

## Pengaruh Asam Ursodeoksikolat Terhadap Kadar Bilirubin Total pada Pasien Neonates dengan Kolestasis Akibat Sepsis

Dwi Hidayah, Diah Lintang Kawuryan

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Rumah Sakit Umum Dr Moewardi, Surakarta

### Abstrak

**Pendahuluan:** Asam Ursodeoksikolate (*Ursodeoxycholic acid* : UDCA) adalah asam dihidroksi hidrofilik, yang dilaporkan berguna untuk meningkatkan aliran empedu. Kolestasis neonatal adalah terjadinya *hyperbilirubinemia* terkonjugasi yang disebabkan berkurangnya aliran empedu. Penelitian ini untuk menilai dan menganalisis efek asam ursodeoksikolat terhadap kadar bilirubin total pada pasien dengan kolestasis akibat sepsis neonatorum. **Metode:** Studi eksperimental analitik ini dilakukan pada neonates dengan diagnosis kolestasis akibat sepsis neonatorum di HCU Neonatus dan NICU RSUD dr. Moewardi Surakarta tahun 2017-2018. Pasien neonates dengan diagnosis kolestasis akibat sepsis neonatorum diambil darahnya dan diperiksa kadar bilirubin serum menggunakan metode ELISA. Karakteristik dasar subjek penelitian didiskripsikan dalam bentuk angka. **Hasil:** Sebanyak 36 pasien diikuti dalam penelitian ini. Kelompok perlakuan sebesar 55,6% adalah laki-laki, kelompok kontrol 83,3%. Bilirubin total pre pada kelompok perlakuan rata-rata  $10.25 \pm 10.42$  sedangkan pada kelompok kontrol rata-rata  $5.29 \pm 3.57$ , dengan uji statistic didapatkan nilai  $p=0,090$  ( $p>0,05$ ). Bilirubin total post pada kelompok perlakuan rata-rata  $7.07 \pm 8.42$  sedangkan pada kelompok kontrol rata-rata  $6.96 \pm 6.54$ , dengan uji statistic didapatkan nilai  $p=0,937$  ( $p>0,05$ ). Selisih kadar bilirubin total pada kelompok perlakuan  $3.18 \pm 3.32$  sedangkan pada kelompok kontrol  $1.67 \pm 4.50$ , nilai  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ). **Kesimpulan:** Pemberian terapi asam ursodeoksikolat pada neonates dengan kolestasis akibat sepsis dapat menurunkan kadar bilirubin total yang secara statistic bermakna ( $p=0,001$ ).

**Kata kunci:** sepsis neonatorum, kolestasis, hyperbilirubinemia, asam ursodeoksikolat.

## Pendahuluan

Asam ursodeoksikolat dilaporkan memberikan manfaat yang potensial pada kolestasis yang disebabkan sepsis. Peran UDCA pada kolestasis akibat sepsis masih belum banyak dilakukan penelitian. Asam ursodeoksikolik atau *ursodeoxycholic acid* (UDCA) adalah asam empedu dihidroksi hidrofilik, yang dilaporkan berguna untuk meningkatkan aliran empedu. Asam ursodeoksikolik bisa menurunkan bilirubin serum 25%, *alanin aminotransferase* (ALT/SGPT) 35%, *aspartat aminotransferase* (AST/SGOT) 33%, alkaline phosphatase 40%, dan *gamma glutamil transpeptidase* (GGT) 50%. Selain meningkatkan aliran empedu, UDCA juga mampu mencegah apoptosis hepatosit, merubah komponen asam empedu, dan mempunyai efek imunomodulator (1).

Sepsis neonatorum menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada bayi baru lahir. Sepsis neonatorum berawal dari kondisi infeksi sistemik bakteri, virus, atau jamur yang berhubungan dengan perubahan hemodinamik dan manifestasi klinis yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas (2, 3). Kolestasis intrahepatal yang disebabkan oleh sepsis mempunyai prognosis yang buruk (1).

Kolestasis neonatal adalah terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi yang disebabkan berkurangnya aliran empedu. Kolestasis neonatal terjadi jika konsentrasi bilirubin terkonjugasi/direk serum  $>1\text{mg/dl}$  jika bilirubin total serum  $<5\text{ mg/dl}$  atau  $>20\%$  jika bilirubin total serum  $> 5\text{ mg/dl}$  (4). Diperlukan terapi antibiotik, namun masih perlu diberikan terapi tambahan (1).

Neonatus yang mengalami kolestasis akibat sepsis di RSUD Dr. Moewardi sangat banyak dan penggunaan UDCA pada kolestasis akibat sepsis neonatorum sangat bermanfaat, akan tetapi penelitian tentang peran UDCA pada pasien kolestasis akibat sepsis neonatorum di RSUD Dr. Moewardi belum pernah dilakukan.

## Metode

Studi eksperimental analitik dilakukan pada neonatus dengan diagnosis kolestasis akibat sepsis neonatorum di HCU Neonatus dan NICU RSUD dr. Moewardi Surakarta tahun 2017-2018.

Sepsis neonatorum yang dimaksud disini adalah neonatus dengan kelainan multipel sistem organ, lebih dari 2 sistem organ, dengan atau tanpa diikuti bakteremia. Pemberian asam ursodeoksikolat dengan dosis berdasarkan berat badan, peracikan obat dilakukan di apotek RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Pemberian diberikan oleh perawat HCU neonates atau NICU RSUD Dr. Moewardi Surakarta, dengan dosis 10 mg/kg/8 jam, diberikan secara per oral, selama 7 hari. Kadar bilirubin total diperoleh dari sampel darah vena, diambil serum darahnya, kemudian diperiksa dengan alat Advia 1800, dengan metode pengukuran spektrofotometri dan dilakukan dilaboratorium RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang dinyatakan dengan satuan mg/dl. Dikatakan meningkat jika lebih dari sama dengan 1 mg/dl atau 20% dari bilirubin total.

Pasien yang orang tua nya menolak mengikuti penelitian, neonatus memiliki penyakit hati bawaan dikeluarkan, dan neonatus yang tidak bisa nutrisi oral juga dikeluarkan. Kami memperoleh data dari pasien neonatus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil sebagai subyek penelitian. Orangtua/wali subyek penelitian diberi penjelasan dan akan diminta persetujuan tertulis. Pencatatan identitas lengkap (nama, usia, jenis kelamin), diagnosis kerja kolestasis akibat sepsis neonatorum. Dilakukan pemeriksaan kadar bilirubin total. Kelompok perlakuan diberikan asam ursodeoksikolat 10mg/kg/8 jam dan kelompok kontrol diberikan plasebo selama 7 hari. Semua sampel dilakukan pemeriksaan kadar bilirubin total. Karakteristik subjek penelitian didiskripsikan dalam bentuk angka. Data diolah dengan menggunakan SPSS versi 17.0.

## Hasil

Penelitian ini dilakukan pada 36 adalah neonatus dengan diagnosiskolestasis akibat sepsisneonatorum di HCU Neonatus dan NICU RSUD dr. Moewardi Surakarta tahun 2018 dimana 18 pasien kelompok perlakuan diberikan asam ursodeoksikolat dengan dosis berdasarkan berat badan, peracikan obat dilakukan di apotek RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Sedangkan 18 pasien lainnya sebagai kelompok kontrol.

Hasil penelitian sebagai berikut. Karakteristik subyek penelitian ini meliputi jenis kelamin, usia getasi, usia kronologis, berat badan, hscrp, karbohidrat, lemak, protein sebagai berikut:

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik	Kelompok		p
	Perlakuan	Kontrol	
<b>Jenis Kelamin</b>			<b>0,070</b>
L	10 (55,6%)	15 (83,3%)	
P	8 (44,4%)	3 (16,7%)	
<b>Usia Getasi</b>			<b>1,000</b>
Matur	5 (27,8%)	4 (22,2%)	
Prematur	13 (72,2%)	14 (77,8%)	
<b>Usia Kronologis</b>			<b>0,706</b>
0-2 minggu	4 (22,2%)	2 (11,1%)	
>2 – 4 minggu	7 (38,9%)	9 (50,0%)	
> 4 minggu	7 (38,9%)	7 (38,9%)	
<b>Berat Badan</b>			<b>1,000</b>
<1000 g	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
1000- <1500 g	3 (16,7%)	4 (22,2%)	
1500 - <2500 g	12 (66,7%)	10 (55,6%)	
2500 – 4000 g	3 (16,7%)	4 (22,2%)	
Hscrp	6,19±6,08	4,43±4,61	0,235
Karbohidrat	5,55±0,90	5,48±0,91	0,828
Lemak	1,81±0,55	1,97±0,53	0,370
Protein	2,68±0,77	2,64±0,77	0,766

Berdasarkan tabel 1. diketahui bahwa pada kelompok perlakuan mayoritas dengan jenis kelamin laki-laki yaitu ada 55,6%, dan

pada kelompok kontrol mayoritas juga laki-laki yaitu ada 83,3%. Uji statistik didapatkan nilai  $p=0,070$  ( $p>0,05$ ) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berdasarkan jenis kelamin.

Usia getasi pada kelompok perlakuan mayoritas dengan prematur yaitu ada 72,2%, dan pada kelompok kontrol mayoritas juga premature yaitu ada 77,8%. Uji statistik didapatkan nilai  $p=1,000$  ( $p>0,05$ ) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berdasarkan usia getasi.

Usia kronologis pada kelompok perlakuan mayoritas dengan usia >2-4 minggu dan >4 minggu yaitu masing-masing ada 38,9%, dan pada kelompok kontrol mayoritas >2 – 4 minggu yaitu ada 50,0%. Uji statistik didapatkan nilai  $p=0,706$  ( $p>0,05$ ) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berdasarkan usia kronologis.

Berat badan pada kelompok perlakuan mayoritas 1500-2500 g yaitu ada 66,7%, dan pada kelompok kontrol mayoritas juga dengan berat badan 1500-2500 g yaitu ada 55,6%. Uji statistik didapatkan nilai  $p=1,000$  ( $p>0,05$ ) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berdasarkan berat badan.

Hscrp pada kelompok perlakuan rata-rata  $6,19\pm 6,08$  sedangkan pada kelompok kontrol rata-rata  $4,43\pm 4,61$ . Hasil uji statistik didapatkan nilai  $p = 0,235$  ( $p>0,05$ ) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berdasarkan kadar hscrp.

Pemberian karbohidrat pretest pada kelompok perlakuan rata-rata  $5,55\pm 0,90$ , sedangkan pada kelompok kontrol rata-rata  $5,48\pm 0,91$ . Hasil uji statistik didapatkan nilai  $p = 0,828$  ( $p>0,05$ ) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berdasarkan karbohidrat.

Pemberian lemak (lipofundin) pada kelompok perlakuan rata-rata  $1,81\pm 0,55$

sedangkan pada kelompok kontrol rata-rata  $1,97 \pm 0,53$ . Hasil uji statistik didapatkan nilai  $p = 0,370$  ( $p > 0,05$ ) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada pemberian lipofundin pada TPN.

Kadar protein (aminosteril) yang diberikan pada kelompok perlakuan rata-rata  $2,68 \pm 0,77$  sedangkan pada kelompok kontrol rata-rata  $2,64 \pm 0,77$ . Hasil uji statistik didapatkan nilai  $p = 0,766$  ( $p > 0,05$ ) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Tabel 2. Ekspresi Bilirubin darah pada keadaan sebelum dan sesudah perlakuan

Bilirubin Total	Kelompok		p
	Sehat	Sakit	
Pre test	$05.29 \pm 3.57$	$10.25 \pm 10.42$	0,090
Post test	$06.96 \pm 6.54$	$07.07 \pm 08.42$	0,937
Selisih	$01.67 \pm 4.50$	$-03.18 \pm 03.32$	0,000

Bilirubin pretest pada kelompok perlakuan rata-rata  $7,96 \pm 8,74$  sedangkan pada kelompok kontrol rata-rata  $3,63 \pm 3,03$ . Hasil uji statistik didapatkan nilai  $p = 0,062$  ( $p > 0,05$ ) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berdasarkan bilirubin.

Berdasarkan uraian diatas maka diketahui bahwa karakteristik pasien pada penelitian ini semua mendapatkan nilai  $p > 0,05$  yang berarti bahwa karakteristik pasien dalam penelitian ini homogen.

Hasil uji normalitas data penelitian menggunakan uji *Shapiro wilk* didapatkan nilai  $p < 0,05$ , jadi distribusi data penelitian ini tidak berdistribusi normal, sehingga uji statistik yang digunakan adalah uji *mann whitney*.

Berdasarkan tabel 2 diketahui Bilirubin total pre pada kelompok perlakuan rata-rata  $10.25 \pm 10.42$  sedangkan pada kelompok kontrol rata-rata  $5.29 \pm 3.57$ . Hasil

uji statistic didapatkan nilai  $p = 0,090$  ( $p > 0,05$ ) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berdasarkan bilirubin total pretest.

Bilirubin total post pada kelompok perlakuan rata-rata  $7.07 \pm 8.42$  sedangkan pada kelompok kontrol rata-rata  $6.96 \pm 6.54$ . Hasil uji statistik didapatkan nilai  $p = 0,937$  ( $p > 0,05$ ) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berdasarkan bilirubin total posttest.

Selisih kadar bilirubin total pada kelompok perlakuan mengalami penurunan rata-rata  $3.18 \pm 3.32$  sedangkan pada kelompok kontrol mengalami peningkatan rata-rata  $1.67 \pm 4.50$ . Hasil uji statistic didapatkan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ) yang berarti bahwa **terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol** berdasarkan perubahan bilirubin pre post atau dapat dikatakan bahwa pemberian asam ursodeoksikolat berpengaruh pada penurunan kadar bilirubin total.

## Diskusi

Pada penelitian ini, pasien kolestasis akibat sepsis neonatorum paling banyak didapatkan pada bayi preterm sebanyak 72,2% pada kelompok perlakuan dan 77,8% pada kelompok kontrol. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Tufano, dimana distribusi pasien kolestasis akibat sepsis neonatorum paling banyak pada bayi preterm sebanyak 92,5 % (5). Pasien kolestasis akibat sepsis neonatorum dengan jenis kelamin laki-laki lebih didapatkan sebesar 55,6% pada kelompok perlakuan dan 83,3% pada kelompok kontrol. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Carneiro, dimana laki-laki (60,2%) lebih banyak daripada perempuan (39,8%) (4).

Rata-rata selisih penurunan bilirubin total sebesar  $3.18 \pm 3.32$  pada kelompok perlakuan setelah mendapatkan terapi asam ursodeoksikolat selama 7 hari, dibandingkan dengan kelompok kontrol  $1.67 \pm 4.50$ . Hasil uji statistik didapatkan nilai  $p = 0,000$

( $p < 0,05$ ) yang berarti bahwa pemberian asam ursodeoksikolat berpengaruh pada penurunan kadar bilirubin total pada neonates dengan kolestasis akibat sepsis. Asam ursodeoksikolat merupakan obat yang disarankan pada kolestasis pada pasien yang dirawat di Neonatal Intensive Care Unit (NICU), yang sebagian besar disebabkan oleh sepsis neonatorum. Asam ursodeoksikolat sering digunakan pada pasien-pasien yang masih hidup, yaitu sebanyak 50,9% sedang yang meninggal 19,2%, dengan nilai  $p = 0,007$  (4). Sedangkan penelitian yang lain mengatakan bahwa pemberian asam ursodeoksikolat dapat memperbaiki kadar total bilirubin, bilirubin direk dan AST pada kolestasis yang disebabkan sepsis neonatorum. Dan menyebabkan penurunan bilirubin total sebanyak 2,2 (SD=2,9) (1). Penggunaan asam ursodeoksikolat pada pasien kolestasis karena sepsis neonatorum dapat memberikan hasil negative atau tidak berpengaruh terhadap kadar bilirubin total baik klinis maupun biokimia (5) dimana hasil bilirubin direk pada pasien yang mendapatkan asam ursodeoksikolat selama 3 minggu, kelompok terapi dibandingkan kelompok non terapi  $4,20 \pm 1,38$  vs  $3,14 \pm 2,49$ , dengan nilai  $p = 0,47$ . Pada penelitian tersebut tidak menyebutkan berapa penurunan bilirubin direk sebelum dan sesudah terapi asamursodeoksikolat (6).

### Kesimpulan:

Pemberian terapi asam ursodeoksikolat pada neonates dengan kolestasis akibat sepsis dapat menurunkan kadar bilirubin total yang secara statistic bermakna ( $p = 0,001$ ).

### Kepustakaan

1. Rina RM, Oswari H, Amalia P. Ursodeoxycholic acid in neonatal sepsis associated cholestasis. *Paediatr Indones*. 2014;54:206-12
2. Russel ARB. Neonatal sepsis. *Paediatrics and child health*. 2010;21:265-9.
3. Shane AL, Shances PJ, Stol BJ. Neonatal sepsis. 2017 Apr 20. Tersedia

di:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4)

4. Carneiro C, Pissarra S, Flor-de-Lima F, Costa S, Guimaraes H. Cholestasis in the newborn: experience of a level III neonatal intensive care unit during 19 years. *Journal of pediatric and neonatal individualized medicine*. 2017;6:1-9
5. Tufano M, Nicastro E, Giliberti P, Vegnente A, Raimondi F, Lorio R. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. 2009. *Acta Paediatr*. 2009;98:1756-61.
6. Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. *Am J Med*. 2000;108:481-6.

**PERBEDAAN STATUS GIZI ANTARA PEMBERIAN ASUPAN ZAT GIZI MAKANAN STANDAR RUMAH SAKIT DAN FORMULA MODIFIKASI PADA PASIEN POST KEMOTERAPI DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI**

Ahmad Farudin, Bonita Estu Pratiwi  
Instalasi Gizi RSUD Dr. Moewardi Surakarta

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Pasien post kemoterapi mengalami penurunan berat badan karena berbagai macam sebab. Pemberian asupan makan standar rumah sakit saat ini belum cukup memenuhi kebutuhan gizi. Oleh karenanya intervensi modifikasi asupan makanan dalam rangka meningkatkan asupan zat gizi pasien post kemoterapi sangat diperlukan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan status gizi antara asupan zat gizi makanan standart dan formula modifikasi pada pasien post kemoterapi

**Metode:** Rancangan penelitian ini adalah observasional analitik dengan design post test only. Subjek penelitian berupa pasien dengan kanker yang mendapatkan kemoterapi di bangsal Flamboyan 10 RSUD Dr. Moewardi sesuai kriteri inklusi. Data yang terkumpul berupa nilai IMT. Untuk mengetahui perbedaan status gizi antara yang diberi asupan gizi makanan standar dengan formula modifikasi dianalisis menggunakan T-Test SPSS 19.

**Hasil:** Nilai IMT antara kelompok asupan gizi makanan standart rumah sakit (SR) dengan formula modifikasi (FM) dengan nilai rerata SR=21,14 dan FM=21,61. Tidak ada perbedaan status gizi yang signifikan antara kelompok asupan gizi makanan standar rumah sakit dengan kelompok formula modifikasi pada pasien post kemoterapi ( $p>0.05$ ).

**Kesimpulan:** Tidak ada hubungan yang signifikan antara status gizi pasien dengan **asupan** makanan standart rumah sakit dan makanan modifikasi formula.

**Kata Kunci :** IMT, makanan standar rumah sakit, makanan formula modifikasi, pasien post kemoterapi,

## Pendahuluan

Kemoterapi adalah penggunaan zat kimia untuk perawatan penyakit. Di dalam penggunaan modern, istilah kemoterapi hampir merujuk secara eksklusif kepada obat sitostatik yang digunakan untuk mengobati kanker [1]. Semakin tahu pasien tentang tindakan kemoterapi, akan mempengaruhi tingkat kecemasan pasien kemoterapi, sehingga menurunkan asupan makan pasien dengan kemoterapi. [2]

Mual dan muntah merupakan dua masalah umum dan sangat mengganggu bagi penderita kanker, khususnya yang mengalami kemoterapi. Hal ini dikarenakan hampir semua obat yang digunakan dalam pengobatan kanker terutama antibiotik dan analgesik dapat menyebabkan mual dan muntah pada individu tertentu. Data National Hospital Study, dilaporkan bahwa dari 156 penderita kanker stadium lanjut 62% mengalami mual dan muntah setelah menjalani kemoterapi [3]

Pemberian asupan makanan yang diberikan standar rumah sakit masih belum memenuhi kebutuhan gizinya, oleh karena itu diperlukan modifikasi untuk meningkatkan asupan makanan pada pasien post kemoterapi. Modifikasi dapat dilakukan dengan pemberian formula makanan dengan memperhatikan total kebutuhan gizi pasien post kemoterapi. Pada penelitian yang dilakukan di RSUD Moewardi pada pasien dengan kanker nasofaring pada tahun 2015 di dapatkan hasil tidak ada pengaruh kemoterapi terhadap asupan energi, protein dan status gizi. Penelitian lain dilaporkan ada pengaruh kemoterapi terhadap asupan lemak dan asupan karbohidrat. [4]

Menurut data diatas belum pernah dilakukan penelitian mengenai perbedaan asupan zat gizi dan status gizi pada pasien post kemoterapi standar rumah sakit dengan modifikasi makanan formula di Rumah sakit dr. Moewardi, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait dengan masalah asupan makan post kemoterapi di Rumah Sakit Dr. Moewardi.

## Metode Penelitian

Jenis penelitian berupa *eksperimental analitik* karena dalam penelitian ini untuk mengetahui gambaran perbedaan variabel asupan zat gizi makanan pasien antara diet standar dengan diet modifikasi formula dalam waktu yang sama. Dengan design penelitian *post-test only*.

Subjek penelitian berupa pasien dengan kanker yang mendapatkan kemoterapi di bangsal Flamboyan 10 RSUD Dr. Moewardi. Pasien yang menjadi sasaran merupakan semua pasien yang masuk ke dalam kriteria inklusi.

Rancangan Penelitian ini dengan membagi 2 kelompok yaitu kelompok yang mendapatkan makanan standar rumah sakit dan kelompok yang mendapatkan Formula Modifikasi. Jumlah sampel masing kelompok adalah 30 sampel. Variabel yang diamati adalah asupan zat gizi, status gizi dan faktor2 yang mempengaruhi penerimaan makanan baik makanan standar RS atau Formula modifikasi. Pengamatan asupan zat gizi dilakukan selama 3 hari dengan metode food recall 24 jam. Analisa data statistik untuk mengetahui hubungan kedua variable yang diteliti.

## Hasil

Penerimaan terhadap makanan juga mempengaruhi bagaimana asupan. Uji secara organoleptik telah dilakukan untuk uji kesukaan terhadap Formula Modifikasi yang dibuat. Berikut adalah hasil penilaian terhadap penerimaan makanan yang disediakan oleh rumah sakit, serta perbandingan penerimaan antara snack dengan formula modifikasi rumah sakit yang diberikan, untuk mengetahui perbedaan kesukaan antara keduanya.

Tabel 1. Penilaian terhadap Makanan Pokok (Nasi) Rumah Sakit:

Mutu Penilaian	Rasa			Porsi		Tekstur		
	Cukup	Enak	Kecil	Cukup	Besar	Lunak	Cukup	Keras
Nasi	66,7	33,3	3	87,9	9,1	39,4	9,1	51,5
Lauk Hewani	45,5	54,5	12,1	87,9	0	15	48,5	36,4
Lauk Nabati	54,5	45,5	9,1	90,9	0	30,3	45,5	24,2
Sayur	33,3	66,6	18,2	78,8	3	15,2	57,6	27,3
Snack	44,7	53,3	39,5	60,5	0	36,6	47,4	26

Ada perbedaan yang signifikan antara kelompok SR (Standar Rumah Sakit) dengan kelompok FM (Formula Modifikasi) terhadap status gizi pada pasien post kemoterapi ( $p = \dots$ ). Nilai IMT antara kelompok SR dengan FM mempunyai nilai rerata yang sama baik (SR=21,14, FM=21,61).

### Pembahasan

Bahwa ada pengaruh antara tindakan kemoterapi pada asupan lemak dan karbohidrat. [4]

Makanan adalah bahan selain obat yang mengandung zat-zat gizi dan unsur-unsur kimia yang dapat diubah menjadi zat gizi oleh tubuh, yang berguna bila dimasukkan ke dalam tubuh. Makanan sehari-hari yang dipilih dengan baik akan memberikan semua zat gizi yang dibutuhkan untuk fungsi normal tubuh ().

Tindakan kemoterapi akan mempengaruhi tingkat kecemasan pasien kemoterapi, sehingga menurunkan asupan makan pasien dengan kemoterapi. Kemoterapi merupakan pengobatan kanker dengan obat-obatan [2]

Kemoterapi dapat menjalar melalui tubuh dan dapat membunuh sel kanker dimanapun di dalam tubuh. Kemoterapi juga dapat merusak sel normal dan sehat, terutama sel sehat dalam lapisan mulut dan sistem gastrointestinal, sumsum tulang serta kantung rambut [5]

### Kesimpulan

Tidak ada perbedaan yang signifikan antara status gizi antara Makanan Rumah Sakit dengan Modifikasi Makanan Formula pada pasien post kemoterapi di bangsal Flamboyan 10 RSUD Moewardi.

### Kepustakaan

1. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. *Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review*. BMJ 2001; 323:16-21. PMID 11440936.
2. Setiawan, Dharma Satria. *The Effect Of Chemotherapy In Cancer Patient To Anxiety*. Lampung: University Lampung Press. 2015
3. Boediwarsono. *Mual dan Muntah Pada Kanker*. 1998. Majalah Ilmu Penyakit. Dalam No.2. Bruera ... dan *Efek Samping Pengobatan Kanker*. Edisi Ke- 2. PT.
4. Nigngrum, Dyah Ayu Retno. *Pengaruh Kemoterapi Terhadap Asupan Makan Dan Status Gizi Penderita Kanker Nasofaring*. Surakarta : Profesi UMS. 2015
5. Kelvin J. F. dan Tyson, L. B. 2011. 100 Tanya-Jawab Mengenai Gejala Kanker dan Efek Samping Pengobatan Kanker. Jakarta : PT-Indeks

## PERBEDAAN ANTARA SEKS ANAL DAN VAGINAL TERHADAP KEJADIAN INFEKSI SIFILIS PADA PENDERITA INFEKSI HIV

Endra Yustin Ellistasari  
Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / RSUD Dr.Moewardi Surakarta

### Abstrak

**Latar belakang:** Infeksi menular seksual (IMS) ditularkan melalui hubungan seksual (oral, anal dan genital). Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) dengan IMS saling berkaitan erat. Lelaki seks lelaki (LSL) merupakan perilaku seksual laki-laki dalam berhubungan seks dengan laki-laki lain dimana mempunyai orientasi seksual genito-anal (seks anal). Seks anal berisiko meningkatkan transmisi IMS, terutama sifilis, sehingga diperlukan skrining sifilis pada penderita infeksi HIV dengan riwayat seks anal. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh seks anal terhadap kejadian infeksi sifilis pada penderita HIV.

**Metode:** Subjek Penelitian adalah 100 orang pasien laki-laki dan perempuan yang menderita HIV di VCT Rumah Sakit DR. Moewardi Surakarta yang dibagi dalam 2 kelompok yaitu: kelompok seks anal dan genital dengan mengisi kuisioner serta pemeriksaan sifilis dan HIV melalui darah subjek.

**Hasil:** Jenis kelamin terbanyak pada penelitian ini adalah laki-laki (66%) usia 31-40 tahun (34%), dari 100 subjek penderita infeksi HIV didapatkan (35%) subjek positif infeksi sifilis. Pada kelompok seks anal didapatkan 33 (66 %) subjek yang menderita sifilis, sedangkan pada kelompok seks genital 2 (4%).

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan signifikan antara seks anal dengan kejadian infeksi sifilis pada penderita infeksi HIV ( $p=0,001$ ). Seks anal memiliki risiko terkena infeksi sifilis 48 kali lebih tinggi dibanding seks genital.

**Kata Kunci:** Anal seks, *Human Immunodeficiency Virus*, Infeksi menular seksual, Sifilis.

## PENDAHULUAN

Infeksi menular seksual (IMS) merupakan suatu kelompok/sindroma klinis penyakit menular dengan transmisi utama melalui kontak seksual yang disebabkan oleh berbagai etiologi seperti kuman atau virus patogen yang didapat atau ditularkan melalui aktifitas atau hubungan seksual.<sup>1</sup> Hubungan seksual tersebut baik secara genito-genital, genito-anal (seks anal), genito-oral. IMS masih menjadi salah satu masalah kesehatan, sosial dan ekonomi yang utama di negara berkembang serta dapat menyebabkan peningkatan morbiditas, mortalitas dan stigma.<sup>2</sup> IMS dan komplikasinya merupakan salah satu dari lima penyebab utama tuntutan perawatan kesehatan di negara berkembang.<sup>3</sup>

Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) merupakan bagian dari IMS dan sering ditularkan melalui kontak seksual. Hubungan seksual mencakup 85% penularan HIV, meskipun HIV dapat juga ditularkan melalui transfusi darah atau dari ibu ke anak.<sup>4</sup> Infeksi menular seksual dapat meningkatkan transmisi HIV dan begitu juga sebaliknya. Hal ini disebut sebagai “*epidemiological synergy*”. Peningkatan transmisi HIV yang disertai IMS mungkin disebabkan oleh adanya gangguan integritas mukosa, atau meningkatnya jumlah sel inflamasi yang terjadi pada IMS sehingga memudahkan replikasi HIV, atau peningkatan pelepasan HIV pada sekret genital karena meningkatnya jumlah virus sebagai akibat adanya infeksi oleh IMS.<sup>5</sup>

Hubungan seksual melalui anal diperkirakan menjadi salah satu penyebab peningkatan kasus IMS dan infeksi HIV. Lelaki seks lelaki (LSL) didefinisikan sebagai pria yang berhubungan seks dengan pria lain baik untuk keuntungan komersial atau sebagai masalah preferensi seksual.<sup>6</sup> Kaum LSL memiliki risiko tinggi terkena IMS dan HIV, hal ini mungkin disebabkan karena sering berganti pasangan, dan peran seks anal yang diperkirakan sangat berpengaruh.<sup>7,8,9</sup>

Sifilis adalah penyakit infeksi menular seksual yang disebabkan oleh kuman *Treponema pallidum* yang

menghasilkan morbiditas dan mortalitas yang substansial. Meskipun upaya program nasional eliminasi sifilis telah terbukti sangat sukses, akan tetapi terdapat peningkatan jumlah infeksi penyakit ini pada komunitas LSL.<sup>10</sup>

Infeksi menular seksual yang sering ditemui pada LSL adalah sifilis, diikuti dengan kondiloma akuminata, herpes genitalis dan gonore. Infeksi sifilis seringkali asimtomatik dan seringkali didapatkan saat skrining, yaitu sekitar 85% berdasarkan sebuah studi di Melbourne. Prevalensi sifilis diantara LSL secara umum tinggi pada beberapa studi, berkisar dari 3,2% hingga 5,6 % di Indonesia, 1,5% di Nepal, 1% di Bangladesh, 14,1% di Myanmar, 5% di Sri Lanka dan 15,5% di Timor-Leste. Weerakoon (2012) menyebutkan bahwa satu dari tujuh LSL yang menyatakan sebagai kontak dengan sifilis terkena sifilis, dan sebagian besar memiliki infeksi laten yang awal.<sup>11, 12, 13</sup>

Risiko terkena HIV pada LSL yang memiliki sifilis meningkat menjadi 2 hingga 5 kali lipat. Hal ini disebabkan oleh karena ulkus durum pada sifilis mudah berdarah sehingga merupakan titik masuk virus HIV kedalam tubuh. Pada LSL dengan HIV positif, ko-infeksi dengan sifilis meningkatkan jumlah virus HIV, dengan demikian meningkatkan risiko transmisi HIV kepada orang lain.<sup>14</sup>

Tingginya proporsi sifilis asimtomatik mungkin menandakan adanya infeksi asimtomatik yang tidak terdiagnosis dikarenakan tidak adanya strategi skrining yang komprehensif untuk sifilis. Sifilis dengan HIV positif dapat berkembang menjadi sifilis tahap lanjut seperti sifilis tersier dalam satu waktu tertentu dalam perjalanan penyakit, dan infeksi menjadi lebih sulit untuk diterapi. Komplikasi yang dapat dialami penderita HIV dengan sifilis antara lain kelemahan sistem imun dan kemampuan untuk mengatasi sifilis, *chancre* multipel yang dapat muncul pada tahap infeksi awal, sifilis dengan cepat menjadi sifilis tersier dalam waktu yang singkat

(sekitar 6 bulan setelah infeksi sifilis), risiko neurosifilis yang lebih tinggi.<sup>12, 15</sup>

Tingginya prevalensi IMS pada komunitas LSL baik disertai HIV ataupun tidak diperkirakan kemungkinan karena aktifitas seksual genito-anal (seks anal). Penelitian tentang pengaruh seks anal terhadap kejadian infeksi sifilis pada penderita HIV belum pernah dilaporkan sebelumnya.

Tujuan dari dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh seks anal terhadap kejadian infeksi sifilis pada penderita HIV.

## METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian analitik observasional dengan menggunakan rancangan studi potong lintang (*cross sectional*). Penelitian dilakukan di Rumah Sakit DR. Moewardi Surakarta, yang dimulai dari bulan Juni 2018 sampai dengan selesai. Subjek penelitian ini adalah semua penderita HIV yang terdaftar dalam VCT Rumah Sakit DR. Moewardi Surakarta. Subjek Penelitian adalah 100 orang pasien yang menderita HIV di VCT Rumah Sakit DR. Moewardi Surakarta dan dari kerja sama LSM yang bergerak dalam pendampingan orang dengan HIV/AIDS (ODHA) yang dibagi dalam 2 kelompok yaitu: kelompok seks anal dan genital dengan mengisi kuisisioner serta pemeriksaan sifilis. Analisis yang digunakan untuk menguji hipotesis adalah uji chi square ( $\chi^2$ ) dengan menggunakan program SPSS 23 *for Windows*.

## HASIL

Berdasarkan hasil anamnesis dan kuisisioner didapatkan 100 subjek, terdiri dari 34 (34%) subjek perempuan dan 66 (66 %) subjek laki-laki. Berdasarkan usia dibagi menjadi 4 kelompok yaitu usia 18-30 tahun 31 (31%) subjek, usia 31-40 tahun 34 (34%) subjek, usia 41-50 tahun 29 (29%) subjek dan usia 51-60 tahun sebanyak 6 (6%) subjek. (Tabel 1)

**Tabel 1.** Data Karakteristik Subjek Penderita HIV.

Karakteristik	Jumlah (n=100)
Jenis kelamin	
• Laki-laki	66
• Perempuan	34
Usia	
• 18-30 tahun	31
• 31-40 tahun	34
• 41-50 tahun	29
• 51-60 tahun	6

Berdasarkan orientasi seks, pada seks anal 50 (100%) subjek adalah laki-laki, sedangkan pada seks genital/ non anal 34 (68%) subjek wanita dan 16 (32%) subjek laki-laki. Berdasarkan usia antara seks anal dan non anal, jumlah terbanyak pada seks anal rata-rata usia 18-30 tahun yaitu 26 (52%) subjek dan makin berkurang dengan bertambahnya usia, sedangkan pada seks non anal/ seks genital pada usia 31-40 tahun sebanyak 21 (42%) subjek. Orientasi seks berdasarkan jenis kelamin dan usia secara statistik menggunakan *chi-square test* bermakna secara signifikan dengan nilai  $p=0.000$  (Tabel 2)

**Tabel 2.** Tabel karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Orientasi Seksual

karakteristik	Orientasi Seks		Total (%)	nilai p
	Vaginal	Anal		
Jenis Kelamin				<i>P: 0.0001</i>
• Perempuan	34	0	34	34
• Laki-laki	16	50	66	66
Umur (tahun)				<i>P: 0.0001</i>
• 18-30	5	26	31	31
• 31-40	21	13	34	34
• 41-50	20	9	29	29
• 51-60	4	2	6	6

Dari 100 subjek penderita infeksi HIV didapatkan 35 (35%) subjek yang reaktif terhadap pemeriksaan test VDRL dan TPHA. Dari 35 subjek yang reaktif pada pemeriksaan VDRL semuanya reaktif saat dikonfirmasi dengan pemeriksaan TPHA (100% positif terinfeksi sifilis). Berdasarkan

orientasi seksual, diagnosis infeksi sifilis didapatkan 2 (4%) subjek pada non anal/genital sex, dan 33 (66%) subjek dengan orientasi anal seks. (Tabel 3 dan 4)

Hasil pemeriksaan VDRL reaktif didapatkan titer 1/2 pada 12 subjek, 1/4 pada 9 subjek, 1/8 pada 10 subjek, 1/16 pada 2 subjek dan 1/32 pada 2 subjek. Subjek dengan titer > 1/8 harus diterapi sebagai sifilis dini dan berisiko menularkan ke pasangan kontak seksual. Pada subjek dengan titer 1/2 atau 1/4 bisa karena sifilis laten lanjut dengan kemungkinan bentuk klinis yang tidak bisa diprediksi dan harus di terapi sebagai sifilis laten lanjut apabila belum pernah dilakukan terapi sebelumnya. (tabel 1.3)

**Tabel 3** Hasil pemeriksaan titer VDRL (Sifilis) sebagai nilai evaluasi pengobatan

VDRL	Orientasi Seks		Total (%)
	Genital	Anal	
Non Reaktif	48	17	65
Reaktif	2	33	35
• 1/32	0	2	2
• 1/6	0	2	2
• 1/8	0	10	10
• 1/4	2	7	9
• 1/2	0	12	12

**Tabel 4.** Hasil pemeriksaan VDRL dan TPHA pada penderita infeksi HIV berdasarkan orientasi seksual

VDRL	N	Count	Orientasi.Sex		Total
			Genital	Anal Sex	
R	% within VDRL1	73.8%	26.2%	100.0%	
	% within Orientasi.Sex	96.0%	34.0%	65.0%	
	% of Total	48.0%	17.0%	65.0%	
R	Count	2	33	35	
	% within VDRL1	5.7%	94.3%	100.0%	
	% within Orientasi.Sex	4.0%	66.0%	35.0%	
	% of Total	2.0%	33.0%	35.0%	
TPHA	N	Count	48	17	65
R	% within TPHA	73.8%	26.2%	100.0%	

	% within	96.0%	34.0%	65.0%
	Orientasi.Sex			
	% of Total	48.0%	17.0%	65.0%
R	Count	2	33	35
	% within TPHA	5.7%	94.3%	100.0%
	% within	4.0%	66.0%	35.0%
	Orientasi.Sex			
	% of Total	2.0%	33.0%	35.0%

**Tabel 5. Risiko Seks Anal Terhadap Kejadian Infeksi Sifilis**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Sig. Exact (2-sided)	Sig. Exact (1-sided)
Pearson Chi-Square	42.242 <sup>a</sup>	1	.000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	39.560	1	.000		
Likelihood Ratio	48.591	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	41.819	1	.000		
N of Valid Cases					

## PEMBAHASAN

Diagnosis sifilis ditegaskan berdasarkan pemeriksaan VDRL reaktif yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan TPHA reaktif. Dari hasil penelitian pada kelompok orientasi seksual didapatkan 50 (100%) subjek adalah LSL dan terdapat 33 (66 %) subjek yang menderita sifilis, sedangkan pada kelompok seks genital/non anal hanya didapatkan 2 (4%) yang menderita sifilis. Hasil penelitian tersebut sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan peningkatan insidensi sifilis pada kelompok risiko tinggi LSL.<sup>8,9</sup> Dari 100 penderita infeksi HIV didapatkan 35 (35%) subjek menderita sifilis, peningkatan insidensi sifilis pada penderita HIV sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa Infeksi HIV berkorelasi dengan Infeksi sifilis.<sup>14</sup>

Insidensi sifilis banyak terjadi pada kelompok dengan orientasi seks anal, hal tersebut dimungkinkan karena pada seks anal, spinkter ani dan rektum lebih rentan dan mudah terjadi luka sehingga peningkatan transmisi bakteri ataupun virus pathogen lebih meningkat, koinfeksi antara infeksi HIV dan IMS juga akan lebih tinggi. Usia terbesar pada kelompok orientasi seksual seks anal adalah 18-30 tahun sebanyak 26 (52%) subjek, dan semakin menurun dengan bertambahnya usia. Hal tersebut perlu diwaspadai karena saat ini terjadi peningkatan jumlah LSL sebagai tren jaman sekarang. Apabila hal tersebut tidak di tanggapinya secara serius, maka insidensi infeksi sifilis dan HIV akan semakin meningkat, karena terjadi peningkatan penularan di kalangan LSL.<sup>15</sup>

Melihat hasil data penelitian diatas dengan tingginya insidensi sifilis pada penderita HIV dengan orientasi seksual seks anal, maka perlu dipertimbangkan untuk membuat regulasi baru protokol pemeriksaan penderita HIV harus disertai pemeriksaan sifilis terutama pada penderita dengan orientasi seksual seks anal, yang sebelumnya belum menjadi pemeriksaan rutin, dengan tujuan untuk memutus rantai penularan infeksi sifilis.

## KESIMPULAN

Seks anal memiliki pengaruh terhadap kejadian infeksi sifilis pada penderita infeksi HIV secara signifikan ( $p=0.00$ ). dan perilaku seks anal memiliki risiko terkena sifilis 48 kali lebih besar dibanding seks genital.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wang, Q.-Q., Chen, X.-S., Yin, Y.-P., Liang, G.-J., Jiang, N., Dai, T., Huan, X.-P., Yang, B., Liu, Q., Zhou, Y.-J. dan Wang, B.-X. (2011) "HIV/STD pattern and its associated risk factors among male STD clinic attendees in China: a foci for HIV intervention.," *BMC public health*, 11(1), hal. 1–8. doi: 10.1186/1471-2458-11-955.
2. Okonko, I. O., Akinpelu, A. O. dan Okerentugba, P. O. (2012) "Prevalence of Sexually Transmitted Infections ( STIs ) among Attendees of AFRH Centre in Ibadan , Southwestern Nigeria," *Middle-East Journal of Scientific Research*, 11(1), hal. 24–31.
3. Diez, M. & Diaz, A. 2011. Sexually transmitted infections: Epidemiology and control. *Rev Esp Sanid Penit* 13, 58-66.
4. Ali, H., Micallef, J. & Donovan, B. 2012. Global Epidemiology of HIV Infection. *Dalam: Gupta, S. & Kumar, B. (eds.) Sexually Transmitted Infections*. Edisi ke 2. India: Elsevier.
5. Mulhall, B. P. 2012. Epidemiological Interactions between HIV-1 and other STI: A Complex, Continuing, Narrative. *Dalam: Gupta, S. & Kumar, B. (eds.) Sexually Transmitted Infections*. Edisi ke 2. India: Elsevier.
6. Mayer, K. H. & Carballo-Diequez, A. 2008. Homosexual and bisexual behaviour in men in relation to STDs and HIV infection. *Dalam: K. K. Holmes, P. F. Sparling, Stamm, W. E., P. Piot, J. N. Wasserheit, L. Corey, M. S. Cohen & Watts, D. H. (eds.) Sexually Transmitted Diseases*. Edisi ke 4. New York: McGraw Hill.
7. *Clinical Guidelines for Sexual Health Care of Men Who Have Sex with Men*. 2006. [online]. [http://www.iusti.org/sti-information/pdf/iusti\\_ap\\_msm\\_nov\\_2006.pdf](http://www.iusti.org/sti-information/pdf/iusti_ap_msm_nov_2006.pdf) [Accessed 28 December 2016].
8. Illa, L., Brickman, A., Saint-Jean, G., Echenique, M., Metsch, L., Eisdorfer, C., dkk. 2008. Sexual risk behaviors in late middle age and older HIV

- seropositive adults. *AIDS Behav*, 12, 935-42.
9. Ciesielski, C. A. 2003. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men: An epidemiologic review. *Curr Infect Dis Rep*, 5, 145-152.
  10. Holmes KK, Sprarling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, dkk. Sexually Transmitted Diseases. The McGraw-Hill Companies.Singapore. 2008;(4). h. 203-18.
  11. Garg, T., Chander, R., Jain, A. & Barara, M. 2012. Sexually transmitted diseases among men who have sex with men: A retrospective analysis from Suraksha clinic in a tertiary care hospital. *Indian J Sex Transm Dis*, 33, 16-9.
  12. Bissessor, M., Fairley, C. K., Leslie, D., Howley, K. & Chen, M. Y. 2010. Frequent Screening for Syphilis as Part of HIV Monitoring Increases the Detection of Early Asymptomatic Syphilis Among HIV-Positive Homosexual Men. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 55, 211-216.
  13. Weerakoon, A. P., Fairley, C. K., Read, T. R., Bradshaw, C., Forrester, C., Bissessor, M., dkk. 2012. Syphilis infection among homosexual men reporting contact with syphilis: a case control study. *BMJ Open*, 2.
  14. Syphilis and MSM 2009. CDC Fact Sheet. March 2009 ed.: CDC.
  15. Zetola, N. M. & Klausner, J. D. 2007. Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis*, 44, 1222-8.

## PERBEDAAN KUMAN PENYEBAB PiodERMA PRIMER DAN PiodERMA DENGAN SKABIES

Suci Widhiati, Intan, Fiqri.  
Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi/  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret  
Jl. Kolonel Sutarto no 132 Jebres Surakarta,  
suciwidhiati@staff.uns.ac.id

Abstrak

### **Latar belakang:**

Skabies merupakan permasalahan kesehatan masyarakat yang serius, dengan tidak ditemukannya penurunan angka kesakitan akibat scabies dalam 25 tahun terakhir. Indonesia memiliki beban skabies tertinggi berdasarkan *Global Burden Survey*. Skabies dapat memicu komplikasi serius berupa glomerulo nefritis, sistemik sepsi dan nefritis akibat adanya infeksi sekunder khususnya akibat invasi bakteri *Staphylococcus Pyogenes* dan *Staphylococcus Aureus*.

### **Metode:**

Tujuan: Penelitian ini ingin mengetahui perbedaan mikroba penyebab pioderma primer dan pyoderma dengan skabies. Sampel mikroba diambil dari pasien dengan diagnosis pyoderma, kemudian dilakukan kultur bakteri untuk mengetahui spesies mikroba yang ada.

### **Hasil:**

Didapatkan perbedaan signifikan untuk penyebab pioderma primer dan pioderma dengan skabies ( $p= 0.059$ ) Sebagian besar penyebab pioderma baik primer maupun pyoderma dengan skabies adalah stafilokokusaureus, sedang sebagian kecil lainnya adalah stafilokokus piogenes, stafilokokus disgalactiae dan stafilokokus hominis

### **Kesimpulan:**

Didapatkan perbedaan kuman penyebab infeksi pioderma primer dan pioderma dengan skabies.

Kata Kunci : pyoderma primer, pyoderma dengan skabies, *Staphylococcus*

## PENDAHULUAN

Skabies merupakan infeksi kulit yang disebabkan oleh *Sarcoptes scabiei var. hominis*, suatu parasit obligat manusia (1). Permasalahan skabies didaerah tropis dan negara berkembang lebih besar di banding daerah lain, terutama pada anak-anak, remaja dan lansia.(2) Yang perlu menjadi perhatian lebih adalah tidak adanya penurunan angka kesakitan akibat scabies dalam 25 tahun terakhir, terutama di Asia Timur, Asia Tenggara, Oceania dan Amerika Latin mulai dari tahun 1990 sampai 2015.(3) Berdasarkan survei *Global Burden*, Indonesia memiliki beban scabies tertinggi di ikuti oleh Cina, Timor-Leste, Vanuatu dan Fiji. Menurut data prevalensi skabies di Indonesia di tahun 2008 adalah 5,6-12,96%, yang meningkat menjadi 64,2% sampai 78,7% di pondok pesantren.(4). Dari 30 (19,6%) pasien dengan skabies, 3,9% dengan pioderma, sebanyak 18,3% dengan skabies dan pioderma dan sebanyak 25,5% dengan pasca pioderma. Sedang penelitian di Fiji menunjukkan bahwa lesi impetigo lebih aktif 2,4 kali pada anak-anak dengan skabies dibandingkan dengan anak tanpa skabies.(5) Garukan pada lesi dapat menjadi pencetus awal terjadinya infeksi sekunder pada penderita skabies (6). Infeksi skabies menjadi portal masuk bagi bakteri. Selain itu, komplemen inhibitor yang dihasilkan oleh tungau skabies akan menjadi pendukung bagi bakteri untuk hidup secara in vitro (7).

Bakteri yang paling sering ditemukan pada kasus infeksi sekunder skabies adalah *S. pyogenes*. Selain itu, *S. aureus* juga dilaporkan sebagai pathogen penyebab infeksi sekunder pada skabies di sana. Berdasarkan hasil penelitian terhadap siswa sekolah dasar di Indonesia oleh Yahya et al (2018), angka kejadian pioderma sekunder yang menyertai skabies lebih tinggi daripada kejadian pioderma primer. Hasil kultur bakteri ditemukan berturut turut sebanyak 11,8% group A ( $\beta$  hemolytic) streptococcus (GAS), 2,9% ditemukan *Staphylococcus aureus*, dan 85,3% ditemukan jenis kuman lain antara lain

*Pseudomonasaeruginosa*, *Staphylococcusepidermidis*, *Staphylococcussaprohyticus* dan *Enterococcusfecalis*. Sehingga penelitian ini ingin mengetahui adanya perbedaan kuman penyebab pioderma sekunder pada skabies dengan pioderma primer. (Bowenetal, 2014)

## Metode

Penelitian dilakukan di RSUD Dr. Moewardibulan Juli 2018- September 2019. Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis menggunakan desain penelitian eksperimental. Besar sampel diperoleh dari total sampling pasien dengan infeksi pioderma dan atau skabies yang datang di poliklinik kulit dan kelamin. Penelitian ini dilakukan atas persetujuan diri dengan cara menandatangani informed consent yang diajukan peneliti, setelah sebelumnya mendapat penjelasan tentang tujuan dan manfaat penelitian ini.

## Hasil

Subyek penelitian sebagian besar berumur 13 sampai dengan 14 tahun, bertempat tinggal di Jawa Tengah dan bersekolah di pesantren. Pada uji homogenitas, tidak terdapat perbedaan signifikan pada umur dan jenis kelamin dan penyakit yang mendasari (tabel 1).

Dengan menggunakan uji normalitas Komogorov-Smirnov didapatkan data untuk jenis kelamin dan penyakit yang menasari, yaitu pioderma primer dan pioderma dengan skabies tidak normal, sehingga data diuji dengan test non parametrik (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Frekuensi	Jumlah	Presentase
Jenis Kelamin	Laki-laki	13	72.2
	Perempuan	5	27.8
Penyakit	Pioderma primer	13	72.2
	Pioderma dengan skabies	5	27.8
Umur	12	2	11.1
	13	10	55.6
	14	5	27.8
	15	1	5.6

Jenis bakteri	Staphylococcus aureus	13	72.2
	Staphylococcus sp.	5	27.8

Tabel 2. Uji Normalitas

	Jumlah (N)	Asymp. Sig (2-tailed)
Umur	18	0.062
Jenis Kelamin	18	0.001
Penyakit mendasari	yang 18	0.001

Dari hasil penelitian, tidak didapatkan perbedaan signifikan penyebab pioderma primer dan pioderma sekunder. Sebagian besar penyebab pioderma baik primer maupun sekunder adalah stafilokokusaureus, sedang sebagian kecil lainnya adalah stafilokokuspiogenes, stafilokokusdisgalactiae dan stafilokokushominis (Tabel 3).

Tabel 3. Perbedaan kuman penyebab pioderma primer dan pioderma pada skabies.

Karakteristik	Pioderma Pyoderma primer	Pyoderma dengan skabies	p
Staphylococcus aureus	3	9	0.059
Staphylococcus sp.	2	3	

### Diskusi

Pioderma sekunder adalah pioderma yang terjadi akibat adanya lesi kulit sebelumnya, dapat berupa mikro lesi ataupun lesi terbuka yang dapat menyebabkan mudah masuknya kuman ke dalam kulit dan mengakibatkan peradangan dan infeksi(8).

Kejadian pioderma sekunder akibat skabies pada penelitian ini lebih banyak dibandingkan pioderma primer. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti lain, bahwa skabies merupakan faktor risiko utama terjadinya pioderma, diikuti oleh tineakapitis. Infeksi pioderma pada pasien non-skabies dapat diakibatkan penularan superinfeksi pioderma pada pasien skabies; sehingga penelitian

menunjukkan bahwa penurunan prevalensi skabies disebabkan karena program preventif yang baik pada pasien-pasien yang menderita skabies maupun yang skabies terinfeksi. (9, 10, 11, 12, 13). Penelitian Wong dkk menemukan bahwa infeksi pada skabies dan pioderma non skabies mempunyai prevalensi yang sama pada komunitas Aborigin di wilayah Australia Utara. (9)

Studi sistematik review yang dilakukan oleh WHO tahun 2005 menemukan bahwa studi bakteriologis yang bertanggung jawab untuk terjadinya pioderma pada negara berkembang hanyalah sedikit, terdapat 14 penelitian yang dapat dimasukkan dalam pembahasan tersebut. Dari studi tersebut didapatkan bahwa Stafilokokusaureus merupakan penyebab utama pioderma, namun demikian, streptococcus grup A merupakan bakteri yang banyak ditemukan pada studi-studi tahun 1970an (14)

Pada penelitian ini ditemukan bakteri penyebab pioderma paling banyak adalah S.aureus, namun namun ditemukan pula bakteri S.hominis dan S.disgalactiae dalam jumlah sedikit, dan tidak ditemukan bakteri streptokokus grup A pada studi ini.

Tidak ditemukannya bakteri streptokokus grup A (GAS) dapat disebabkan karena bakteri streptokokus lebih sulit diidentifikasi dari swab, karena adanya S. Aureus yang dapat menghambat pertumbuhan mereka; sehingga pada pengambilan sampel dengan swab yang tidak langsung penanaman, bila terdapat pertumbuhan mixed dari bakteria, S. Aureus dapat bertahan sedang GAS tidak (14)

Bakteri stafilokokusspp merupakan bakteri gram positif termasuk dalam flora kulit karena mudahnya tumbuh dalam media kultur. S. aureus diperkirakan merupakan bakteri patogen pada kulit, namun ditemukan pula mengkoloni kulit normal yang lembab. (15) S.aureus yang mengeluarkan protease yaitu Aureolysin, Staphopain A (ScpA) dan Staphopain B (SspB) yang dapat menghambat fagositosis yang diperantarai sel komplemen melalui pembelahan

kompleks protein C3, dan memfasilitasi penghindaran imun, yang pada akhirnya menyuburkan perkembangbiakan bakteri. Stafilococcus dengan bantuan protease membuat suatu biofilm, yang dapat memberikan pertahanan organisme tersebut dari sel imunitas inang. (16) *S.hominis* dan *S.disgalactiae* merupakan mikrobiota komensal pada kulit, keberadaannya dalam menyebabkan pioderma juga telah disebutkan dalam berbagai penelitian.

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan kuman penyebab infeksi pioderma primer maupun pioderma sekunder, sehingga tidak terdapat perbedaan terapi yang diberikan pada kedua kelainan tersebut, hanya saja pada pioderma sekunder perlu ditambahkan terapi sesuai dengan kelainan lain yang mendasari.

Kultur sebagai salah satu penanda kuman infeksi pioderma tidak perlu dilakukan secara rutin pada pemeriksaan klinis. Tanda klinis pioderma berupa pus dapat merupakan suatu penanda atau marker adanya infeksi kuman stafilococcus, sehingga terapi empirik berupa pemberian antibiotik topikal standar baku dapat diberikan. Standar baku terapi pioderma adalah pemberian antibiotik topikal yaitu mupirosin.

Penelitian terkini menyebutkan bahwa kultur memerlukan waktu yang panjang, dan tidak spesifik dalam mendeteksi mikroorganisme penyebab infeksi. Saat ini telah dikembangkan deteksi mikroorganisme secara lebih spesifik dengan menggunakan sequencing DNA mikroorganisme. Dengan menggunakan metode ini, mikroorganisme penyebab infeksi dapat lebih spesifik terdeteksi dan kemungkinan mendeteksi lebih dari satu mikroorganisme sangat dimungkinkan. (17)

### Kesimpulan

Penelitian ini tidak ditemukan perbedaan bakteri penyebab antara infeksi pioderma primer dan pioderma dengan scabies.

### Daftar Pustaka

1. Hicks MI, Elston DM. Scabies. Vol. 22, Dermatologic Therapy. 2009. p. 279–92.
2. Anderson KL, Strowd LC. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Scabies in a Dermatology Office. J Am Board Fam Med [Internet]. 2017;30(1):78–84.
3. Karimkhani C, Colombara D V, Drucker AM, