati, azotemia, atau masalah saraf di saluran kemih
Piuria	>10 sel leukosit/ μL	Evaluasi piuria atau analisis dipstik untuk leukosit, nitrit, atau tes katalase perlu dilakukan	>10 sel leukosit/ μL	Dipstik urine positif untuk leukosit esterase atau >10 sel leukosit/ μL
Bakteriuria	$>10^5$ CFU/mL	$\geq 10^5$ CFU/mL	$>10^5$ CFU/mL	$\geq 10^5$ CFU/mL

2.1.2 Epidemiologi

Morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan ISK menunjukkan angka yang sangat signifikan. Secara global, beban penyakit ISK terus meningkat, dengan perkiraan lebih dari 404,6 juta kasus pada tahun 2019. Kematian global akibat ISK adalah 236.790 pada tahun yang sama. Hal ini menunjukkan dampak yang signifikan pada kesehatan masyarakat. Penyakit ISK juga umum terjadi pada populasi tertentu, dengan satu laporan menunjukkan prevalensi ISK asimtomatik sebesar 0,37% dan 0,47% pada anak laki-laki dan perempuan.²² Prevalensi ISK

cenderung meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan lebih dari 10% wanita yang >65 tahun menyatakan mengalami ISK dalam 12 tahun terakhir.^{23,24} Jumlah ini meningkat hampir 30% pada wanita >80 tahun. Secara umum, angka kejadian ISK meningkat pada pasien berumur 40 tahun ke atas dengan puncak tertinggi pada kelompok umur 50-59 tahun.²⁴

Prevalensi ISK pada wanita di atas 65 tahun sekitar 20% dengan sekitar 11% pada populasi secara keseluruhan. Sekitar 50-60% wanita dewasa akan mengalami setidaknya satu kali kejadian ISK dalam hidup mereka, dan hampir 10% wanita pasca menopause mengindikasikan bahwa mereka mengalami ISK dalam setahun sebelumnya.²³ Di Indonesia, prevalensi ISK secara umum diperkirakan antara 5-15%. Data dari Departemen Kesehatan RI pada tahun 2014 menunjukkan bahwa jumlah penderita penyakit ISK mencapai 90-100 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Infeksi saluran kemih merupakan penyakit infeksi yang menempati peringkat kedua dan masuk 10 besar penyakit dengan angka kejadian tertinggi di Indonesia.⁸ Infeksi Saluran Kemih pun tercatat sering ditemukan pada pasien hamil di daerah Cimahi, Jawa Barat dengan prevalensi rata-rata sekitar 10%.⁹

2.1.3 Faktor Risiko

Faktor risiko ISK dapat diklasifikasikan berdasarkan banyak hal, salah satunya adalah gaya hidup, perbedaan anatomi antara pria dan wanita, prosedur urologis di rumah sakit, dan lain sebagainya. Faktor anatomi yang paling sering mengakibatkan ISK adalah suatu patogen pencetus ISK yang mampu dengan efektif menginvasi uretra perempuan yang lebih pendek sebagai jembatan antara

pembukaan saluran kemih dan kandung kemih. Sebaliknya, uretra yang lebih panjang pada laki-laki memudahkan pengeluaran patogen-patogen ini melalui urine sebelum mencapai kandung kemih. Maka dari itu, dari segi anatomi, pria memiliki kerentanan yang lebih rendah terhadap ISK karena pria memiliki uretra yang lebih panjang dibandingkan wanita.⁸

Dalam kasus ISK, penggunaan kateter urine atau prosedur urologis lainnya pada pasien lansia yang dirawat di rumah sakit dan pasien dengan penyakit kronis menjadi populasi yang berisiko tinggi mengalami ISK nosokomial (*hospital-acquired urinary tract infection*).²² Faktor risiko pada wanita pra-menopause meliputi hubungan seksual, perubahan flora bakteri, dan riwayat ISK pada masa kanak-kanak atau riwayat keluarga ISK.⁸

Salah satu faktor risiko ISK yang paling signifikan untuk pasien wanita adalah hormon estrogen. Proliferasi *Lactobacillus* dan pH vagina yang asam bertindak sebagai pertahanan sel inang yang paling kuat terhadap kolonisasi patogen. Namun, pada saat menopause, kadar estrogen menurun, sehingga memudahkan konversi flora vagina dari *Lactobacillus* menjadi *E. coli* atau anggota lain dari *Enterobacteriaceae* dan mampu meningkatkan kemungkinan terkena ISK.⁸

Riwayat ISK pada ibu dan riwayat waktu awitan ISK awal pada wanita muda berkaitan erat dengan peningkatan risiko kekambuhan sebesar 2-4 kali lipat.⁸ Infeksi saluran kemih umumnya terjadi pada wanita selama masa kehamilan walau memang bersifat asimtomatik. Secara global, 2-10% dari ISK asimtomatik

dilaporkan terjadi pada wanita hamil. Risiko ISK menjadi lebih tinggi secara signifikan pada wanita yang mengalami kelahiran dengan berat badan bayi lahir yang rendah, prematuritas, persalinan sesar, dan pre-eklampsia.²⁵

2.1.4 Etiologi

Infeksi saluran kemih dapat disebabkan oleh berbagai macam mikroorganisme dengan bakteri menjadi penyebab utamanya. Mikroorganisme penyebab ISK umumnya berasal dari flora normal usus (seperti *E. Coli* dan *Lactobacillus spp.*) dan hidup secara komensal di introitus vagina, prepusium penis, kulit perineum, dan kulit sekitar anus. Meskipun jarang, penyebab lain dari ISK dapat berupa fungi dan virus. Masuknya bakteri dari mukosa vagina atau saluran pencernaan (*ascending infection*) adalah penyebab ISK yang paling umum pada wanita.⁸

Agen penyebab ISK yang paling umum adalah bakteri Gram negatif aerob. Selain itu, kokus Gram positif juga berkontribusi pada sebagian besar kasus ISK. Sekitar 90% agen penyebab ISK dilaporkan berasal dari bakteri Gram negatif, sementara 10% sisanya berasal dari bakteri Gram positif. *Eschericia Coli* merupakan penyebab ISK yang paling umum didapat oleh masyarakat, menginfeksi 70–95% dari kasus ISK pada orang dewasa, diikuti oleh *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, dan *Staphylococcus saprophyticus* yang secara kolektif menyumbang 5–10% dari kasus-kasus tersebut. Selain itu, sebagian kecil kasus ISK dapat berasal dari mikroorganisme yang relatif jarang ditemukan pada saluran

kemih, contohnya seperti *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.*, dan *Mycobacterium tuberculosis*.²²

