

Pewarnaan Gram Urin untuk Diagnosis Infeksi Saluran Kemih pada Anak Usia 2 Bulan hingga 2 Tahun

Partini Pudjiastuti Trihono,* Riki Alkamdani,* Aryono Hendarto,* Dalima Ari Wahono Astrawinata**

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak, **Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu penyakit infeksi yang sering ditemukan pada anak usia 2 bulan hingga 2 tahun. Kondisi ini sulit dideteksi karena manifestasi klinis yang tidak spesifik. Kultur urin sebagai baku emas menegakkan diagnosis ISK membutuhkan waktu yang lama dan biaya yang mahal. Pewarnaan Gram urin adalah metode yang mungkin dapat digunakan untuk diagnosis dini ISK pada bayi dan anak.

Tujuan. Membandingkan metode pewarnaan Gram dan kultur urin untuk mendiagnosis ISK pada anak usia 2 bulan hingga 2 tahun.

Metode. Penelitian ini merupakan uji diagnostik dengan metode potong lintang di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia, dari Mei 2016 -Desember 2017. Penelitian ini melibatkan 59 anak usia 2 bulan hingga 2 tahun yang dicurigai menderita ISK yang direkrut dengan metode *consecutive sampling*. Sampel urin diambil dengan kateterisasi uretra dan dilakukan pemeriksaan urinalisis, pewarnaan Gram, dan pemeriksaan biakan urin.

Hasil. Prevalens ISK didapatkan sebesar 38,9%. Pewarnaan Gram urin memiliki sensitivitas 47,8% (95% IK 26,8-69,4%), spesifisitas 97,2% (95% IK 85,5-99,9%), nilai duga positif 91,7% (95% IK 60,3-98,8%), nilai duga negatif 74,5% (95% IK 60,3-98,8%), $LR(+)$ 17,2 (95% IK 2,4-124,6), $LR(-)$ 0,54 (95% IK 0,36-0,8), dan akurasi sebesar 78%.

Kesimpulan. Terdapat korelasi yang baik antara pewarnaan Gram urin dan hasil biakan urin untuk mendiagnosis ISK pada anak usia 2 bulan hingga 2 tahun. Antibiotik dapat segera diberikan setelah pewarnaan Gram menunjukkan hasil positif. **Sari Pediatri** 2018;20(4):230-6

Kata kunci: infeksi saluran kemih, pewarnaan Gram, uji diagnostik

A Diagnostic Study of Urine Gram Staining for Urinary Tract Infections in Young Children Aged 2 Months to 2 Years

Partini Pudjiastuti Trihono,* Riki Alkamdani,* Aryono Hendarto,* Dalima Ari Wahono Astrawinata**

Background. Urinary tract infection (UTI) is one of the most common infectious disease in young children aged 2 months to 2 years. It is often difficult to diagnose in children because of the atypical symptoms. Urine culture needs lengthy time to show results. Urine Gram staining might be used for early diagnosis of UTI in young children.

Objective. To compare the diagnostic accuracy of urine Gram staining with urine culture to diagnose UTI in children aged 2 months to 2 years.

Methods. This was a diagnostic study with cross-sectional design conducted at Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia, from May 2016 to December 2017. This study involved 59 children recruited by consecutive sampling method. Urine sample was taken by urethral catheterization technique and sent for urinalysis, Gram staining, and urine culture.

Results. The prevalence of UTI was 38.9%. The sensitivity of urine Gram staining was 47.8% (95% CI 26.8 to 69.4%), specificity of 97.2% (95% CI 85.5 to 99.9%), positive predictive value of 91.7% (CI 95% from 60.3 to 98.8%), negative predictive value of 74.5% (95% CI 60.3 to 98.8%), positive likelihood ratio of 17.2 (95% CI 2.4 to 124.6), negative likelihood ratio of 0.54 (95% CI 0.36 to 0.8), and accuracy of 78%.

Conclusion. There is a correlation between the urine Gram staining with urine culture in diagnosis of UTI in children aged 2 months-2 years. Antibiotics should be administered immediately after urine Gram staining shows a positive result. **Sari Pediatri** 2018;20(4):230-6

Keywords: urinary tract infections, Gram staining, diagnostic test, young children

Studi ini telah dipresentasikan sebagai poster pada *The 16th Asia Pacific Congress of Pediatrics* (APCP) 2018 di Nusa Dua, Bali, Indonesia, 25-29 Agustus 2018.

