

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Infeksi Saluran Kemih

1. Definisi ISK

Infeksi saluran kemih di definisikan sebagai suatu keadaan dimana kuman berkembangbiak di dalam saluran kemih yang dalam kondisi normal saluran kemih tidak mengandung kuman. Infeksi ini meliputi daerah parenkim ginjal sampai kandung kemih dimana didapatkan jumlah kuman di urin lebih dari atau sama dengan 10^5 kuman (Larcombe, 1999 ; Rusdidjas, 2002). ISK merupakan keadaan tumbuh dan berkembang biaknya kuman dalam saluran kemih meliputi infeksi di parenkim ginjal sampai infeksi kandung kemih dengan jumlah bakteriuria yang bermakna (Aggarwal *et al.*, dalam Lumbantu 2003).

Menurut Mangatas *et al.*, 2004 infeksi saluran kemih adalah keadaan klinis akibat berkembangbiaknya mikroorganisme yang menyebabkan inflamasi pada saluran kemih. Mengingat batasan tersebut, maka diagnosis ISK memerlukan kultur mikroorganisme sebagai baku emas diagnosis, dengan kata lain diagnosis pasti tidak mungkin ditegakkan tanpa bukti adanya mikroorganisme dalam urin, karena gejala dan tanda klinis bukan merupakan hal mutlak pada ISK. Kuman tumbuh dan berkembang biak dari parenkim ginjal sampai di kandung kemih dengan jumlah bakteriuria yang bermakna. Bakteriuria tersebut bermakna apabila spesimen urin *midstream* didapatkan lebih dari 10^5 kuman per ml, biasanya hanya didapat satu spesies bakteri. Urin disebut terkontaminasi apabila didapatkan

kuman kurang dari 10^4 per ml dan sering didapatkan lebih dari satu jenis kuman (Lumbantu, 2003).

2. Klasifikasi

ISK secara anatomi dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu infeksi saluran kemih bagian bawah (uretritis dan sistitis) dan infeksi saluran kemih bagian atas (pielonefritis, prostatitis, serta abses intrarenal dan *perinephric*) (Stamm, 2002). Oleh karena itu ISK dibagi menjadi dua bagian yaitu ISK bagian atas dan ISK bagian bawah, selain itu pembagian lain berdasarkan ada tidaknya komplikasi, dapat diklasifikasikan menjadi : primer atau simpleks (*uncomplicated*), dan sekunder atau kompleks (*complicated*). Yang disebut ISK terkomplikasi ialah dengan faktor penyulit berupa faktor predisposisi tertentu seperti kelainan anatomi atau fungsional saluran kemih, misalnya sumbatan ureter, refluks vesikoureter, urolitiasis, kandung kemih neurogenik dan lain-lain. Sedangkan ISK tidak terkomplikasi ialah ISK tanpa faktor predisposisi tersebut di atas.

3. Epidemiologi

Infeksi saluran kemih dapat menyerang pasien dari segala usia mulai bayi baru lahir hingga lansia. ISK selama masa anak-anak bervariasi menurut umur, jenis kelamin dan faktor risiko lain. Pada umumnya wanita lebih sering mengalami episode ISK daripada pria, hal ini dikarenakan uretra wanita lebih pendek daripada pria. Namun pada masa neonatus ISK lebih banyak terdapat pada bayi laki-laki (2,7%) yang tidak menjalani sirkumsisi daripada bayi perempuan (0,7%). Pada masa sekolah ISK pada anak perempuan 3% sedangkan laki-laki 1,1%, dan pada usia remaja anak perempuan meningkat 3,3% sampai

5,8%. Bakteriuria asimtomatik pada wanita usia 18–40 tahun adalah 5-6% dan angka itu meningkat menjadi 20% pada wanita usia lanjut (Purnomo, 2009).

4. Patogenesis

Normalnya keseimbangan terjadi antara mekanisme pertahanan *host* dan faktor virulensi kuman. Mekanisme pertahanan *host* berupa sifat saluran kemih yang resisten terhadap koloni bakteri dan biasanya dapat mengeliminasi mikroorganisme secara cepat dan efisien lewat mekanisme pembersihan dengan urin, pH urin, zat-zat yang terkandung dalam urin dan adanya IgA sekretorik pada mukosa.