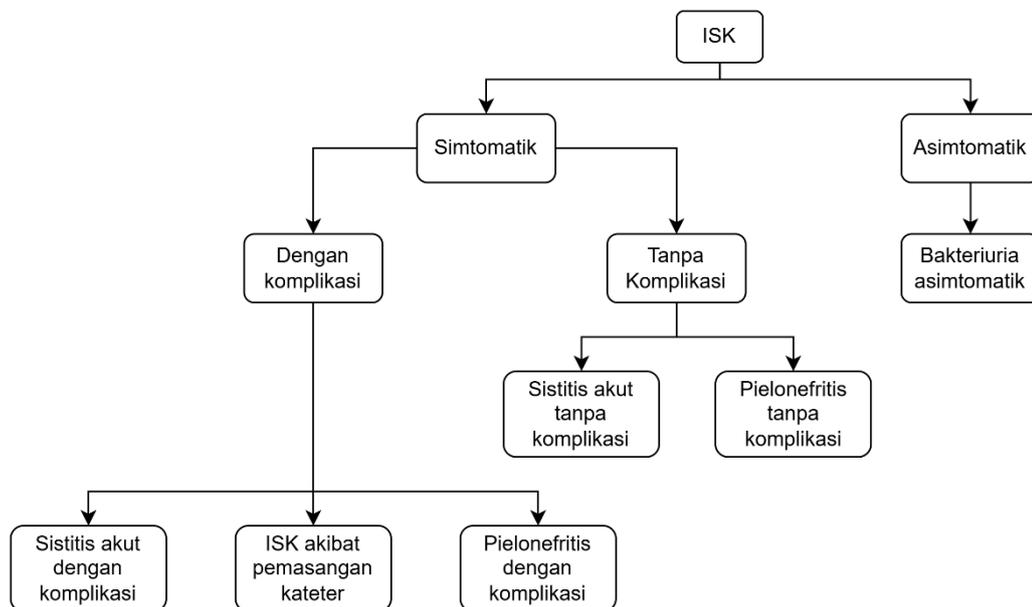
Beberapa bakteri seperti *S. saprophyticus* juga menyumbang 5-15% dari ISK pada wanita muda, sementara bakteri seperti *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, dan *enterokokus* dianggap sebagai penyebab yang lebih sering terjadi pada wanita yang lebih tua. Uropatogenik *E. coli* dapat menyebabkan ISK yang bersifat asimtomatik maupun simtomatik.⁸ Kolonisasi bakteri-bakteri di atas dapat dihambat oleh mikrobiota normal, seperti *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus spp.*, dan *Corynebacteria*.²⁶

2.1.5 Klasifikasi

Umumnya, ISK dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu ISK nosokomial (*hospital-acquired urinary tract infection*) dan ISK yang didapat dari masyarakat (*community-acquired urinary tract infection*).³ Secara umum, ISK dapat dikelompokkan lagi berdasarkan lokasi infeksi: uretritis adalah peradangan uretra, ureteritis merujuk pada peradangan ureter, dan sistitis serta pielonefritis melibatkan kandung kemih dan ginjal.²⁰ Infeksi saluran kemih dapat diklasifikasikan secara luas sebagai ISK bergejala (simtomatik) dan tanpa gejala (asimtomatik), klasifikasi lebih lanjut membagi ISK bergejala menjadi ISK kompleks (*complicated urinary tract infection*) dan ISK tidak kompleks (*uncomplicated urinary tract infection*).³

Terdapat pula beberapa penelitian yang membagi ISK menjadi ISK tidak kompleks dan ISK kompleks. Infeksi saluran kemih tidak kompleks adalah suatu

ISK yang tidak memiliki kelainan fungsional atau anatomis yang relevan pada saluran kemih, tidak ada gangguan fungsi ginjal yang relevan, dan tidak ada penyakit penyerta yang relevan yang memicu terjadinya ISK atau risiko komplikasi serius.²³ Infeksi saluran kemih kompleks adalah ISK yang merujuk pada suatu kondisi dengan kelainan struktural atau fungsional pada saluran genitourinari serta adanya penyakit penyerta yang meningkatkan risiko infeksi yang parah.³

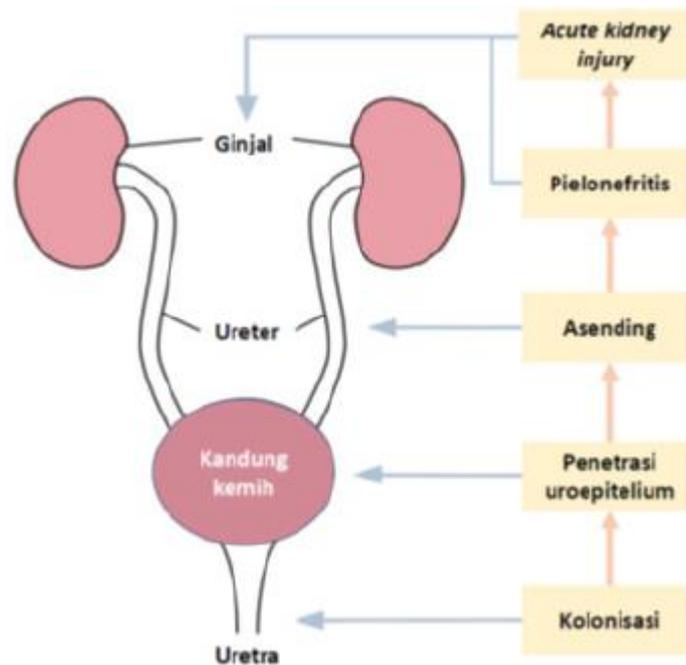


Gambar 2.1 Klasifikasi Infeksi Saluran Kemih³

2.1.6 Patogenesis dan Patofisiologi

Dalam keadaan normal, keadaan saluran kemih manusia adalah steril kecuali area uretra distal. Interaksi antara patogenitas bakteri, variabel biologis, dan perilaku inang dapat menyebabkan ISK.¹⁴ Infeksi saluran kemih dimulai ketika uropatogen yang normalnya memiliki habitat di usus menginvasi uretra dan

kemudian kandung kemih melalui aksi adhesin.²⁰ Bakteri menempel pada reseptor di epitel kandung kemih atau uroepitel, sehingga dapat memediasi kolonisasi.³



