

Hubungan Hiperbilirubinemia dengan Infeksi Saluran Kemih pada Neonatus di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

Maharani Risiska Utami, Darnifayanti Darnifayanti, Syafruddin Haris, Dora Darussalam, Mulya Safri, Rusdi Andid
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/ Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh

Latar belakang. Hiperbilirubinemia sering dijumpai pada neonatus. Beberapa penelitian menunjukkan terdapat hubungan hiperbilirubinemia dengan infeksi bakteri salah satunya infeksi saluran kemih (ISK). Pemeriksaan urinalisis perlu dilakukan untuk mendiagnosis ISK. Komponen urinalisis yang memiliki sensitivitas tinggi untuk diagnosis ISK adalah leukosituria.

Tujuan. Mengetahui hubungan hiperbilirubinemia dengan leukosituria pada neonatus di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

Metode. Studi analitik observasional dengan desain penelitian potong lintang. Sampel adalah neonatus dengan hiperbilirubinemia di ruang *Neonatal Intensive Care Unit*/NICU Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Analisis penelitian dengan uji korelasi Spearman.

Hasil. Dari 31 neonatus dengan hiperbilirubinemia terdiri dari laki-laki 19(61,3%) dan perempuan 12(38,7%). Leukosituria didapatkan pada 6 laki-laki dan 4 perempuan. Analisis data menunjukkan tidak terdapat hubungan hiperbilirubinemia dengan leukosituria pada neonatus (nilai $p=0,071$), koefisien korelasi $-0,328$.

Kesimpulan. Tidak terdapat hubungan hiperbilirubinemia dengan infeksi saluran kemih pada neonatus di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. **Sari Pediatri** 2025;26(5):272-6

Kata kunci: hiperbilirubinemia, leukosituria, infeksi, saluran, kemih

Correlation between Hyperbilirubinemia and Urinary Tract Infection in Neonates at Regional General Hospital dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

Maharani Risiska Utami, Darnifayanti Darnifayanti, Syafruddin Haris, Dora Darussalam, Mulya Safri, Rusdi Andid

Background. Hyperbilirubinemia is often encountered in neonates. Several studies showed a correlation between hyperbilirubinemia and bacterial infection such as urinary tract infections (UTI). Urinalysis needs to be performed to diagnose UTI. Leucocyturia has high sensitivity for diagnosing UTI.

Objective. To determine the correlation between hyperbilirubinemia and leucocyturia in neonates at the Regional General Hospital dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

Methods. An observational analytical study with a cross-sectional research design. Samples are neonates diagnosed with hyperbilirubinemia in the NICU ward. Data analysis was conducted using the Spearman correlation test.

Result. A total of 31 neonates with hyperbilirubinemia were 19 (61.3%) males and 12 (38.7%) females. Leucocyturia was found in 6 boys and 4 girls. Data analysis showed no correlation between hyperbilirubinemia and leucocyturia in neonates (p -value 0.071) with a correlation coefficient of -0.328 .

Conclusion. There is no correlation between hyperbilirubinemia and urinary tract infection in neonates at the Regional General Hospital dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. **Sari Pediatri** 2025;26(5):272-6

Keywords: hyperbilirubinemia, leucocyturia, urinary, tract, infection

Alamat korespondensi: Maharani Risiska Utami. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran USK Jl. Teuku Tanoh Abee, kopelma Darussalam, Banda Aceh 24415. Email: maharaniwahyunugrobo@yahoo.co.id

Hiperbilirubinemia merupakan masalah yang sering dijumpai pada bayi baru lahir. Beberapa memiliki masalah patologis seperti ABO atau inkompatibilitas rhesus (Rh), kerusakan hati, infeksi sistemik atau penyakit metabolik sehingga memerlukan terapi. Manifestasi kuning didapatkan ketika level bilirubin pada serum mencapai ≥ 5 mg/dL. Keterlambatan diagnosis dan terapi pada hiperbilirubinemia patologis dan progresif dapat menyebabkan defisit neurologis permanen.^{1,2}