Alamat korespondensi: Partini Pudjiastuti Trihono. Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jl. Diponegoro no. 71, Jakarta. E-mail: partinipr@yahoo.com

Infeksi saluran kemih (ISK) adalah salah satu penyakit infeksi tersering pada bayi dan balita di dunia.¹ Berdasarkan studi meta-analisis, prevalens ISK pada anak berusia 2 bulan hingga 2 tahun dengan gejala demam tanpa etiologi yang jelas sebanyak 7%.² Sebuah penelitian kolaboratif di 7 rumah sakit di Indonesia dalam periode 5 tahun mendapatkan insidens ISK sebesar 0,1%-1,9%.³ Infeksi saluran kemih pada anak berusia 2 bulan hingga 2 tahun di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) didapatkan dengan angka kejadian sebesar 64%.⁴

Infeksi saluran kemih pada anak merupakan masalah morbiditas akut yang jika tidak diterapi dengan baik akan menimbulkan masalah medis di kemudian hari, berupa pembentukan jaringan parut di ginjal dan menimbulkan komplikasi pada saat dewasa, berupa hipertensi dan penyakit ginjal stadium akhir.⁵⁻⁷ Diagnosis ISK yang akurat sangat penting untuk memulai terapi dini yang tepat. Namun, diagnosis ISK pada anak usia muda, terutama usia 2 bulan hingga 2 tahun, seringkali tidak mudah dilakukan, karena manifestasi klinis yang tidak spesifik. Gejala ISK bawah seperti nyeri buang air kecil, polakisuria, jarang dikenali pada usia di bawah dua tahun, selain itu cara mendapatkan sampel urin yang invasif dan kelompok anak usia 2 bulan hingga 2 tahun mempunyai risiko terbesar untuk terjadinya kerusakan ginjal sebagai akibat ISK. Diagnosis yang akurat, terapi dini, dan evaluasi ISK yang adekuat diperlukan untuk mencegah pengobatan yang tidak diperlukan yang memiliki potensi bahaya yang juga besar.

Kultur urin merupakan pemeriksaan baku emas dalam mendiagnosis ISK pada anak.^{8,9} Namun, pemeriksaan ini membutuhkan waktu yang lama dan harga yang mahal.¹⁰ Beberapa metode skrining cepat dengan cara konvensional sudah digunakan untuk mendiagnosis ISK, di antaranya adalah pemeriksaan dipstik urin (nitrit atau leukosit esterase), *uriscreeen* (tes katalase), dan pemeriksaan urinalisis (piuria mikroskopik).¹¹⁻¹⁴ Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa pemeriksaan pewarnaan Gram memiliki kombinasi sensitivitas dan spesifisitas paling baik dibandingkan pemeriksaan mikroskopik dan tes dipstik. Pewarnaan Gram urin memiliki sensitivitas 93%, spesifisitas 95%, *positive likelihood ratio* 18,5, dan *negative likelihood ratio* of 0,7.¹⁵ Studi meta-analisis lain yang melibatkan 95.703 anak usia 0-18 tahun, menunjukkan sensitivitas pewarnaan Gram sebesar 91% dan spesifisitas 96%.¹⁶ Pemeriksaan pewarnaan

Gram urin dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan sederhana karena memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi.^{10,17} Saat ini belum ada studi diagnosis ISK dengan pemeriksaan pewarnaan Gram untuk anak berusia di bawah 2 tahun di Indonesia. Studi ini bertujuan untuk membandingkan akurasi pewarnaan Gram dan kultur urin sebagai baku emas diagnosis ISK pada anak berusia 2 bulan hingga 2 tahun.

Metode

Penelitian ini merupakan uji diagnostik dengan metode potong lintang yang dilakukan pada pasien rawat jalan dan rawat inap di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia, pada Mei 2016 hingga Desember 2017. Terdapat 71 subjek berusia 2 bulan hingga 2 tahun dengan gejala ISK yang diikuti sertakan dalam penelitian. Subjek dipilih dengan metode *consecutive sampling*. Studi ini telah mendapatkan izin penelitian dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Subyek dicurigai menderita ISK jika ditemukan gejala-gejala, seperti demam (suhu aksila $\geq 38^{\circ}\text{C}$) lebih dari 48 jam, demam dengan sumber infeksi yang belum jelas, *stunting*, gizi kurang, ikterus >2 minggu, kolestasis, sakit berat atau sepsis, atau urin berbau menyengat (*foul smelling urine*). Subjek dengan kontraindikasi pemasangan kateter urin, telah mendapat antibiotik dalam 48 jam terakhir, dan ditemukan jamur pada pemeriksaan Gram atau kultur urin, dieksklusi dari penelitian ini. Seluruh orang tua dan pengasuh subjek sudah menandatangani lembar *informed consents* tertulis. Dilakukan pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pengumpulan data demografi pasien (tanggal lahir, usia, jenis kelamin, alamat dan nomor rekam medis). Setiap subjek dilakukan pengumpulan 2 pot urin dengan minimal volume 10 mL/pot melalui kateter uretra. Sampel urin yang terkumpul kemudian dilakukan pemeriksaan urinalisis, kultur, dan pewarnaan Gram. Sampel urin dibawa ke laboratorium dalam waktu <1 jam atau disimpan dalam kontainer dengan suhu 4°C dan diperiksa maksimum dalam 24 jam setelah pengumpulan sampel. Kultur urin dilakukan dengan media agar darah, agar Mac Conkey, dan agar Brocalin.¹⁸ Pemeriksaan pewarnaan Gram dilakukan menggunakan urin tanpa sentrifugasi dan diperiksa dengan mikroskop cahaya.¹⁹ Kultur urin

sebagai standar baku diagnosis ISK jika didapatkan pertumbuhan koloni bakteri $\geq 50,000$ koloni/mL. Pewarnaan Gram dinilai positif jika ditemukan bakteri pada pemeriksaan lapang pandang besar mikroskop.

Untuk menilai hubungan antara pewarnaan Gram dan kultur urin sebagai baku emas, dilakukan analisis terhadap sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif (*positive predictive value/PPV*), nilai duga negatif (*negative predictive value/NPV*), *positive likelihood ratio* (LR+), *negative likelihood ratio* (LR-), dan akurasi, dengan SPSS versi 20.0.

Hasil

Total subjek yang dilakukan pengumpulan sampel urin sebanyak 71 anak, namun hanya 63 subjek yang menyelesaikan pemeriksaan laboratorium. Empat orang subjek tidak memenuhi kriteria penelitian dan hanya 59 subjek yang dianalisis dalam penelitian ini. Karakteristik subjek tertera pada Tabel 1. Subjek penelitian terdiri atas 34 anak lelaki dan 25 anak perempuan. Prevalens ISK pada anak berusia 2 bulan

Tabel 1. Karakteristik subjek

Variabel	Total (n=59)	Kultur Positif (n=23)	Kultur Negatif (n=36)
Jenis kelamin, n			
Lelaki	34	17	17
Perempuan	25	6	19
Kelompok usia, n			
Usia 2-11 bulan			
Lelaki	17	9	8
Perempuan	18	6	12
Usia 12-24 bulan			
Lelaki	17	8	9
Perempuan	7	0	7
Manifestasi klinis*, n			
Demam 2-14 hari	28	11	17
Demam ≥ 14 hari	7	3	4
<i>Severe wasting</i>	26	7	19
<i>Stunting</i>	37	11	26
Kolestasis	7	3	4
Sepsis	9	5	4
Sakit berat	5	3	2
<i>Foul smelling urine</i>	3	2	1
<i>Turbid urine</i>	2	2	0
Fimosis	2	2	0
Orifisium uretra eksterna hiperemis	7	3	4
Urinalisis, n			
Leukosituria ≥ 5 sel/LPB	13		
Nitrit positif	5	3	2
Leukosit esterase positif	8	5	3
Bakteri positif	15	7	8
Semua variabel di atas positif	2	2	0
Pewarnaan Gram, n			
Ditemukan bakteri	12	11	1
Tidak ditemukan bakteri	47	12	35

*satu subjek dapat memiliki lebih dari 1 gejala

hingga 2 tahun pada penelitian ini sebanyak 38,9%. Prevalens ISK lebih tinggi pada anak perempuan (17 anak) dibandingkan anak lelaki (6 anak). Dua puluh delapan subjek mengalami demam selama 2-14 hari dan hanya 7 subjek yang mengalami demam lebih

dari 14 hari. Lebih dari setengah subjek (37 anak) mengalami *stunting* dan 26 anak mengalami *severe wasting*. Dari semua subjek, hanya 12 subjek yang ditemukan bakteri pada pemeriksaan urin dengan pewarnaan Gram.

Tabel 2. Pewarnaan Gram urin dibandingkan dengan kultur urin

		Kultur positif (≥ 50.000 koloni/mL)	Kultur negatif (< 50.000 koloni/mL)	Total
Pewarnaan Gram	Positif	11	1	12
	Negatif	12	35	47
Total		23	36	59

Tabel 3. Sensitivitas dan spesifisitas pewarnaan Gram dibandingkan dengan kultur urin

Tes	Sensitivitas	Spesifisitas	Akurasi	PPV	NPV	LR(+)	LR(-)
Pewarnaan Gram	47,8%	97,2%	78%	91,7%	74,5 %	17,2	0,54

PPV= positive predictive value; NPV= negative predictive value; LR+= positive likelihood ratio; LR-= negative likelihood ratio

Tabel 4. Distribusi subjek berdasarkan hasil isolasi bakteri yang ditemukan pada kultur urin

Bakteri terisolasi	Kultur urin (koloni/mL)	
	≥ 50.000 (n=23)	< 50.000 (n=19)
Bakteri Gram negatif, n		
<i>Escherichia coli</i>	7	5
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2	3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1
<i>Enterobacter sp</i>	0	1
<i>Proteus Mirabilis</i>	0	1
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	1
<i>Klebsiella pneumonia</i> + <i>Escherichia coli</i>	2	0
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Acinetobacter iwoffii</i>	1	0
<i>Proteus vulgaris</i> + <i>Klebsiella pneumonia</i>	1	0
<i>Proteus mirabilis</i> + <i>Escherichia coli</i>	1	0
<i>Proteus vulgaris</i> + <i>Escherichia coli</i>	1	0
<i>Klebsiella oxytoca</i> + <i>Proteus Mirabilis</i>	1	0
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Escherichia coli</i>	1	0
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1
Bakteri Gram positif, n		
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1
Group A beta-hemolytic streptococcus	1	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	1
<i>Bacillus Sp.</i>	0	1
<i>Enterococcus faecium</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	1	0

Perbandingan tes diagnostik dengan pewarnaan Gram urin dan kultur urin sebagai baku emas untuk mendiagnosis ISK pada anak usia 2 bulan hingga 2 tahun tertera pada Tabel 2. Hanya terdapat 23 dari 59 subjek yang menunjukkan koloni bakteri ≥ 50.000 koloni/mL pada kultur urin, yang terdiri atas 11 subjek dengan ditemukan bakteri pada pewarnaan Gram dan 12 subjek tidak ditemukan bakteri pada pewarnaan Gram.

Sensitivitas dan spesifisitas pewarnaan Gram dibandingkan dengan kultur urin tertera pada Tabel 3. Sensitivitas dan spesifisitas pewarnaan Gram dibandingkan dengan kultur urin adalah 47,8% (95% IK 26,8-69,4%) dan 97,2% (95% IK 85,5-99,9%). Nilai duga positif sebesar 91,7% (95% IK 60,3-98,8%) dan nilai duga negatif sebesar 74,5% (95% IK 60,3-98,8%); sedangkan LR(+) sebesar 17,2 (95% IK 2,4-124,6) dan LR(-) 0,54 (95% IK 0,36-0,8). Akurasi pewarnaan Gram dibandingkan dengan kultur urin adalah 78%.

Distribusi subjek berdasarkan bakteri yang terisolasi dalam kultur urin tertera pada Tabel 4. *Escherichia Coli* adalah penyebab tersering ISK yang ditemukan pada 7 subjek, diikuti dengan *Klebsiella pneumonia* pada 2 subjek dan kombinasi *Klebsiella pneumonia + Escherichia coli* pada 2 subjek. *Enterococcus faecalis* ditemukan pada 2 subjek dengan kultur urin positif (≥ 50.000 koloni/mL) dan 1 kultur urin negatif (< 50.000 koloni/mL).

Pembahasan

Infeksi saluran kemih (ISK) adalah infeksi yang sering terjadi pada anak. Gejala demam dipertimbangkan sebagai marka klinis keterlibatan infeksi pada parenkim ginjal (pielonefritis). Infeksi saluran kemih memiliki potensi bahaya karena dapat menimbulkan kondisi akut dengan prognosis buruk. Anak berusia 2 bulan hingga 2 tahun memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami cedera ginjal, sehingga akurasi diagnosis menjadi penting untuk memulai terapi dan mencegah komplikasi ISK.

Prevalens ISK pada anak berusia 2 bulan hingga 2 tahun pada studi ini adalah 38,9%. Hasil ini lebih tinggi dibandingkan dengan studi lain pada kelompok usia yang sama yang mendapatkan 3%-5%.⁵ Sebuah meta-analisis menunjukkan prevalens ISK pada anak di bawah 2 tahun adalah 7% (95% IK 5,5%-

8,4%).² Prevalens ISK yang tinggi pada studi ini dapat dipengaruhi oleh kondisi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo yang merupakan rumah sakit rujukan nasional di Indonesia.

Severe wasting merupakan manifestasi terbesar pada subjek penelitian ini (26 subjek). Studi lain menunjukkan prevalens ISK lebih tinggi pada anak dengan kondisi malnutrisi berat, seperti di Ethiopia (37%), Afrika Selatan (34,7%), Turki (30%), dan India (15,2%).²⁰

Pada studi ini didapatkan anak lelaki lebih sering mengalami ISK. Hasil serupa juga ditemukan pada studi lain yang menunjukkan prevalens ISK pada anak berusia kurang dari 1 tahun lebih tinggi pada anak lelaki daripada anak perempuan.⁹ Studi lain menunjukkan ISK pada anak yang belum disirkumsisi 5-20x lebih tinggi dibandingkan dengan anak yang sudah disirkumsisi.²¹ Hal ini menjadi alasan mengapa 2/3 subjek berusia di bawah 1 tahun menderita ISK pada studi ini.

Sensitivitas dan spesifisitas pewarnaan Gram dibandingkan dengan kultur urin sebagai baku emas adalah 47,8% dan 92,7%. Sensitivitas pada studi ini lebih rendah dibandingkan dengan studi lain yang memiliki sensitivitas 88%.²² Sensitivitas yang lebih tinggi juga didapatkan pada sebuah meta-analisis yakni 91%¹⁶ dan meta-analisis lain sebesar 93%.¹⁵ Sensitivitas yang lebih rendah pada studi ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti panas yang berlebihan selama fiksasi, rendahnya konsentrasi kristal violet, pencucian berlebihan, paparan iodine yang kurang memadai, dekolorisasi jangka panjang dan *counterstaining* yang berlebihan selama pewarnaan Gram.²³

Spesifisitas pewarnaan Gram pada penelitian ini serupa dengan studi lain yakni 97% dan 100%.^{10,22} Spesifisitas pewarnaan Gram yang tinggi dalam mendiagnosis ISK menunjukkan rendahnya hasil positif palsu. Berdasarkan hasil penelitian ini, antibiotik harus segera diberikan setelah hasil pewarnaan Gram menunjukkan hasil positif. Namun jika gejala ISK tidak khas dan pewarnaan Gram menunjukkan hasil negatif maka pemberian antibiotik harus ditunda sampai pemeriksaan kultur urin selesai.

Bakteri yang paling sering ditemukan pada kultur urin adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, dan kombinasi *Klebsiella pneumonia + Escherichia coli*. Bakteri Gram positif seperti *Enterococcus faecalis* dan *Group A beta-hemolytic streptococcus* juga ditemukan pada kultur urin positif. Hasil ini sesuai dengan studi

lain yang menunjukkan ISK paling sering disebabkan oleh infeksi bakteri Gram negatif dan *Escherichia coli* sebanyak 88%.²⁴

Penelitian ini merupakan uji diagnostik pertama untuk mendiagnosis ISK dengan menggunakan pewarnaan Gram pada anak usia 2 bulan hingga 2 tahun di Indonesia. Namun, terdapat beberapa keterbatasan pada penelitian ini. Pertama, bakteri dapat ditemukan di dalam urin jika sampel urin tidak langsung diperiksa segera setelah pengumpulan sampel. Hal ini akan meningkatkan hasil positif palsu pada pemeriksaan Gram dan kultur urin. Kondisi ini dapat dicegah dengan menyimpan sampel urin dalam kontainer dengan suhu 4°C untuk menjaga kualitas sampel dan pemeriksaan harus dikerjakan maksimum dalam 24 jam sejak pengambilan sampel. Kedua, pengambilan sampel dengan kateterisasi uretra termasuk tindakan invasif dan berpotensi menimbulkan trauma. Namun, metode ini mengurangi risiko kontaminasi dan memiliki sensitivitas 95% dan spesifitas 95% dibandingkan dengan pemeriksaan dengan aspirasi suprapubik.^{25,26} Teknik kateterisasi uretra membutuhkan keterampilan dan pengalaman untuk mendapatkan sampel urin yang valid, terutama pada bayi kecil, anak perempuan dan anak lelaki yang belum disirkumsisi.

Kesimpulan

Terdapat korelasi antara pewarnaan Gram dan kultur urin dalam mendiagnosis ISK pada anak usia 2 bulan hingga 2 tahun. Pemeriksaan Gram tidak dapat menggantikan kultur urin untuk mendiagnosis ISK, namun pemeriksaan Gram dapat digunakan untuk acuan pemberian terapi antibiotik yang tepat pada anak berusia 2 bulan hingga 2 tahun karena penundaan terapi dapat menyebabkan komplikasi.

Daftar pustaka

1. Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991;66:232-4.
2. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:302-8.
3. Kosnandi L. Studi kolaboratif pola penyakit ginjal anak di Indonesia Dalam: Kosnadi L, Soeroso S, Suyitno H, penyunting. Naskah Lengkap Simposium Nasional Nefrologi Anak dan Peningkatan Berkala Ilmu Kesehatan Anak Ke-6. Semarang: UKK Nefrologi IDAI; 1989. h. 73-90.
4. Miesien K, Tambunan T, Munasir Z. Profil klinis infeksi saluran kemih pada anak di RS dr. Cipto Mangunkusumo. *Sari Pediatri* 2006;7:200-6.
5. Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infection Dalam: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, penyunting. *Pediatric Nephrology*. Berlin Springer; 2009. h. 1229-310.
6. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103:843.
7. Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ (Clinical research ed)* 1994;308:1193-6.
8. Blumenthal I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad Med J* 2006;82:31-5.
9. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:417-22.
10. Sartika IN, Suarta K, Ardhani P. Diagnostic value of urine Gram staining for urinary tract infection in children *Paediatrica Indones* 2009;27:302-28.
11. Zelikovic I, Adelman RD, Nancarrow PA. Urinary tract infections in children. An update. *West J Med* 1992;157:554-61.
12. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *The Pediatr Infect Dis J* 1997;16:11-7.
13. Waisman Y, Zerem E, Amir L, Mimouni M. The validity of the uriscreen test for early detection of urinary tract infection in children. *Pediatrics* 1999;104:e41.
14. Lockhart GR, Lewander WJ, Cimini DM, Josephson SL, Linakis JG. Use of urinary Gram stain for detection of urinary tract infection in infants. *Ann Emerg Med* 1995;25:31-5.
15. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Pediatrics* 1999;104:e54.
16. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:240-50.
17. Tilton RE, Tilton RC. Automated direct antimicrobial susceptibility testing of microscopically screened urine cultures. *J Clin Microbiol* 1980;11:157.
18. Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital. Standard operating procedur: urine culture. Jakarta: RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo; 2012.
19. Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital. Standard operating procedur: Gram staining. Jakarta: RSUPN dr. Cipto

- Mangunkusumo;2014.
20. Uwaezuoke SN. The prevalence of urinary tract infection in children with severe acute malnutrition: a narrative review. *Pediatric Health Med Ther* 2016;7:121-7.
 21. Shapiro E. American Academy of Pediatrics Policy Statements on circumcision and urinary tract infection. *Rev Urol* 1999;1:154-6.
 22. Putri A, Rina O, Rosmayanti, Ramayanti R, Rusdidjas. Comparison of urine Gram stain and urine culture to diagnose urinary tract infection in children. *Paediatr Indones* 2013;10:240-50.
 23. Thairu Y, Nasir I, Usman Y. Laboratory perspective of Gram staining and its significance in investigations of infectious diseases. *Sub-Saharan Afr J Med* 2014;1:168-74.
 24. Ismaili K, Lolin K, Damry N, Alexander M, Lepage P, Hall M. Febrile urinary tract infections in 0- to 3-month-old infants: a prospective follow-up study. *J Pediatr* 2011;158:91-4.
 25. Leong YY, Tan KW. Bladder aspiration for diagnosis of urinary tract infection in infants and young children. *J Singapore Paediatr Soc* 1976;18:43-7.
 26. Sorensen K, Lose G, Nathan E. Urinary tract infections and diurnal incontinence in girls. *Eur J Pediatr* 1988;148:146-7.