Gambar 2.2 Patogenesis Infeksi Saluran Kemih¹⁴

Bakteri uropatogenik mengekspresikan adhesi fimbrial yang melekat pada glikolipid dan glikoprotein pada permukaan epitel. Dengan cara ini, bakteri dapat mengatasi aliran urine dan bertahan di dalam saluran kemih. Bakteri juga menghasilkan zat-zat lain seperti toksin, hemolisin, dan faktor nekrosis koloni. Zat-zat ini mengganggu integritas epitel dan memungkinkan invasi bakteri yang lebih parah lagi. Maka dari itu, hal ini dapat meningkatkan risiko infeksi. Uropatogen juga dapat menginternalisasi ke dalam sel epitel inang dan membelah diri di

dalamnya, sehingga dapat meningkatkan risiko kemungkinan untuk infeksi berulang.²⁶

Infeksi saluran kemih dapat disebabkan oleh patogen seperti *E. Coli*, *K. pneumonia*, dan *S. saprophyticus* yang berikatan dengan epitel kandung kemih, yang terdiri atas sel basal, sel payung, sel intermediet, dan *superficial facet cells*. Komponen protein utama dari membran apikal sel payung, yang dikenal sebagai uroplakins, membentuk susunan kristal untuk melindungi jaringan kandung kemih manusia dari unsur-unsur yang berpotensi berbahaya yang ditemukan dalam urine. Namun, patogen dapat menyusup ke dalam epitel kandung kemih dan melepaskan nutrisi serta protease yang memecah sel payung tersebut dengan melepaskan zat besi dan memproduksi siderofor. Patogen dapat bertahan hidup dalam epitel karena adanya struktur yang membantu kolonisasi, seperti adhesin atau pili. Gejala bakteremia baru akan muncul ketika mikroorganisme pencetus ISK menerobos penghalang epitel tubular dan memasuki aliran darah.³

Menurut teori virulensi saluran kemih, atau patogenisitas, semakin kecil kemungkinan suatu jenis bakteri menyebabkan penyakit, semakin kuat pertahanan tubuh terhadap bakteri tersebut.¹⁴ Makrofag dan sel mast memainkan peran penting dalam pertahanan saluran kemih tersebut dengan mengkoordinasikan perekrutan dan inisiasi respons neutrofil yang mengarah pada perlawanan bakteri dalam kandung kemih. Selain itu, sel-sel ini sangat penting dalam mencegah respons neutrofil yang berlebihan yang menyebabkan kerusakan jaringan kandung kemih dan membuat organ ini rentan terhadap infeksi yang menetap.²⁰ Namun, bakteri

tertentu memiliki kemampuan untuk menyerang sel inang, memodifikasi morfologinya untuk menjadi kebal terhadap neutrofil, dan menciptakan biofilm untuk menghindari sistem kekebalan tubuh. Bakteri yang berhasil melewati sistem kekebalan tubuh akan menciptakan racun dan protease yang membahayakan sel inang sekaligus memberikan nutrisi penting bagi bakteri untuk pertahanan dan migrasi ke ginjal.¹⁵

2.1.7 Manifestasi Klinis

Infeksi saluran kemih bagian bawah biasanya ditandai dengan rasa sakit saat buang air kecil dengan atau tanpa frekuensi, urgensi, rasa sakit di daerah suprapubik, atau hematuria. Gejala yang paling sering muncul adalah frekuensi (94%), urgensi (93%), disuria (88%), dan nyeri berkemih (81%). Urgensi dan frekuensi juga merupakan gejala yang paling sering muncul di antara perempuan yang mengalami ISK, masing-masing digambarkan sebesar 55 dan 68%.²⁷ Infeksi saluran kemih bagian atas umumnya menimbulkan gejala demam (>100°F), nyeri panggul, menggigil, muntah, nyeri pada sudut kostovertebral, mual, dengan atau tanpa gejala sistitis.⁸

Demam jarang terjadi pada ISK bagian bawah dan umumnya dikaitkan dengan ISK kompleks. Urine sering ditemukan tampak keruh atau kemerahan jika terjadi perdarahan. Keluhan lain dari ISK adalah nyeri punggung, mual, dan muntah.¹² Sebanyak 8% pasien datang ke pusat layanan kesehatan pada hari timbulnya gejala dan hampir 43% dari wanita yang termasuk di dalamnya datang dalam waktu tiga hari.²⁷

2.1.8 Kriteria Diagnosis

Diagnosis ISK selama ini didasarkan pada riwayat medis dan pemeriksaan fisik yang mendukung adanya tanda dan gejala ISK. Pemeriksaan penunjang diperlukan untuk menentukan penatalaksanaan yang sesuai dengan penyakit yang didiagnosis. Adanya gejala khas ISK merupakan kunci awal diagnosis ISK, dan kultur urine serta urinalisis adalah dua prosedur laboratorium dasar yang dapat memastikan diagnosis penyakit tersebut. Diagnosis laboratorium ISK dapat dilakukan dengan analisis metode dipstik, mikroskop, pewarnaan Gram, dan teknik kultur urine.³

Pemeriksaan pewarnaan Gram dan pemeriksaan dipstik urine adalah dua tes urine utama. Pemeriksaan pewarnaan Gram bertujuan untuk mengidentifikasi jenis Gram bakteri tertentu dan dapat juga sekaligus mendeteksi presensi leukosit urine. Urine yang mengandung lebih dari 10 sel leukosit/ μL merupakan indikasi ISK. Manfaat tertinggi dari urinalisis secara umum adalah nilai prediktif negatifnya yang menurut laporan lebih dari 85%. Dengan demikian, kecil kemungkinan seorang pasien menderita ISK jika mereka tidak mengalami piuria.²⁸

Pemeriksaan penunjang ISK selama ini menggunakan standar baku emas berupa kultur urine untuk mendeteksi patogen penyebab ISK dan jumlah kolonisasi bakteri yang digunakan sebagai salah satu kriteria diagnosis ISK.²⁹ Kultur urine adalah cara yang definitif untuk mendiagnosis ISK, tetapi tergolong mahal dan membutuhkan waktu 48-72 jam untuk mendapatkan hasil laporannya.¹⁷

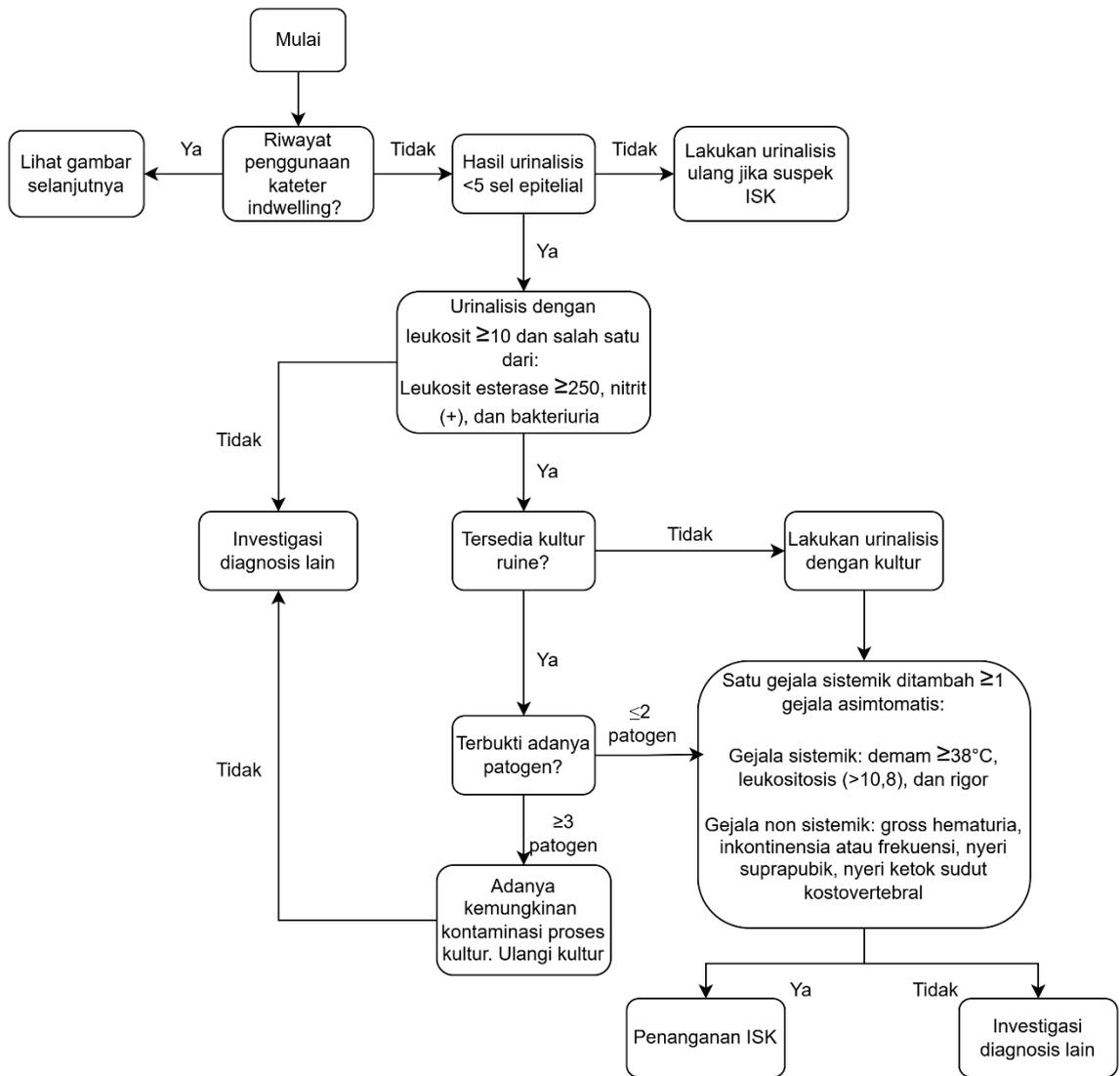
Pemeriksaan kultur urine juga dapat menghasilkan hasil negatif palsu jika adanya riwayat penggunaan antibiotik.¹¹ Selain itu, tidak semua laboratorium menyediakan layanan pemeriksaan kultur urine. Kondisi tersebut dapat menyebabkan penundaan dalam pengobatan dan berpotensi memengaruhi prognosis pasien.¹⁷

Pemeriksaan urine dengan metode dipstik memperkirakan keberadaan nitrit dalam urine yang biasanya menunjukkan adanya ISK kecuali jika dibuktikan dengan kultur urine negatif. Dipstik urine mampu mendeteksi nitrit dengan adanya bakteri $>10^5$ CFU/mL.¹⁷ Sebagian besar dipstik bersifat multi-parameter, yaitu dapat mendeteksi nitrit, leukosit esterase, glukosa, protein, dan darah, yang sangat penting dalam mendeteksi infeksi. Tes ini dilaporkan lebih murah dan merupakan alternatif untuk penilaian cepat parameter biokimia.³