Prognosis neonatus dengan hiperbilirubinemia berkaitan erat dengan pemeriksaan, diagnosis, penentuan etiologi dan terapi yang tepat. Beberapa penelitian menunjukkan terdapat hubungan antara hiperbilirubinemia dengan infeksi bakteri salah satunya adalah infeksi saluran kemih, (ISK) terutama neonatus dengan *prolonged jaundice*, ketika ikterus terjadi >14 hari. Penelitian yang sebelumnya menyebutkan bahwa insiden ISK pada neonatus dengan hiperbilirubinemia sebesar 5,8-21%.^{3,4}

Infeksi saluran kemih paling banyak disebabkan oleh bakteri *Eschericia coli* dan beberapa bakteri Gram negatif yang lain. Bakteri ini dapat memicu terjadinya hemolisis yang berakibat pada peningkatan bilirubin indirek. Mekanisme konjugasi yang masih imatur pada neonatus menyebabkan serum bilirubin meningkat meski dengan hemolisis ringan. Endotoksin yang dihasilkan dari infeksi bakteri juga dapat menyebabkan gangguan mikrosirkulasi hati yang juga berakibat pada peningkatan serum bilirubin.^{5,6} Penelitian oleh Baz dkk³ menyatakan bahwa ISK merupakan salah satu penyebab peningkatan bilirubin indirek pada neonatus. Malla dkk⁷ menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan bilirubinemia indirek dengan infeksi saluran kemih pada neonatus.

Pemeriksaan urin perlu dilakukan untuk mendiagnosis ISK secara dini. Diagnosis ISK ditegakkan apabila didapatkan bakteri pada pemeriksaan kultur urin dan leukosit pada pemeriksaan urinalisis. Urinalisis merupakan pemeriksaan dasar untuk mendiagnosis ISK. Pemeriksaan ini memiliki beberapa keuntungan, yaitu pengerjaan yang relatif mudah, cepat dan murah.⁸ Leukosituria merupakan komponen urinalisis yang memiliki sensitivitas tinggi untuk mendiagnosis ISK yaitu sebesar 96,7%. Leukosituria merupakan suatu keadaan dimana didapatkan leukosit >5/LPB.^{9,10} Tujuan penelitian ini untuk melihat adanya hubungan hiperbilirubinemia dengan leukosituria pada neonatus yang dirawat di *Neonatal Intensive Care*

Unit/NICU Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh agar dapat mendiagnosis ISK secara dini sehingga dapat mengurangi morbiditas dan lama perawatan neonatus.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan potong lintang. Sampel yang digunakan adalah total sampling. Adapun besaran sampel pada penelitian ini dihitung berdasarkan rumus uji deskriptif dengan presisi 0,1 dan diperoleh jumlah sampel 31. Kriteria inklusi sampel adalah seluruh pasien neonatus di ruang NICU dengan diagnosis hiperbilirubinemia sesuai kriteria kurva AAP dari bulan Juni 2023 sampai September 2023. Kriteria eksklusi adalah neonatus dengan usia gestasi <35 minggu, neonatus dengan kelainan hemolitik, neonatus dengan inkompatibilitas Rh dan ABO serta kelainan metabolik. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala dan Komite Etik RSUD dr. Zainoel Abidin dengan nomor 081/ETIK-RSUDZA/2023. Data korelasi antara variabel numerik dengan variabel kategorik dianalisis dengan uji korelasi Spearman menggunakan SPSS versi 23. Level signifikan apabila didapatkan $p < 0,05$.

Hasil

Penelitian ini memiliki sampel 31 neonatus dengan hiperbilirubinemia yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sebagian besar dengan jenis kelamin laki-laki (61.3%) dengan usia rerata 3 hari dan berat badan lahir rerata 2725,81 gram. Rerata bilirubin serum total adalah 17,24 mg/dL, dengan bilirubin langsung (direk) 0,52 mg/dL dan bilirubin tidak langsung (indirek) 16,17 mg/dL. Leukosituria ditemukan pada 10 neonatus, 60% di antaranya adalah laki-laki. Karakteristik sampel dari penelitian ini tertera pada Tabel 1.

Berdasarkan analisis korelasi Spearman (Tabel 2) didapatkan hasil tidak terdapat hubungan antara hiperbilirubinemia dengan leukosituria pada neonatus dengan ($p=0,0071$) dan koefisien korelasi -0,328.