Mekanisme pada bakteri seperti pada beberapa serogrup dari *Escherichia coli* melekat pada epitel mukosa saluran kemih dengan adanya fimbriae (pili). Pada dinding sel bakteri terhadap antigen permukaan yang disebut adhesin yaitu pada ujung fimbriae, atau fili yang berbentuk filament-filamen yang dapat melekat pada sel reseptor uroepitel. Kemampuan bakteri untuk melekat pada sel uroepitel merupakan faktor yang penting untuk terjadinya ISK. Perlekatan tersebut sedemikian kuat hingga dapat bertahan pada waktu derasnya aliran urin keluar. Seorang anak yang mempunyai banyak reseptor mempunyai risiko lebih besar untuk menderita ISK (Lebowitz, *et al.*, dalam Alatas, 1993). Beberapa uropatogen lain seperti *Proteus spp* mempunyai sejenis enzim (urease atau haemolysin) yang penting untuk metabolisme bakteri tersebut. Adanya *capsular antigen* pada *Enterobacteriaceae* dapat melindungi dari fagositosis dan efek bakterisidal. Tubuh anak dapat memproduksi antibodi terhadap bakteri atau adhesin dan memblokir fimbriae sehingga tidak terjadi perlekatan. Pemeriksaan kadar imunoglobulin (Ig)

A maupun IgA sekretori pada penderita ISK berulang lebih rendah daripada anak normal (Turtle *et al.*, dalam Alatas, 1993).

Umumnya ISK jarang terjadi secara hematogen, kecuali pada masa neonatus. Pada penderita ISK neonatus bayi sampai umur 3 bulan bakteriuria ditemukan sebanyak 30%. Pada anak besar ISK terjadi secara ascenden melalui orifisium uretra dan paling banyak disebabkan oleh kuman *E. coli* yang berasal dari flora kolon. Tidak semua strain *E. coli* mempunyai kemampuan menyebabkan ISK. Pada kondisi saluran kemih yang anatomis normal bakteri *E. coli* yang dapat menimbulkan ISK harus mempunyai virulensi uropatogenik. Pada saluran kemih yang secara anatomi atau fungsional tidak normal syarat virulensi tersebut tidak terlalu berperan. *E. coli* uropatogenik pada anak perempuan pindah dari saluran gastrointestinal ke daerah perineum dan periuretra dan pada anak laki-laki ke daerah preputium dan periuretra.

5. Faktor Risiko

Pada 6 bulan pertama kehidupan ISK lebih sering terjadi pada laki-laki. Setelah umur tersebut wanita lebih sering menderita ISK. Pada 10 tahun pertama, kejadian pada laki-laki sekitar 1% dan wanita sekitar 3%. Refluks vesikoureteral merupakan sumber ISK pada 30 – 50% kasus pada anak. Refluks ini terjadi karena adanya defek struktur pada mekanisme katup antara ureter dan buli-buli sehingga terjadi refluks urin kembali ke ureter, membawa infeksi dari buli-buli ke ginjal. ISK berulang dapat terjadi pada sekitar 30% pada laki-laki dan 40% pada wanita. Menurut satu studi, risiko ISK berulang lebih tinggi terjadi pada anak dengan ISK berat yang disebabkan oleh refluks vesikoureteral, dan terjadi dalam 6

bulan setelah ISK pertama. Insiden ISK meningkat pada kulit putih, laki-laki yang tidak sirkumsisi, penderita demam yang tidak diketahui sumber demamnya, pernah menderita ISK sebelumnya, urin yang berbau tidak seperti sebelumnya atau hematuria, tampak sakit, nyeri abdomen atau suprapubik, dan demam $>39^{\circ}\text{C}$ (Shaw, *et al.*, 1998).

