

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Infeksi Saluran Kemih (ISK)

2.1.1 Terminologi

Infeksi saluran kemih (ISK) berkaitan dengan interaksi virulensi bakteri dan host. ISK berhubungan dengan interaksi antara bakteri patogen dan urotelium, bakteri patogen ini menginvasi sel urotelium dari saluran kemih. ISK merupakan infeksi akibat terbentuknya koloni bakteri di saluran kemih. Saluran kemih yang bisa terinfeksi antara lain urethra (*urethritis*), kandung kemih (*cystitis*), ureter (*ureteritis*), jaringan ginjal (*pyelonefritis*).¹

ISK menunjukkan adanya pertumbuhan dan perkembangbiakan bakteriyang bermakna di saluran kemih. Bakteriuria bermakna menunjukkan pertumbuhan mikroorganisme murni lebih dari 10^5 *colony forming units* (cfu/ml) pada biakan urin. Bakteriuria bermakna tanpa disertai presentasi klinis ISK dinamakan bakteriuria asimtomatik (*covert bacteriuria*). Sebaliknya bakteriuria bermakna disertai presentasi klinis ISK dinamakan bakteriuria bermakna simptomatik.¹

2.1.2 Etiologi

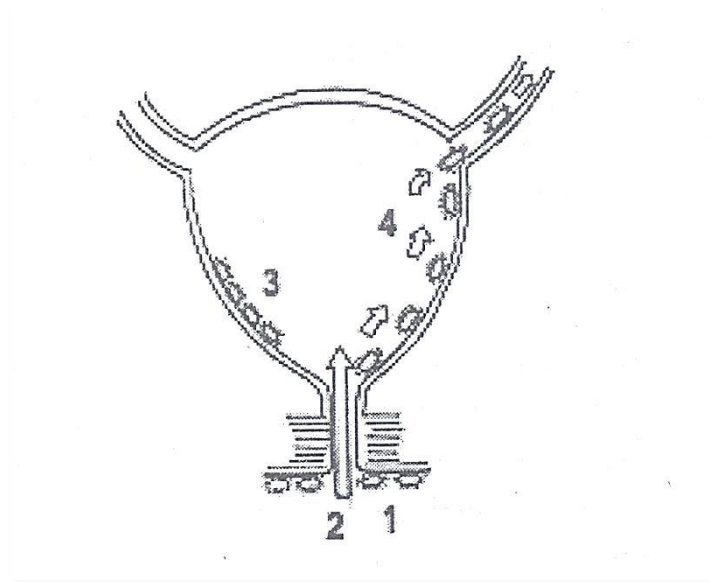
Lebih dari 90% pasien ISK akut di Amerika dengan struktur dan fungsi anatomi yang normal disebabkan oleh *Eschericia coli*, 10-20% disebabkan oleh *Staphylococcus saphropiticus* koagulase negatif, kurang dari 5% ISK disebabkan oleh bakteri lain seperti *Enterobacteriaceae* atau *Enterococcus*. ISK dengan obstruksi anatomi atau karena pemakaian kateter disebabkan oleh *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*. ISK karena *Candida albicans* jarang ditemukan, banyak ditemukan pada pasien dengan diabetes. *S.saprophyticus* merupakan penyebab kedua terbanyak pada wanita muda dengan aktifitas seksual yang aktif.¹⁵

Tabel 2. Etiologi ISK¹⁵

Mikroorganisme	Pasien rawat jalan (%)	Pasien rawat inap (%)
<i>Eschericia coli</i>	53-72	18-57
<i>Staphylococcus</i> koagulase negatif	2-8	2-13
<i>Klebsiella</i>	6-12	6-15
<i>Proteus</i>	4-6	4-8
<i>Morganella</i>	3-4	5-6
<i>Enterococcus</i>	2-12	7-16
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2-4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0-2	0-4
<i>Pseudomonas</i>		
<i>Candida</i>	0-4	1-11
	3-8	2-26