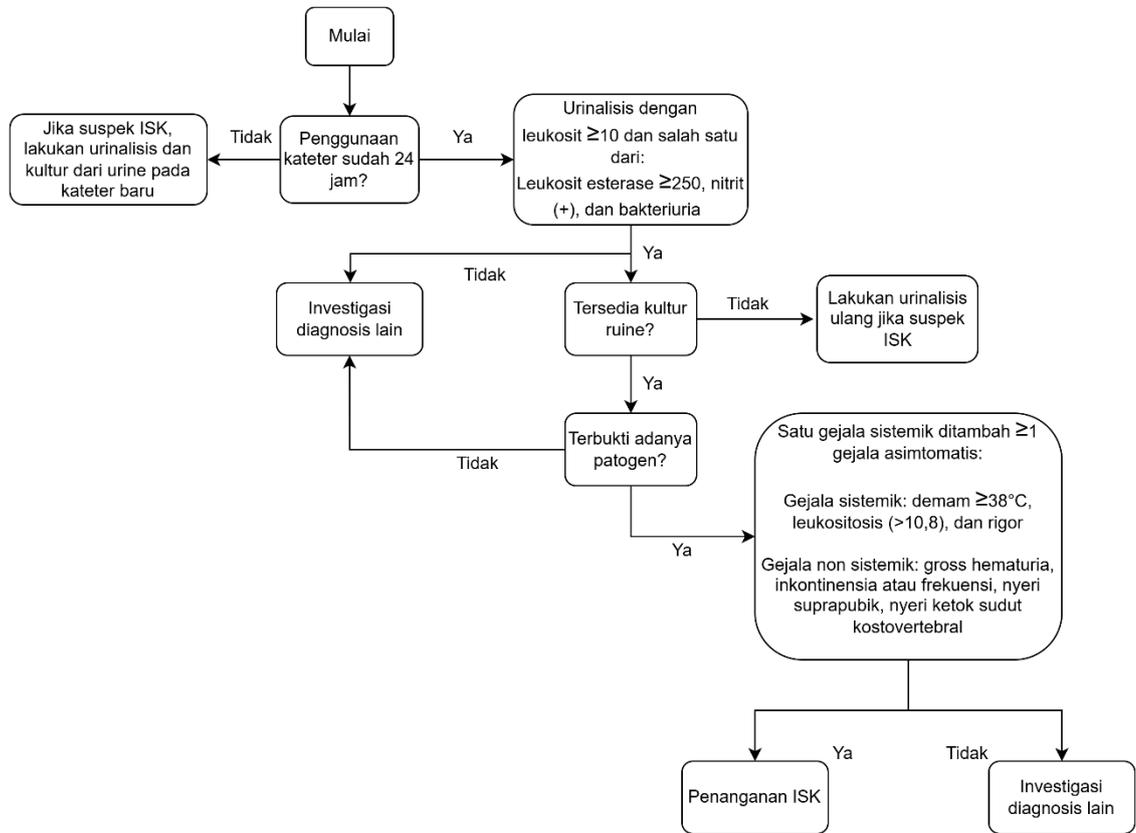
Beberapa bakteri pencetus ISK yang termasuk pada golongan bakteri Gram negatif mampu mengubah senyawa nitrat yang terkandung di urine menjadi nitrit dengan bantuan enzim reduktase. Enzim reduktase ini disekresikan sebagai usaha untuk mempertahankan kondisi lingkungan tempatnya berkembang biak demi kelangsungan hidupnya.³⁰

Melalui proses anamnesis, dokter mampu mendapatkan informasi mengenai keluhan dari pasien ISK. Gejala-gejala pada gambar di bawah dipilih karena sifatnya yang khas pada sebagian besar pasien ISK. Sesuai konsensus interdisipliner dari penelitian terdahulu, dapat disimpulkan bahwa gejala-gejala yang disebutkan pada gambar dianggap memadai untuk memulai pengobatan antibiotik empiris.³¹

Berikut disertakan algoritma diagnosis untuk penyakit ISK. Langkah-langkah algoritma di bawah berisi instruksi untuk memastikan bahwa sampel urin yang tepat dikumpulkan dan diinterpretasikan. Pertama, akan diklarifikasi bahwa sampel dari kateter yang dipasang tidak lebih dari 48 jam setelah pengambilan sampel atau jumlah sel skuamosa yang tinggi (ditemukan lebih dari >5 sel) pada urinalisis. Hal ini mengindikasikan adanya risiko kontaminasi, sehingga sampel urine tidak boleh digunakan dalam pemeriksaan diagnostik. Infeksi saluran kemih menjadi kecurigaan utama ketika terdapat piuria (>10 sel leukosit) bersama dengan satu indikator infeksi lainnya (nitrit, bakteri, atau leukosit esterase) dari hasil urinalisis.³¹



Gambar 2.3 Algoritma Diagnosis ISK Tanpa Riwayat Penggunaan Kateter³¹



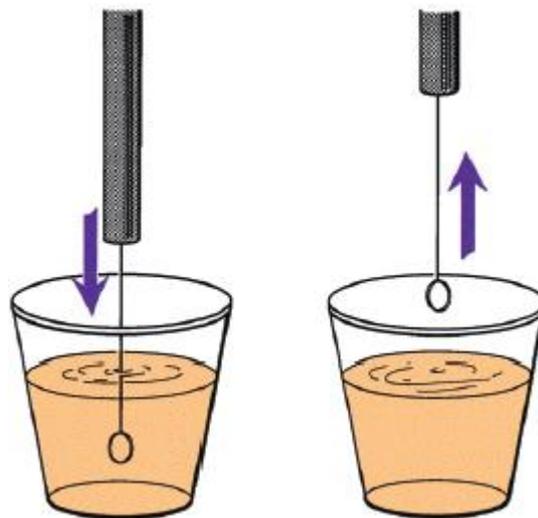
Gambar 2.4 Algoritma Diagnosis ISK dengan Riwayat Penggunaan Kateter³¹

2.2 Kultur Urine

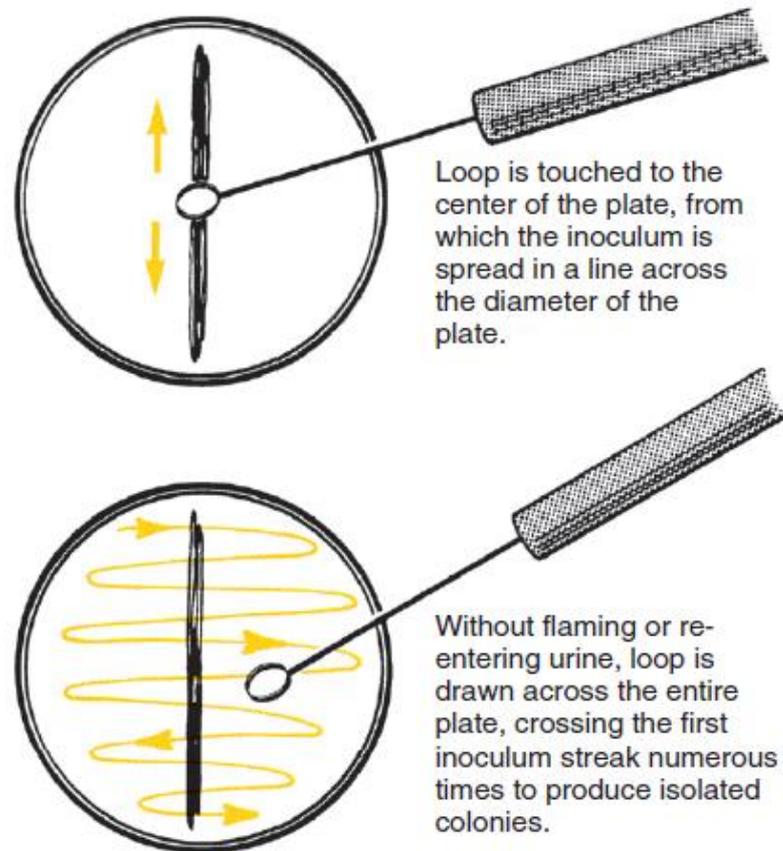
2.2.1 Definisi dan Prosedur Pelaksanaan Pemeriksaan