Berdasarkan uji normalitas Shapiro-Wilk didapatkan data bilirubin total berdistribusi normal dengan $p > 0,05$

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Rerata/frekuensi
Usia (hari), median (min-max)	3 (2 – 5)
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	19 (61,3)
Perempuan	12 (38,7)
BB Lahir (gram), rerata ± SD	2725,81 ± 603,85
Bilirubin total (mg/dL), rerata ± SD	17,24 ± 2,7
Bilirubin direk (mg/dL), median (min-max)	0,52 (0,32 – 9,58)
Bilirubin indirek (mg/dL), rerata ± SD	16,17 ± 2,89
Usia gestasi, n (%)	
34-36 minggu	2 (6,5)
36-38 minggu	8 (25,8)
38-40 minggu	21 (67,7)
Pesalinan, n (%)	
SC	23 (74,2)
PV	8 (25,8)
Leukosituria, n (%)	
Laki-laki	6 (60,0)
Perempuan	4 (40,0)

Tabel 2. Analisis hubungan hiperbilirubinemia dengan leukosituria* (n=31)

Variabel	Median (Min - Max)	R	p
Leukosituria	0 (0 - 3)	-0,328	0,071
Hiperbilirubinemia	17,27 (13 - 25,21)		

dan data leukosituria berdistribusi tidak normal dengan $p < 0,05$. Analisis data menggunakan uji korelasi non-parametrik Spearman didapatkan $p = 0,071$.

Pembahasan

Infeksi pada neonatus dapat menyebabkan terjadinya gangguan metabolisme bilirubin. Pelepasan sitokin dari fokal infeksi pada hepar atau pelepasan sitokin sistemik dapat memicu terjadinya respon inflamasi pada hepar. Inflamasi pada hepar tersebut melibatkan aktivasi dari sel-sel endotelial dan migrasi leukosit menuju hepar. Hal ini kemudian memengaruhi fungsi hati dan aliran dari bilirubin.^{10,11}

Sitokin pro-inflamasi adalah inhibitor yang poten untuk ekspresi gen transporter hepatobilier yang menyebabkan gangguan fungsi transpor empedu dan menyebabkan hiperbilirubinemia. Infeksi bakteri di dalam maupun di luar hati dapat menghasilkan

endotoksin yang masuk ke dalam sirkulasi. Endotoksin tersebut dapat merangsang sintesis sitokin oleh makrofag (misalnya sel Kuppfer di hati) sehingga menyintesis sitokin intrahepatik seperti TNF- α , IL-1, IL-6 dan IL-8. Inflamasi pada hepar tersebut melibatkan aktivasi dari sel-sel endotelial dan migrasi leukosit menuju hepar. Hal ini kemudian memengaruhi fungsi hati dan aliran dari bilirubin.¹¹

Neonatus memiliki risiko tinggi terjadi ISK disebabkan sistem imun yang belum berkembang. Gejala dari ISK pada neonatus seringkali tidak spesifik dan jarang berhubungan dengan gejala demam atau gejala yang berhubungan dengan berkemih. Salah satu manifestasi ISK pada neonatus adalah hiperbilirubinemia. Infeksi saluran kemih dapat menyebabkan peningkatan bilirubin indirek melalui mekanisme hemolisis yang disebabkan *E. coli* atau bakteri Gram negatif yang lain. Mekanisme konjugasi yang masih imatur pada neonatus menyebabkan serum bilirubin meningkat meski dengan hemolisis ringan.

Peningkatan bilirubin direk dapat disebabkan oleh kolestasis yang dipengaruhi ISK pada neonatus. Gejala yang tidak spesifik dapat mengakibatkan terlambatnya diagnosis dan tata laksana yang dapat meningkatkan morbiditas.^{12,13}

Rentang usia yang diambil yaitu usia gestasi di atas 35 minggu. Hal ini disebabkan tata laksana hiperbilirubinemia berdasarkan rekomendasi AAP yang tercantum pada grafik panduan fototerapi dimulai dari usia di atas 35 minggu. Semua bayi yang selesai rawatan akan dipulangkan sebelum usia 72 jam direkomendasikan untuk diperiksa gejala ikterik dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan bilirubin transkutan atau bilirubin serum total. Hal ini disebabkan karena bayi yang dipulangkan sebelum usia 72 jam masih berisiko untuk mengalami ikterik di rumah.¹⁴

Hasil leukosituria didapatkan 10 bayi sehingga prevalensi ISK pada neonatus dengan hiperbilirubinemia adalah sebesar 32,3%. Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan prevalensi ISK pada neonatus dengan hiperbilirubinemia sebesar 5,8-42,1%. Deger dkk¹⁵ mendapatkan hasil insiden ISK dari 1390 neonatus dengan hiperbilirubinemia sebesar 8%. Baz dkk³ melaporkan insiden ISK pada 150 neonatus sebesar 11%. Chen dkk¹⁶ mendapatkan prevalensi ISK sebesar 29% pada 150 neonatus dengan hiperbilirubinemia. Penelitian oleh Amiri dkk¹⁷ mendapatkan prevalensi ISK sebesar 6,81% pada neonatus dengan hiperbilirubinemia. Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan kultur urin disebabkan keterbatasan jumlah sampel urin yang diperoleh.

Jenis kelamin laki-laki dengan hiperbilirubinemia sebesar 61,3%, lebih banyak dibandingkan Perempuan, yaitu sebesar 38,7%. Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian dari Deger dkk¹⁵ yang melaporkan jenis kelamin laki-laki sebesar 61,3% dan jenis kelamin perempuan sebesar 38,7%. Malla dkk⁷ melaporkan jenis kelamin laki-laki sebesar 61,20% dan perempuan 38,80%. Penelitian Fonna dkk¹⁸ melaporkan bahwa kromosom Y berhubungan dengan risiko gangguan metabolisme bilirubin serta kerusakan enzim yang berperan dalam pembentukan bilirubin. Penelitian Amiri dkk¹⁷ melaporkan bahwa skrining untuk ISK direkomendasikan pada neonatus dengan hiperbilirubinemia, terutama jika terdapat faktor risiko yaitu jenis kelamin laki-laki.

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara hiperbilirubinemia dan leukosituria pada neonatus. Oleh karena itu keterkaitan ISK dengan hiperbilirubinemia pada neonatus belum dapat ditentukan secara jelas. Hal ini sejalan dengan penelitian Ozcan dkk⁶ yang menyatakan bahwa patofisiologi hubungan antara hiperbilirubinemia dan ISK pada neonatus belum jelas didapatkan. Malla dkk⁷ melaporkan bahwa ISK dapat terjadi pada neonatus dengan peningkatan bilirubin indirek, tetapi hubungan antara keduanya belum diketahui secara pasti. Sebaliknya, Amiri dkk¹⁷ melaporkan adanya hubungan antara ISK dan hiperbilirubinemia pada neonatus.

Perbedaan hasil penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh jumlah sampel yang sedikit dan tidak dilakukannya pemeriksaan kultur urine. Ketiadaan pemeriksaan kultur urin dapat menyebabkan pertumbuhan kuman tidak terdeteksi dengan evaluasi yang hanya menggunakan pemeriksaan leukosit urine. Namun, penelitian ini menemukan 10 sampel dengan hasil leukosit urine positif. Oleh karena itu, pemeriksaan urinalisis perlu dipertimbangkan untuk neonatus dengan hiperbilirubinemia. .

Penelitian ini memiliki keterbatasan, yaitu jumlah sampel yang sedikit sesuai dengan jumlah minimal sampel dan tidak dilakukan pemeriksaan kultur urin dikarenakan keterbatasan jumlah sampel urin. Sampel neonatus yang kurang bulan dan berat badan rendah tidak dianalisis terpisah sehingga tidak dapat dinilai hubungan berdasarkan usia gestasi dan berat badan lahir.

Kesimpulan

Tidak terdapat hubungan antara hiperbilirubinemia dengan leukosituria pada neonatus, namun kejadian leukosituria pada neonatus dengan hiperbilirubinemia pada penelitian ini sebesar 32,2% sehingga pemeriksaan urinalisis dapat dipertimbangkan untuk dilakukan pada neonatus dengan hiperbilirubinemia. Selanjutnya dapat dilakukan penelitian dengan sampel yang lebih besar serta menambahkan pemeriksaan kultur urin untuk mengetahui organisme yang menyebabkan ISK pada neonatus. Cara pengambilan sampel kateterisasi atau aspirasi suprapubik dapat dilakukan untuk mendapatkan jumlah urine yang lebih besar.