2.1.3 Patogenesis

Patogenesis ISK sangat kompleks, menyangkut interaksi dari berbagai faktor baik dari pihak pejamu (*host*) maupun virulensi kuman. Secara teoritis ISK dapat terjadi melalui berbagai jalur, yaitu secara ascendens, hematogen, limfogen, dan perkontinuitatum.⁴ Pada anak dan dewasa umumnya ISK terjadi melalui jalur ascendens yaitu dari daerah perineum melalui orificium uretra ke vesika urinaria dan ginjal. Jalur hematogen diduga berperan penting dalam patogenesis ISK pada neonatus. ISK pada neonatus dapat juga terjadi secara ascendens, biasanya akibat tindakan instrumentasi tertentu seperti pemasangan kateter vesika urinaria atau sistoskopi. Pada keadaan ini, ginjal yang terinfeksi dapat menjadi sumber invasi bakteri patogen ke dalam peredaran darah dan terjadi urosepsis.¹⁶⁻¹⁸



Gambar¹⁹. Masuknya kuman secara ascending ke dalam saluran kemih. (1) kolonisasi kuman di sekitar urin, (2) masuknya kuman melalui uretra ke vesika urinaria, (3) penempelan kuman pada dinding vesika urinaria, (4) masuknya kuman melalui ureter ke ginjal

2.1.3.1 Faktor Pejamu (*host*)

Urin merupakan media yang baik untuk pertumbuhan bakteri, namun demikian tubuh mempunyai mekanisme pertahanan tubuh untuk mencegah perkembangbiakan dan invasi bakteri ke dalam tubuh. Mekanisme ini secara umum dapat diklasifikasikan menjadi mekanisme fungsional, anatomis, dan imunologis.¹⁷

Pada keadaan anatomi yang normal, pengosongan vesika urinaria menjamin pengeluaran urin dan mikroorganisme patogen yang mungkin berada dalam urin secara efektif. Pengosongan buli-buli yang tidak sempurna akan menyebabkan terbentuknya urin residu (sisa). Hal ini terjadi apabila terdapat refluks vesiko-ureter atau obstruksi. Refluks vesiko-ureter, obstruksi, dan beberapa kelainan uronefropati kongenital juga merupakan faktor predisposisi terjadinya ISK. Demikian pula kelainan fungsional saluran kemih seperti buli-buli neurogenik dan nonneurogenik atau inkontinensia merupakan predisposisi terjadinya ISK.^{1,20}

Respon imunologis tubuh terhadap ISK dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, lokasi infeksi, paparan sebelumnya terhadap bakteri patogen sejenis dan virulensi bakteri yang menginfeksi. Respon inflamasi diaktifkan oleh mediator kemotaktik yang dilepaskan pada saat bakteri

patogen melekat ke dinding sel uroepitel. Mediator ini akan menarik leukosit polimorfonuklear ke lokasi terjadinya infeksi sehingga terjadi respon inflamasi lokal.¹⁷ Leukosit yang tertarik ke lokasi infeksi disalurkan kemih menyebabkan pyuria. Pyuria juga bisa terjadi pada keadaan non infeksi. Keadaan non infeksi yang bisa menyebabkan pyuria antara lain batu saluran kemih, tumor saluran kemih, reaksi obat dan bahan kimia seperti cyclophosphamide. Pada infeksi Klamidiasis, tuberkulosis, brucellosis, dan pada pasien yang sudah mendapatkan antibiotik, bisa nampak adanya pyuria pada urin steril.²¹

2.1.3.2 Virulensi Bakteri

Bakteri patogen yang berhasil masuk ke saluran kemih harus mempunyai kemampuan untuk berkembangbiak dalam urin dan mampu mengatasi derasnya aliran urin saat miksi serta mekanisme pertahanan alamiah lainnya di saluran kemih.¹⁷ Bakteri uropatogen adalah strain bakteri yang mempunyai faktor virulensi spesifik untuk menimbulkan kolonisasi pada uroepitel.¹⁸