Pemeriksaan standar emas untuk diagnosis ISK adalah kultur urine.³² Berbagai variasi pendekatan kultur telah digunakan sejak tahun 1960-an untuk tujuan semi-kuantifikasi, isolasi, dan identifikasi awal mikroorganisme yang termasuk dalam sampel urine. Spesimen urine porsi tengah harus dibiakan agar dokter dapat memilih terapi antibiotik yang sesuai dengan bakteri pencetus ISK. Saat ini, sebagian besar kultur spesimen yang diambil dari urine porsi tengah diinokulasi hanya dengan media agar darah dan media agar MacConkey.³³

Langkah pertama dalam kultur urine adalah pastikan urine tercampur dengan baik sebelum dilakukannya inokulasi. *Loop* yang telah dikalibrasi dimasukkan secara vertikal ke dalam wadah spesimen urine (Gambar 2.6). Setelah itu, pelat diinokulasi di atas media agar untuk menghasilkan tampilan koloni yang terpisah (Gambar 2.7). Kultur urine lalu ditutup dan kemudian disimpan pada suhu 35°C sepanjang malam. Sebagian besar waktu, inkubasi selama setidaknya 24 jam diperlukan untuk mengidentifikasi uropatogen.³⁴



Gambar 2.5 Metode Mencilupkan *Loop* Terkalibrasi³⁴



Gambar 2.6 Metode Inokulasi pada Media Agar³⁴

Penggunaan media agar darah domba 5% dan agar MacConkey memungkinkan deteksi sebagian besar basil Gram negatif, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, dan *Enterococcus*. Hal ini disebabkan karena media agar MacConkey selektif terhadap berbagai macam bakteri Gram negatif sementara agar darah bersifat lebih nonselektif terhadap golongan bakteri yang lebih luas, termasuk bakteri Gram positif. Untuk menghemat biaya dan menyederhanakan kultur pengolahan, banyak laboratorium menggunakan lempeng agar yang terbelah setengah (*biplate*); satu sisi mengandung 5% agar darah domba dan separuh lainnya

berisi agar MacConkey.³⁴ Dengan demikian, hanya kedua media tersebut yang harus dipilih untuk inokulasi dalam kasus rutin ISK.³³ Serangkaian tes identifikasi biokimia biasanya dilakukan sebagai respon terhadap kultur urine positif untuk mengidentifikasi spesies atau genus bakteri yang terlibat.³²

2.2.2 Prinsip Pemeriksaan

Kultur urine digunakan untuk mendeteksi bakteriuria dan menilai sensitivitas antibiotik. Meskipun jumlah bakteri yang terdeteksi sebesar 10^5 CFU/mL sering mengindikasikan bakteriuria berat, jumlah yang lebih rendah berpotensi ISK pada seorang pasien.³⁵ Satu organisme patogen yang identik yang tumbuh pada konsentrasi $\geq 10^5$ CFU/mL pada sampel urine mengarah pada diagnosis ISK. Jika terdapat pertumbuhan bakteri campuran, bahkan satu bakteri nonpatogen yang tumbuh (seperti spesies *Lactobacillus*, Stafilokokus koagulase negatif, atau spesies *Corynebacterium*), jumlah koloni kurang dari 10^5 CFU/mL, atau pertumbuhan bakteri apa pun sementara hasil kultur urine negatif, maka kultur urine tersebut dianggap terkontaminasi, sehingga ISK tidak dapat didiagnosis.³⁶

2.2.3 Hasil dan Interpretasi Pemeriksaan

Infeksi saluran kemih memiliki ambang batas bakteri sebesar 10^5 CFU/mL. Keberadaan bakteri pada kultur dengan menggunakan spesimen dari aspirasi suprapubik (bakteri $>10^3$ CFU/mL), kateter (bakteri $>10^4$ CFU/mL), atau urine porsi tengah (bakteri $>10^5$ CFU/mL) adalah acuan standar untuk diagnosis ISK. Urine yang tidak segera diuji atau kontaminasi adalah penyebab utama kultur positif palsu. Penggunaan antibiotik, sabun dalam urine, obstruksi total pada sistem saluran

kemih bagian bawah, tuberkulosis ginjal, dan diuresis adalah penyebab potensial kultur negatif palsu. Bakteri kulit saprofit, termasuk *Neisseria sp.*, *Staphylococcus sp.*, dan *Difteri sp.*, ditemukan pada spesimen dengan jumlah organisme $<10^4$ CFU/mL.¹⁴

2.3 Nitrit Urine

2.3.1 Definisi dan Prosedur Pelaksanaan Pemeriksaan

Nitrit adalah produk sampingan dari metabolisme nitrat, yang dihasilkan oleh bakteri yang memiliki enzim reduktase, seperti bakteri dalam kelompok *Enterobacteriaceae*, maka pengujian nitrit urine digunakan untuk mendiagnosis bakteriuria. Menurut penelitian yang sudah ada, nitrit memiliki tingkat sensitivitas 53% dan spesifisitas 98%.¹³ Pemeriksaan nitrit urine dengan menggunakan dipstik dilakukan dengan mengikuti prosedur alat, yaitu strip dipstik dicelupkan ke dalam urine selama satu menit, kemudian dibaca hasilnya dengan menggunakan alat dipstik standar.³⁷

2.3.2 Prinsip Pemeriksaan

Prinsip pemeriksaan nitrit dalam urine adalah terdapat sebagian besar mikroorganisme penyebab ISK memiliki kemampuan mengubah nitrat urine menjadi nitrit. Konversi ini terjadi dalam urine yang tetap berada di kandung kemih selama beberapa jam (3-4 jam).¹⁷ Bakteri Gram negatif golongan *Enterobacteriaceae* mereduksi nitrat untuk membentuk nitrit yang dibantu oleh enzim reduktase setelah bakteri berada di dalam urine selama setidaknya 4 jam.³⁰