Daftar pustaka

1. Bakar AHA, Hassan NM, Zakaria A, Halim AAA. An Overview on jaundice assessment in Newborn: types of hyperbilirubinaemia, kramel's rule and optical density method. *J Adv Res Eng Knowl* 2017;1:23-9.
2. Karimzadeh P, M Fallahi, M Kazemian, dkk. Bilirubin induced encephalopathy. *Iran J Child Neurol* 2020;14:7-19.
3. Baz AMK, El-Agamy OAEF, Ibrahim AM. Incidence of urinary tract infection in neonates with significant indirect hyperbilirubinemia of unknown etiology: case-control study. *Ital J Pediatr* 2021;47:1-6.
4. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana hiperbilirubinemia. 2019. Diunduh pada 22 Juni 2021. Didapat dari: URL:https://yankes.kemkes.go.id/unduh/fileunduhan_1610349726_94555.pdf
5. Baz AMK, El-Agamy OAE, Ibrahim AM. Incidence of urinary tract infection in neonates with significant indirect hyperbilirubinemia of unknown etiology:case-control study. *Ital J Pediatr* 2021; 47:35.
6. Özcan M, Sarici SÜ, Yurdugül Y, dkk. Association between early idiopathic neonatal jaundice and urinary tract infections. *Clin Med Insights Pediatr* 2017;11:1-7.
7. Malla T, Sathian B, Malla KK, Adhikari S. Urinary tract infection in asymptomatic newborns with prolonged unconjugated hyperbilirubinemia : A hospital based observational study from western region of nepal. *Kathmandu Univ Med J* 2016;14:41-5.
8. Xie R, Li X, Li G, Fu R. Diagnostic value of different urine tests for urinary tract infection:a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol* 2022;11:325-35.
9. Mendez-Espinola BM, Gallardo-Aravena E. Diagnosis of urinary tract infection in infants under 3 months with fever without a source:reliability of urinalysis and urine culture. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2023;80:288-95.
10. Advani SD, North R, Turner NA, dkk. Performance of urinalysis parameters in predicting urinary tract infection:does one size fit all. *Clin Infect Dis* 2024;79:600-3.
11. Bhogal HK, Sanyal AJ. The molecular pathogenesis of cholestasis in sepsis. *Front Biosci* 2016;5:87-96.
12. Harb A, Yassine V, Ghssein G, Salami A, Fakhri H. Prevalence and clinical significance of urinary tract infection among neonates presenting with unexplained hyperbilirubinemia in Lebanon: A Retrospective Study. *Infect Chemother* 2023;55:194-203.
13. Karabulut B, Gafil EA. Hemolysis due to alpha-hemolytic enterococcus urinary infection: a rare cause of early and severe unconjugated hyperbilirubinemia in a neonate. *J Pediatr Intensive Care* 2020;10:75-8.
14. Tantiprabha W, Tiyaprasertkul W. Transcutaneous bilirubin nomogram for the first 144 hours in thai neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33:1688-94.
15. Deger I, Ertugrul S, Yolbas I,dkk. Evaluation of urinary tract infection in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *Minerva Pediatr (Torino)* 2022;74:562-7.
16. Chen I, Hsu LS, Yao CS, dkk. Risk factors for urinary tract infection in infants with unexplained hyperbilirubinemia: a single center case-control study. *Front Pediatr* 2024;25:1-6.
17. Amiri FB, Tavasoli S, Borumandnia N, Taheri M. Factors affecting prevalence of urinary tract infection in neo-nates with unexplained hyperbilirubinemia : A systematic Review and meta-analysis study in iran. *Iran J Public Health* 2021;50:1311-23.
18. Fonna MR, Kania N, Nasution GTD. Characteristics of neonates with hyperbilirubinemia in cileunyi, west java. *AMJ* 2021;8:155-8.