Tahap awal terjadinya infeksi adalah terjadinya perlekatan bakteri pada sel epitel. Kemampuan bakteri untuk melekat pada sel uroepitel merupakan faktor penting terjadinya ISK. Tahap berikutnya baru terjadi penetrasi bakteri ke jaringan, proses inflamasi dan kerusakan sel. *E.coli*

mempunyai daya melekat pada uroepitel karena adanya zat adhesin di membran luar bakteri, pada kapsul dan rambut (pili) spesifik yang disebut *fimbriae*.¹⁸ Pili tipe I, *mannose-sensitive* berperan penting pada pembentukan kolonisasi di kandung kemih. Pili tipe P, berperan pada pembentukan koloni di ginjal. Pili ini dikode oleh gen *pap* (*pyelonephritis-associated pili*). Ekspresi dari produksi *pap* menimbulkan respon stimulasi berupa temperatur dan konsentrasi glukosa.

Kerusakan pada ginjal juga dapat terjadi karena produksi polisakarida oleh organisme yang mengakibatkan terhambatnya proses fagositosis. Hemolisin dapat menyebabkan kerusakan jaringan secara langsung. Endotoxin dari organisme gram negatif dapat menyebabkan inflamasi dan kerusakan parenkim ginjal.²¹

2.1.4 Kriteria ISK

Tabel 3. Kriteria ISK²²

Kriteria	Infeksi Saluran Kemih Simptomatik / <i>Symptomatic Urinary Tract Infection (SUTI)</i> (Ditemukannya salah satu dari kriteria di bawah ini):
1a	Pasien menggunakan kateter urin saat pengambilan spesimen dan ditemukannya minimal satu tanda atau gejala: demam (> 38°C), nyeri suprapubik, nyeri costovertebral, dan adanya kultur urin positif dengan menunjukkan pertumbuhan kuman $\geq 10^5$ colony-forming units (CFU)/ml dengan tidak lebih dari 2 spesies mikroorganisme. ATAU Pasien dengan kateter urin yang dilepas lebih dahulu dalam 48 jam untuk pengumpulan spesimen atau permulaan tanda/gejala dan ditemukan minimal satu tanda atau gejala: demam (> 38°C), <i>urgency</i> , <i>frequency</i> , <i>dysuria</i> , nyeri suprapubik, nyeri costovertebral, dan adanya

kultur urin positif dengan menunjukkan pertumbuhan kuman $\geq 10^5$ colony-forming units (CFU)/ml dengan tidak lebih dari 2 spesies mikroorganisme.

1b Pasien tanpa kateter urin saat pengumpulan spesimen/ 48 jam sebelumnya atau permulaan tanda/ gejala , dan ditemukannya minimal satu tanda atau gejala yang menyertai : demam $> 38^\circ\text{C}$ pada pasien usia ≤ 65 tahun, *urgency, frequency*, dysuria, nyeri suprapubik, nyeri costovertebral, adanya kultur urin positif dengan menunjukkan pertumbuhan kuman $\geq 10^5$ CFU/ml dengan tidak lebih dari 2 spesies mikroorganisme.

2a Pasien menggunakan kateter urin saat pengambilan spesimen dan ditemukannya minimal satu tanda atau gejala: demam ($> 38^\circ\text{C}$), nyeri suprapubik, nyeri costovertebral, dan nilai positif pada urinalisis dengan menunjukkan salah satu dari kriteria berikut ini:

- Dipstick positif untuk leukosit esterase dan/atau nitrat
- Pyuria (spesimen urin dengan leukosit ≥ 10 leukosit/ mm^3 atau ≥ 3 leukosit/high power field pada urin tanpa disentrifugasi)
- Tampak mikroorganisme pada pengecatan gram spesimen urin tanpa sentrifugasi dan kultur urin positif dengan menunjukkan pertumbuhan kuman $\geq 10^3$ dan $< 10^5$ CFU/ml dengan tidak lebih dari 2 spesies mikroorganisme

ATAU

Pasien dengan kateter urin yang dilepas dalam 48 jam sebelum pengumpulan spesimen atau permulaan tanda/ gejala dan ditemukannya minimal satu tanda atau gejala: demam ($> 38^\circ\text{C}$), *urgency, frequency*, dysuria, nyeri suprapubik, nyeri costovertebral, dan positif urinalisis dengan ditemukannya salah satu kriteria :

- Dipstick positif untuk leukosit esterase dan/atau nitrat
 - Pyuria (spesimen urin dengan ≥ 10 leukosit / mm^3 atau ≥ 3 leukosit/hpf pada urin tanpa sentrifugasi)
 - Adanya mikroorganisme yang terlihat pada pengecatan gram spesimen urin tanpa sentrifugasi dan kultur urin positif dengan menunjukkan perkembangan mikroorganisme $\geq 10^3$ dan $< 10^5$ CFU/ml dengan tidak lebih dari dua spesies mikroorganisme.
-

2b	<p>Pasien tanpa kateter urin saat pengumpulan spesimen/ 48 jam sebelumnya atau permulaan tanda/ gejala, dan ditemukannya satu tanda atau gejala yang menyertai : demam > 38°C pada pasien usia ≤ 65 tahun, <i>urgency</i>, <i>frequency</i>, dysuria, nyeri suprapubik, nyeri costovertebral, dan positif urinalisis dengan ditemukannya salah satu kriteria :</p> <ol style="list-style-type: none"> Dipstick positif untuk leukosit esterase dan/atau nitrat Pyuria (spesimen urin dengan ≥ 10 leukosit /mm³ atau ≥ 3 leukosit/hpf pada urin tanpa sentrifugasi) Adanya mikroorganisme yang terlihat pada pengecatan gram spesimen urin tanpa sentrifugasi dan kultur urin positif dengan menunjukkan perkembangan mikroorganisme ≥ 10³ dan < 10⁵ CFU/ml dengan tidak lebih dari dua spesies mikroorganisme.
3	<p>Pasien ≤ 1 tahun dengan atau tanpa kateter urin dengan disertai minimal salah satu gejala atau tanda : demam (> 38° C core), hipotermia (< 36°C core), apneu, bradikardia, dysuria, lethargi, atau muntah dan kultur urin positif dengan menunjukkan pertumbuhan bakteri ≥ 10⁵ CFU/ml dengan tidak lebih dari 2 spesies mikroorganisme.</p>
4	<p>Pasien ≤ 1 tahun dengan atau tanpa kateter urin dengan disertai minimal salah satu gejala atau tanda : demam (> 38° C core), hipotermia (< 36°C core), apneu, bradikardia, dysuria, lethargi, atau muntah dan urinalisis positif yang menunjukkan salah satu kriteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> Dipstick positif untuk leukosit esterase dan/atau nitrit Pyuria (spesimen urin dengan ≥ 10 leukosit/mm³ atau ≥ 3 leukosit/ high power field pada urin tanpa sentrifugasi) Adanya mikroorganisme yang terlihat pada pengecatan gram spesimen urin tanpa sentrifugasi dan kultur urin positif dengan menunjukkan perkembangan mikroorganisme ≥ 10³ dan < 10⁵ CFU/ml dengan tidak lebih dari dua spesies mikroorganisme.
Kriteria	<p>Infeksi Saluran Kemih Asimptomatik /<i>Asymptomatic Bacteremic Urinary Tract Infection (ABUTI)</i></p> <p>Pasien dengan* atau tanpa kateter urin menetap tidak memiliki tanda atau gejala (seperti tidak demam (> 38°C) untuk pasien ≤ 65 tahun; untuk beberapa umur pasien, tidak ada <i>urgency</i>, <i>frequency</i>, dysuria, nyeri suprapubik, nyeri costovertebral, ATAU pada pasien ≤ 1 tahun, tidak ada demam (> 38° C core), hipotermia (< 36°C core), apneu, bradikardia, dysuria, lethargi, atau muntah) dan kultur urin positif dengan pertumbuhan > 10⁵ CFU/ml dengan tidak lebih dari 2 spesies mikroorganisme uropathogen** dan kultur darah positif dengan 1 jenis mikroorganisme yang sesuai dengan kultur urin. Demam bukan merupakan kriteria diagnostik untuk pasien dengan usia tua (> 65 tahun), oleh karena itu adanya demam belum tentu menentukan bahwa pasien tidak termasuk dalam kriteria infeksi saluran kemih asimptomatik.</p> <p>* Kateter urin terpasang dalam 48 jam sebelum pengumpulan spesimen atau permulaan tanda/gejala.</p> <p>**Mikroorganisme uropatogen adalah: Gram negatif bacilli, <i>Staphylococcus</i> spp., yeasts, beta-hemolytic <i>Streptococcus</i> spp.,</p>