Nitrit yang bersifat anorganik (NO^{-3}) adalah bahan terakhir yang diproduksi oleh bakteri uropatogenik. Senyawa nitrit akan digunakan oleh bakteri tersebut dalam memenuhi kebutuhan oksigen yang berperan sebagai akseptor hidrogen untuk pembentukan energi. Hal inilah yang dapat menghasilkan temuan nitrit urine positif.³⁰ Metode dipstik urine untuk mendeteksi nitrit adalah cara yang hemat biaya dan cepat untuk mengonfirmasi ISK.¹⁷

2.3.3 Interpretasi Hasil Pemeriksaan

Tes nitrit urine menggunakan reaksi kimia yang menghasilkan reaksi berwarna ketika kertas penyerap bersentuhan dengan urine. Strip tes reagen dicelupkan ke dalam sampel urine yang homogen hingga beberapa detik. Data dapat dibaca secara visual (mata) atau menggunakan alat pembaca. Interpretasi dilakukan menurut warna yang dihasilkan dibandingkan dengan warna standar terhadap reagen yang tersedia di pabrik.³⁰

Adanya bakteri penghasil nitrit, adanya urine di dalam kandung kemih selama lebih dari empat jam (sehingga dapat memberikan waktu yang cukup bagi bakteri untuk mengubah nitrat menjadi nitrit), serta pola makan yang mengandung cukup banyak nitrat (contohnya daging olahan, sayur seledri, selada, peterseli, dll.) merupakan faktor-faktor yang dapat menyebabkan hasil tes nitrit urine positif. Hasil positif palsu dapat terjadi akibat penyimpanan urine yang tidak tepat, sehingga mendorong pertumbuhan bakteri. Obat-obatan seperti *phenazopyridine* dan senyawa bit yang mengubah urine menjadi merah dalam lingkungan asam dapat pula menghasilkan temuan positif palsu.¹⁴

Temuan negatif palsu pun sering terjadi salah satunya disebabkan oleh urine yang belum berada di dalam vesika urinaria selama lebih dari 4 jam, pH urine <6, kadar urobilinogen urine tinggi, dan pasien memiliki diet rendah nitrat.³⁸ Penggunaan asam askorbat (makanan dan minuman yang memiliki kadar vitamin C lebih dari 50 mg/dL) pun dapat menyebabkan hasil negatif palsu karena asam askorbat bereaksi dengan garam diazonium yang dapat menurunkan aktivitas enzim nitrit reduktase, sehingga dapat mencegah perubahan warna pada pita dipstik.^{14,39}

2.4 Leukosit Esterase

2.4.1 Definisi dan Prosedur Pelaksanaan Pemeriksaan

Leukosit esterase pada tes dipstik urine adalah suatu pemeriksaan untuk mendeteksi enzim esterase di dalam urine.¹¹ Butiran azurofilik granulosit mengandung leukosit esterase. Leukosit utuh dan lisis dapat ditemukan dengan tes leukosit esterase.¹⁴ Ekstrak butiran azurofilik neutrofil manusia (primer) mengandung hingga 10 protein yang menunjukkan aktivitas esterolitik, yaitu aktivitas esterase yang biasanya digunakan sebagai penanda suatu infeksi. Neutrofil biasanya bersifat reaktif jika terdapat bakteri infeksi di dalam urine, maka dari itu aktivitas leukosit esterase yang positif dapat dijadikan indikasi ISK.⁴⁰

2.4.2 Prinsip Pemeriksaan

Leukosit esterase mengkatalis hidrolisis ester untuk menghasilkan alkohol dan asam. Sebagai contoh, senyawa 3-hidroksi-5-fenil- pirol- N- tosyl- l- alanin ester yang berperan sebagai substrat akan bereaksi jika adanya leukosit esterase

untuk membentuk alkohol pirol. Alkohol kemudian bereaksi dengan garam diazonium untuk menghasilkan warna ungu. Intensitas dari warna yang dihasilkan *reagent strip* sebanding dengan jumlah enzim yang ada, yaitu terkait dengan jumlah leukosit yang ada. Sel-sel urothelium dan eritrosit tidak berkontribusi pada tingkatan enzim esterase.⁴¹

2.4.3 Interpretasi Hasil Pemeriksaan

Pada prinsipnya, perubahan warna strip leukosit esterase dihasilkan dari reaksi diazotisasi antara esterase yang disekresikan oleh leukosit dan substrat pada bantalan strip. Partikel netral melepaskan esterase, yang bereaksi dengan substrat pada strip untuk menghasilkan fenol indol. Jika hal ini terjadi maka dianggap hasil tes leukosit esterasesnya positif.⁴⁰

Temuan positif palsu dapat terjadi ketika terdapat cairan vagina terkontaminasi bahan kimia seperti *phenazopyridine*, nitrofurantoin, atau bit yang mampu mengubah urine menjadi merah dalam suasana asam.¹⁴ Pita dipstik yang sudah kadaluarsa serta penyimpanan pita dipstik yang tidak baik dapat menghasilkan temuan positif palsu pula. Hasil protein yang meningkat (500 mg/dL), hiperglikemia (>3 g/dL), dan berat jenis yang tinggi dapat menyebabkan pembacaan negatif palsu.¹⁴ Faktor lainnya yang dapat menghasilkan temuan negatif palsu adalah adanya keton atau protein pada urine, konsumsi vitamin C dan antibiotik tertentu, dan temperatur sampel urine yang di bawah suhu ruangan.³⁸

2.5 Jumlah Leukosit Urine

2.5.1 Definisi dan Prosedur Pelaksanaan Pemeriksaan

Mikroskopik urine adalah pemeriksaan rutin urine yang menggunakan mikroskop untuk mendeteksi dan memperkirakan berbagai macam sel dalam urine, termasuk leukosit. Prosedur pemeriksaan mikroskopik urine dimulai dari sentrifugasikan sekitar 5 mL urine dalam tabung kerucut bertingkat selama 5-10 menit dengan kecepatan 1000-2000 rpm. Setelah itu, buang supernatan yang terbentuk untuk mendapatkan 1 atau 2 tetes endapan urine. Kemudian letakkan campuran endapan pada *slide* objek yang bersih yang sudah ditutup oleh *cover object slide* dan amati di bawah mikroskop. Pada awalnya, amati di bawah perbesaran rendah (objektif 10X) sebagai proses pemindaian kemudian amati di bawah daya tinggi (objektif 10X).⁴²

Saat memeriksa sedimen urine di bawah mikroskop, perhatikan pada aspek-aspek tertentu seperti pemindahan sedimen urine dengan hati-hati ke *slide*, penggunaan pencahayaan yang tepat serta pembesaran yang tepat, penggunaan *slide* yang bersih dan mencegah pengeringan sedimen urine, dll.⁴²

2.5.2 Prinsip Pemeriksaan

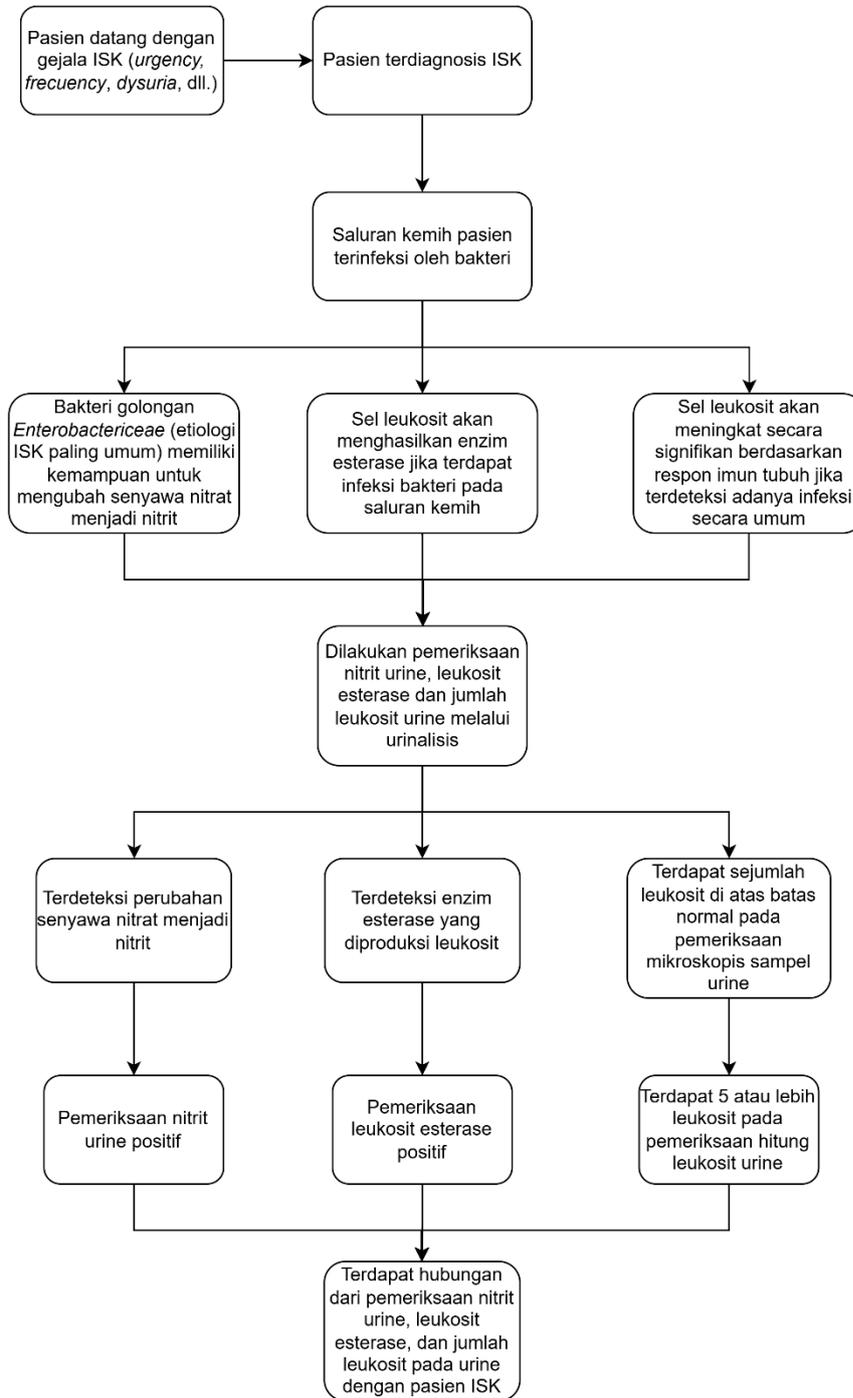
Leukosit pada urine didefinisikan sebagai didapatkannya 5-10 leukosit/LPB atau lebih dari 10 leukosit/mm³ dari urine porsi tengah menurut hitungan ruang.¹⁴ Terdapat kurang dari 5 leukosit/urine dianggap sebagai temuan urine yang normal. Peningkatan jumlah leukosit (terutama neutrofil) dalam urine dapat mengindikasikan adanya infeksi atau peradangan pada saluran kemih. Infeksi, baik

bakteri maupun nonbakteri, dapat berpusat di parenkim ginjal (pielonefritis) atau dapat terlokalisasi sebagai sistitis, prostatitis, uretritis, atau balanitis.⁴¹

2.5.3 Interpretasi Hasil Pemeriksaan

Piuria adalah ciri khas inflamasi dan kehadiran neutrofil sebagai sel polimorfonuklear (PMN) dapat terdeteksi dan dihitung dalam spesimen urine porsi tengah. Pasien dengan lebih dari 400.000 PMN yang diekskresikan ke dalam urine per jam memiliki kemungkinan besar terinfeksi saluran kemih. Keberadaan lebih dari 8 PMN/mm³ berkorelasi baik dengan tingkat ekskresi urine per jam dan tingkatan ISK pada pasien.³⁴ Temuan leukosit pada urine yang masif dapat mencerminkan pecahnya abses ginjal atau abses saluran kemih lainnya.⁴¹

2.6 Kerangka Pemikiran



Gambar 2.8 Kerangka Pemikiran^{42,43}

2.7 Hipotesis Penelitian

Adapun hipotesis dalam penelitian ini, yaitu sebagai berikut.

H0: Tidak terdapat korelasi antara nitrit urine, leukosit esterase, dan jumlah leukosit terhadap pasien ISK.

H1: Terdapat korelasi antara nitrit urine, leukosit esterase, dan jumlah leukosit terhadap pasien ISK.