6. Etiologi

Penyebab utama ISK adalah bakteri, meskipun virus, fungi dan parasit dapat juga menyebabkan ISK. Bakteri penyebab ISK yang paling sering adalah *E.coli* yaitu sekitar 80%. Penyebab bakteri lain yang pernah ditemukan adalah seperti *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, dan *Serratia* spp. Sedangkan penyebab organisme gram positif, seperti group *B. streptococci*, *Enterococcus* sp., dan *Staphylococcus aureus* (Zorch, 2005). (Damanik, 1990) Pada penelitian di RS dr.Sardjito menemukan kuman terbanyak adalah *E.coli* sebanyak 60,7% *Pseudomonas* 14,3%, *Proteus* 10,7%, dan *Staphylococcus* 10,7%. Penyebab ISK simplek (atas dan bawah) terbanyak adalah *E.coli* yaitu sekitar 80%. Penyebab lain adalah *Staphylococcus saprophyticus* yaitu sekitar 5-15%, *Proteus mirabilis*, spesies *Klebsiella*, dan *Enterococcus*. Sedang pada ISK kompleks dan ISK nosokomial lebih sering didapatkan *Proteus* dan *Pseudomonas* (Allister dalam Alatas, 1993). Penyebaran ISK secara hematogen biasanya disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*, tetapi ini lebih sering terjadi karena adanya obstruksi traktus urinarius atau infeksi yang menyebar ke aliran darah. Patogenesis penyebaran uropatogen ISK secara limfogen belum diketahui. Bakteriuria tidak dapat dideteksi pada 15% pasien dengan gejala ISK, kemungkinan oleh karena

organisme yang tidak termasuk dalam pemeriksaan rutin yang biasa dilakukan oleh laboratorium atau bisa karena salah diagnosis.

7. Gejala Klinis

Gejala klinis ISK tidak khas dan bahkan pada sebagian pasien tanpa gejala. Gejala dan tanda ISK tergantung dari faktor umur, lokasi dan derajat infeksi. Namun begitu, peranan lokasi infeksi kurang bermakna terhadap tingkat keparahan gejala ISK (Adelman dalam Widayat, 1988). Gejala yang sering ditemukan ialah disuria, polikisuria, terdesak kencing yang biasanya terjadi bersamaan. Nyeri suprapubik dan daerah pelvis juga ditemukan. Polikisuria terjadi akibat kandung kemih tidak dapat menampung urin lebih banyak karena mukosa yang meradang sehingga sering kencing. Gejala lain berupa stranguria, tenesmus, nokturia, sering juga ditemukan enuresis nocturnal sekunder, prostastismus, nyeri uretra, kolik ureter dan ginjal.

Pada ISK bagian bawah, keluhan pasien biasanya berupa sakit atau rasa panas di uretra sewaktu kencing dengan air kemih sedikit-sedikit serta rasa tidak enak di daerah suprapubik. Pada ISK bagian atas dapat ditemukan gejala sakit kepala, malaise, mual, muntah, demam, menggigil, rasa tidak enak, atau nyeri pinggang.

8. Diagnosis

Tujuan diagnosis dini infeksi saluran kemih untuk menghindari berkembangnya penyakit ginjal yang ireversibel. Pemberian terapi yang sesuai akan mencegah berkembangnya penyakit ginjal yang serius, seperti refluks nefropati dan penyakit ginjal terminal.

a. Pemeriksaan Fisik

Perlu dilakukan pemeriksaan fisik umum selain itu juga pada abdomen, genitalia, rektum, fungsi neurologis dan pelvis (pada wanita). Pemeriksaan abdomen harus mengenali adanya kandung kemih yang penuh, rasa nyeri, massa dan riwayat pembedahan. Kondisi kulit dan abnormalitas anatomis harus diidentifikasi. Pemeriksaan rektum dilakukan untuk mendapatkan adanya obstipasi dan evaluasi tonus sfingter, sensasi perineal, dan reflex bulbokavernosus.

b. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk menentukan ada tidaknya organisme penyebab infeksi saluran kemih. Pemeriksaan sampel harus distandarisasi, seperti cara pengambilan dan waktu pemeriksaan, jika tidak maka hasil yang didapat menjadi tidak valid. Urin adalah spesimen yang penting dalam pemeriksaan ISK. Masalah yang sering terjadi adalah pengambilan spesimen yang tidak tepat, transport, teknik kultur dan interpretasi hasil. Pemeriksaan urin tersebut dilakukan dengan baik maka dapat memberikan petunjuk untuk diagnosis maupun penderita penyakit ginjal dan saluran kemih serta penyakit sistemik lainnya yang tidak berhubungan langsung dengan penyakit ginjal.

9. Metode Pengumpulan Urin

Sampel urin pertama pagi hari merupakan sampel terbaik dan jumlah kuman paling tinggi karena sampel ini paling pekat dan bakteri dalam buli-buli mendapat kesempatan untuk memperbanyak diri selama beberapa jam. Frekuensi urin yang

sering akan membersihkan bakteri sehingga dapat menurunkan jumlah koloni kuman (Vaillancourt *et al.*, 2007).

- a. Aspirasi Suprapubik (*Suprapubic aspiration/SPA*) : dianggap sebagai *gold standart* metode pengumpulan urin karena risiko kontaminasi kecil (American Academy of Pediatrics, 1999).
- b. Sampel Urin Kateter (*Catheter specimen urine/CSU*) : Urin didapat dari pengambilan sampel urin melalui pemasangan kateter. Terutama pada bayi dan anak-anak (American Academy of Pediatrics, 1990).
- c. Sampel dari kantong urine (*Bag specimen urine/BSU*) : Sampel BSU mempunyai angka kontaminasi yang tinggi. Sebanyak 84,5% dari BSU dengan hasil kultur positif merupakan kontaminasi (Long dan Vince, 2007).
- d. Urin mid-stream (*Mid stream urine/MSU*) : urin pancar tengah sebagai sampel pemeriksaan urinalisis namun resiko kontaminasi akibat kesalahan pengambilan cukup besar.

10. Komplikasi dan Prognosis

Terapi yang cepat dan tepat jarang menyebabkan akibat yang serius. Selain itu, bisa terjadi hipertensi dan gagal ginjal. Prognosis ISK tergantung pada ada tidaknya kelainan anatomi yang biasanya berupa obstruksi, umur, serta kecepatan dan ketepatan pengobatan.

B. Urinalisis

Urinalisis adalah pemeriksaan fisik dan kimia dari urin untuk menskrining adanya infeksi saluran kemih, penyakit ginjal dan penyakit organ lain yang dapat

dilihat dari metabolit abnormal dari urin penderita. Urinalisis terdiri dari pemeriksaan makroskopis, mikroskopik dan kimia (Datta, 2005).

Yang sering dipakai dalam klinis untuk pemeriksaan ISK adalah urinalisis yaitu :

1. Nitrit Urin

Nitrit urin merupakan hasil dari nitrat yang bersumber dari makanan. Perubahan nitrat menjadi nitrit hanya akan terjadi bila dalam urin mengandung bakteri yang menghasilkan enzim nitrat reduktase. Enzim nitrat reduktase ini yang akan mengubah nitrat dalam urin menjadi nitrit. Bakteri yang biasa memproduksi enzim tersebut adalah bakteri gram negatif seperti spesies *Escherichia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, dan *Pseudomonas*. Jadi adanya nitrit dalam urin secara tidak langsung menunjukkan kemungkinan adanya bakteri dalam urin dalam jumlah yang bermakna. Tetapi sayangnya pembentukan nitrit bakteri dalam urin memerlukan waktu, sehingga *urine voided* yang diperiksa dalam waktu cepat mungkin akan memberikan hasil yang negative palsu, khususnya pada bayi kurang dari 3 bulan. Negatif palsu dapat juga terjadi bila mengkonsumsi makanan yang mengandung rendah nitrat, konsumsi asam askorbat, pengguna diuretik, organisme yang tidak memproduksi nitrat reduktase. Disebutkan juga bahwa konsentrasi urin dengan *specific gravity* > 1,020 menyebabkan sensitifitas menurun (University of Michigan Health System, 1999 ; Delzell dan Fitzsimmons, 2006).

Dari beberapa penelitian yang pernah dilakukan, tes nitrit mempunyai nilai spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan nilai sensitifitas, yaitu antara 90 –

100%, sedang nilai sensitifitas antara 16 – 82%. Dari hasil yang didapat dari penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa tes nitrit mempunyai kemampuan menyingkirkan ISK bila hasilnya negatif.

Beberapa jenis kuman sebagai patogen dalam saluran kemih, bila terdapat jumlah kuman yang bermakna ($> 10^5$ - 10^6 /mL urin kandung kemih) dapat mereduksi nitrat menjadi nitrit dan menghasilkan tes nitrit urin menjadi positif. Jika ditemukan tes nitrit positif maka pertimbangan untuk melanjutkan pemeriksaan kultur urin. Spesimen terbaik untuk pemeriksaan nitrit urin ini adalah urin pancar tengah dari urin pertama pagi hari.

Prinsip pemeriksaan :

Area tes nitrit pada urin strip ditanam reagen *p-arsanic acid*, yang akan membentuk garam diazonium bila bereaksi dengan nitrit dalam urin. Senyawa ini kemudian berpasangan dengan benzoquinolin dan menghasilkan warna pink. Metode ini dapat mendeteksi 0.075 mg nitrit per desiliter dalam larutan. Pemeriksaan ini dibaca dalam waktu 40 detik. Hasil warna pink berupa bercak atau hanya pada tepi strip urin diinterpretasikan sebagai hasil negatif. Perubahan warna yang terjadi pada *pad* tidak selalu proporsional dengan jumlah kuman. Hasil negatif sebaiknya tidak selalu diartikan tidak ada bakteri, karena kuman penyebab infeksi saluran kemih dapat disebabkan oleh bakteri yang tidak menghasilkan nitrit.

Hasil positif palsu :

- a. pengumpulan urin yang buruk dapat mengakibatkan kontaminasi kuman pada saat proses pengambilan atau proliferasi kuman pasca pengambilan urin.

- b. Obat-obatan yang dapat mewarnai urin menjadi merah atau merah pada medium yang asam (*phenazopyridine*).

Hasil negatif palsu :

- a. Adanya asam askorbat, kadar urobilinogen tinggi.
- b. pH rendah kurang dari 6.
- c. Penggunaan urin sewaktu dapat mempengaruhi hasil tes, karena kuman membutuhkan waktu untuk dapat mereduksi nitrat menjadi nitrit dalam kandung kemih.
- d. Organisme yang dapat mereduksi nitrat membentuk senyawa selain nitrit seperti ammonia, oksida nitrit dan nitrous, *hydroxyl-amine*, dan nitrogen.
- e. Diet rendah nitrat (Indrasari, 2010).

2. Leukosit Esterase

Leukosit esterase (LE) merupakan deteksi enzim esterase yang dihasilkan oleh leukosit esterase ke dalam urin yang akan dideteksi oleh tes kimiawi carik celup (dipstick) untuk pemeriksaan leukosit esterase. Intensitas warna yang dihasilkan oleh tes dipstick ini sesuai dengan jumlah enzim esterase dan jumlah leukosit dalam urin (Davies, 2004). Tes ini terdeteksi pada urin yang mengandung leukosit yang utuh maupun yang lisis oleh karena adanya reaksi inflamasi di saluran kemih (Semeniuk dan Church, 1999). Ekstrak dari granula primer azurifilik dari netrofil manusia berisi berbagai jenis protein. Protein-protein ini memperlihatkan aktivitas esterolitik dan esterase yang dapat digunakan sebagai penanda keberadaan leukosit neutrofil. Neutrofil bersifat labil dalam urin dan mudah rusak, namun aktivitas esterase tetap ada dalam urin. Adanya esterase ini

digunakan sebagai petunjuk adanya leukosit neutrofil di dalam urin meskipun pada pemeriksaan mikroskopik seringkali tidak ditemukan leukosit. Peningkatan jumlah neutrofil dalam urin dapat menjadi petunjuk adanya infeksi saluran kemih. Hasil positif leukosit esterase memiliki hubungan yang bermakna terhadap jumlah neutrofil, baik dalam keadaan utuh ataupun lisis. Jadi tes leukosit esterase ini tidak murni untuk mendeteksi adanya bakteriuria, hanya dapat menggambarkan adanya piuria (pus atau nanah dalam urin). Piuria tidak spesifik untuk proses infeksi karena hanya menggambarkan respon inflamasi akibat kondisi tertentu. Biasanya adanya sejumlah leukosit dalam urin yang bermakna merupakan tanda adanya peningkatan pertumbuhan bakteriuria yang menyebabkan infeksi saluran kemih.

Prinsip pemeriksaan:

Tes ini hampir sama dengan reaksi naphthol chloroacetat yang digunakan untuk mendeteksi esterase granulosit dalam pemeriksaan hematologi. *Neutrophilic esterase* mengkatalisis hidrolisis ester untuk menghasilkan alkohol dan asam. Alkohol kemudian bereaksi dengan garam diazonium untuk menghasilkan warna ungu. Intensitas warna yang dihasilkan sebanding dengan jumlah enzim dan neutrofil yang ada. Sel yang berasal dari saluran kemih (seperti urotelim) dan eritrosit tidak mempengaruhi kadar esterase.

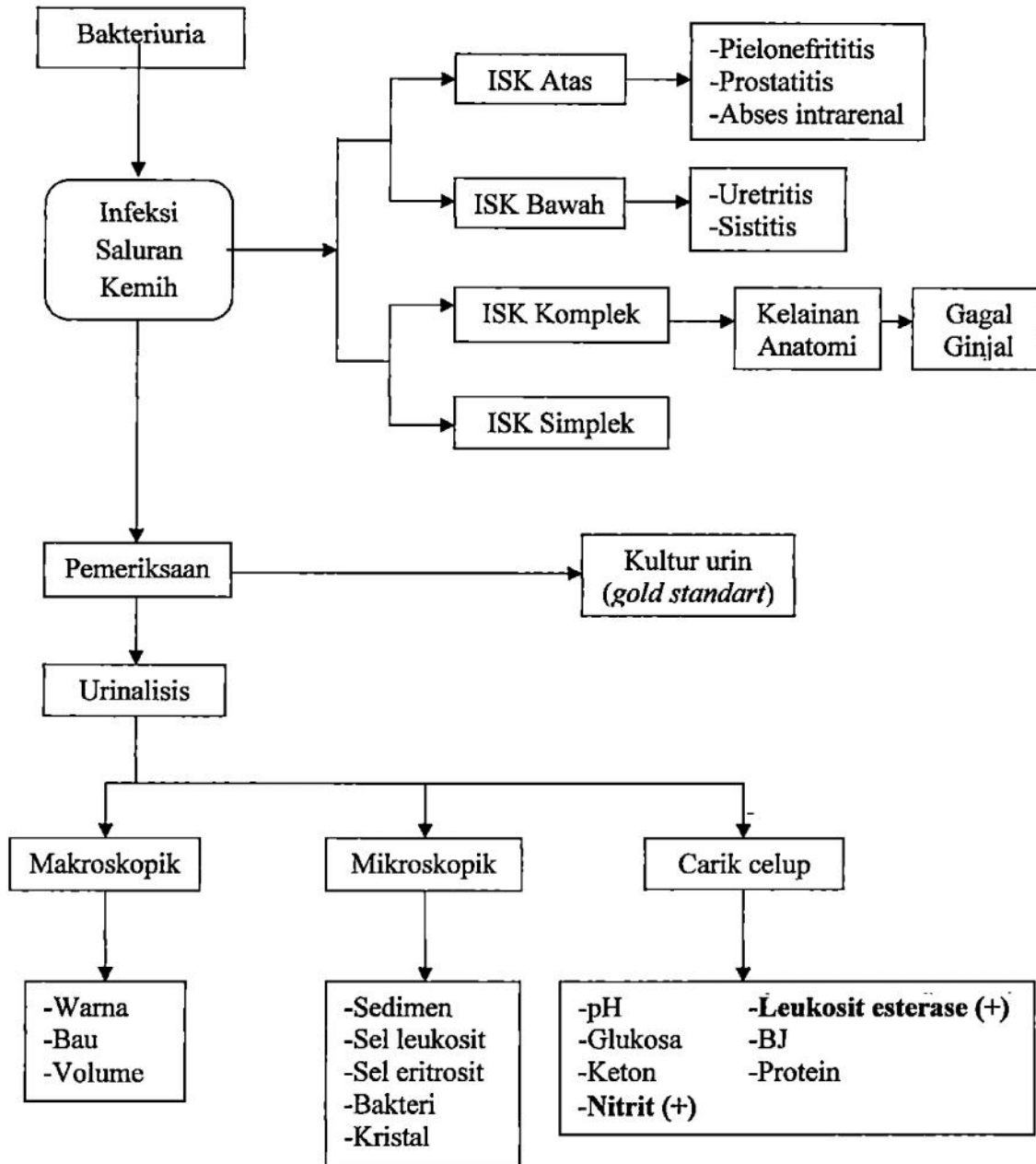
Hasil rendah atau negatif palsu dapat ditemukan pada :

- a. Peningkatan BJ urin, protein, dan glukosa.
- b. Asam borak dan antibiotika tertentu seperti tetrasiklin, *cephalexin* dan *cephalotin*.
- c. Asam askorbat dapat menghambat reaksi.

Hasil tinggi atau positif palsu dapat ditemukan pada :

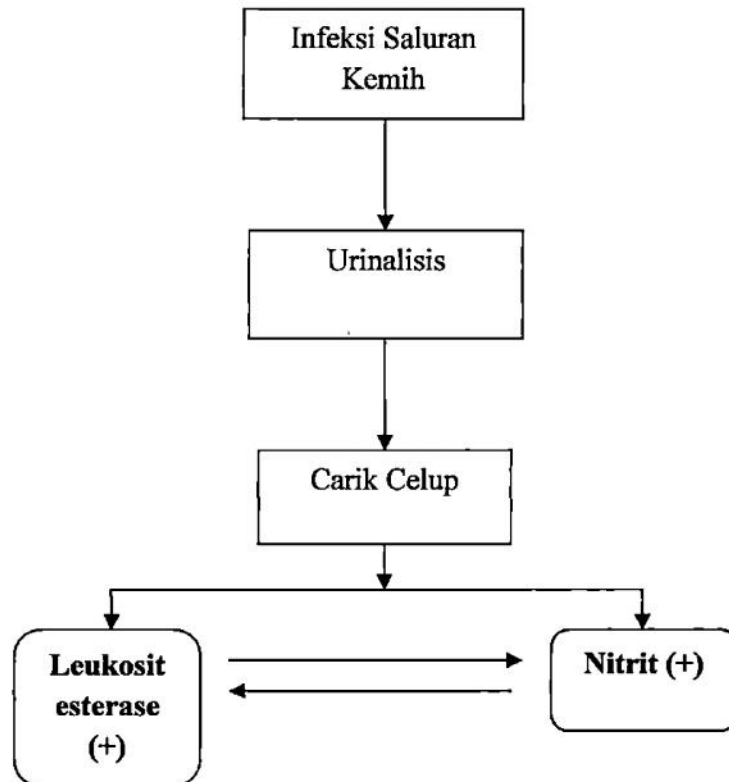
- a. Kontaminasi urin dengan cairan vagina, sel epitel skuamosa dan kuman.
- b. Trichomonas dan eosinofil, akibat adanya sumber esterase dalam sel ini.
- c. Agen oksidasi dan formalin.
- d. Nitrofurantoin dan pewarna kuat lainnya, dapat mempengaruhi interpretasi warna (Indrasari, 2010).

C. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka teori

D. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

E. Hipotesis

Terdapat korelasi positif antara kadar leukosit esterase dengan kadar nitrit di urin pada pasien ISK.