Enterococcus spp., *Gardnerella vaginalis*, *Aerococcus urinae*, dan *Corynebacterium* (urease positif).

2.2 Diagnosis ISK

Standart baku emas untuk mendiagnosis ISK adalah biakan/kultur urin serta adanya tanda-tanda klinis yang muncul. Metode diagnosis selain standart baku emas yaitu urinalisis. Penegakan diagnosis ISK harus dilakukan secara adekuat dan juga cepat agar penanganannya bisa secepat mungkin sehingga terhindar dari komplikasi. Diagnosis yang salah akan mengakibatkan pemberian perlakuan dan obat yang tidak semestinya. Lebih dari itu, kegagalan diagnosis juga dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan ginjal yang progresif. Untuk itu setiap langkah dalam mendiagnosis harus diperhatikan, mulai dari pengumpulan sampel sampai menginterpretasikannya.

2.2.1 Metode Pengumpulan Sampel (Kemih)

Sampel yang ideal didapatkan dari urin pancar tengah, yang segera ditampung setelah orifisium urethra terbuka. Cara lain yaitu dengan urin tampung, namun resiko kontaminasi cukup tinggi, cara ini banyak digunakan untuk bayi dan anak kecil. Kateterisasi merupakan cara pengambilan sampel urin dengan risiko kontaminasi minimal, namun perlu diingat risiko terjadinya

infeksi dan efek psikologis pada anak berusia diatas 1 tahun. Pada pasien yang dipasang kateter menetap, dapat dilakukan sampling dengan aspirasi melalui selang kateter. Aspirasi suprapubik merupakan cara terbaik untuk mendapatkan sampel urin tanpa risiko kontaminasi.⁹ Aspirasi suprapubik ini dapat dilakukan pada bayi, sebab hingga usia 1 tahun kandung kemih masih merupakan organ intraabdominal. Namun terdapat risiko terjadi hematuria makroskopis *transien* sebanyak 2% serta lebih banyak lagi risiko hematuria mikroskopis.²³

2.2.2 Diagnosis Laboratorium ISK

Untuk mendiagnosis ISK dapat memakai analisa urin rutin, pemeriksaan mikroskop urin segar tanpa putar, kultur urin serta jumlah kuman/mL urin sebagai protokol. Standart baku emas untuk penegakan diagnosis ISK adalah kultur urin.

1) Metode Kultur

Kultur urin merupakan tes yang penting karena selain dapat menunjukkan adanya koloni infeksi, tes ini juga dapat mengidentifikasi mikroorganisme yang menginfeksi pasien. Kriteria yang sering digunakan untuk menunjukkan adanya bakteriuria adalah adanya bakteri $\geq 10^5$ CFU/mL, kriteria ini terlihat dari adanya >100 koloni kuman di media kultur.²¹ Jumlah koloni $< 10^3$ koloni/ml urin, maka bakteri yang tumbuh kemungkinan besar hanya merupakan kontaminasi flora normal dari muara uretra. Perolehan jumlah koloni antara $10^3 - 10^5$

koloni/ml urin, kemungkinan kontaminasi belum dapat disingkirkan dan sebaiknya dilakukan biakan ulang dengan bahan urin yang baru. Faktor yang dapat mempengaruhi jumlah kuman adalah kondisi hidrasi pasien, frekuensi berkemih dan pemberian antibiotika sebelumnya. Perlu diperhatikan pula banyaknya jenis bakteri yang tumbuh, bila >3 jenis bakteri yang terisolasi, maka kemungkinan besar bahan urin yang diperiksa telah terkontaminasi.²⁴ Ada beberapa metode semikuantitatif kultur urin yaitu *standart loop inoculum* dan *filter paper inoculum*. Metode yang simpel untuk digunakan adalah *standart loop inoculum*.²¹

2) Metode Deteksi Bakteriuria dengan Mikroskopis Urin

Bakteriuria bisa dideteksi secara mikroskopis menggunakan pengecatan gram tanpa sentrifugasi spesimen urin, pengecatan gram dengan sentrifugasi urin, atau observasi langsung bakteri dalam spesimen urin. Pengecatan gram tanpa sentrifugasi spesimen urin merupakan metode yang sederhana. Spesimen urin diletakkan di atas *object glass*, dikeringkan, lalu diwarnai dengan cat gram, kemudian diamati dibawah mikroskop.²⁵

Preparat urin tanpa sentrifugasi menunjukkan adanya bakteriuria signifikan bila menunjukkan adanya bakteri $>10^5$ CFU/ml. Adanya satu sel bakteri pada *oil-immersion field* spesimen urin dengan pewarnaan gram dan tanpa sentrifugasi menunjukkan nilai 100.000 CFU/ml urin.²⁶

3) Metode Deteksi Pyuria dengan Mikroskopis Urin

Pyuria merupakan adanya pus (leukosit) pada urin. Pyuria dapat dideteksi dan diukur secara mikroskopis dengan mengukur nilai ekskresi leukosit urin, menghitung leukosit dengan hemositometer, menghitung leukosit di spesimen urin dengan pengecatan gram, atau menghitung leukosit di spesimen yang disentrifugasi. Tujuan tes mikroskopis urin ini untuk melihat leukosit, silinder leukosit, dan elemen seluler lain yang bisa diamati secara langsung. Kelemahan dari tes mikroskopis urin ini adalah leukosit cepat hancur di urin yang sudah tidak segar.²⁵

Metode mikroskopis yang paling akurat untuk menentukan pyuria adalah dengan mengukur nilai ekskresi leukosit urin. Pasien dengan ISK simptomatis memiliki nilai ekskresi leukosit urin ≥ 400.000 leukosit/jam. Alternatif tes lain yang simpel dan dengan harga terjangkau adalah dengan menghitung leukosit urin menggunakan hemositometer. Perbandingan yang digunakan adalah bila menghitung menggunakan hemositometer(bilik hitung *Neubauer Improved*) didapatkan ≥ 10 leukosit/mm³ maka nilai ekskresi leukosit urin adalah ≥ 400.000 leukosit/jam.²⁵

Metode mikroskopis urin yang sering digunakan untuk menilai pyuria adalah menghitung jumlah leukosit di sedimen urin yang disentrifugasi.²⁵ Spesimen urin dengan sentrifugasi menunjukkan pyuria jika terdapat >5 leukosit/hpf (*high power field*). Pada spesimen urin tanpa sentrifugasi, bila

didapatkan >10 leukosit/hpf (*high power field*) menunjukkan pyuria yang bermakna.²⁶

Tabel 4. Hasil-hasil Penelitian Diagnosis Urin sebagai Petanda ISK

	Sensitivitas(%)	Spesifisitas (%)	PPV (positive predictive value) (%)	NPV (negative predictive value) (%)
N. Taneja,dkk (2009) ¹⁴				
Uji Nitrat	57.1%	78.7%	42.7%	86.8%
Mikroskopis leukosituria	68.4%	60.8%	32.7%	87.3%
Andy Lunn, et all (2009) ¹³				
Leukosit esterase	73.5%	58.5%	33.0%	88.8%
Nitrat	57.1%	78.7%	42.7%	86.8%
Mikroskopis	68.4%	60.8%	32.7%	87.3%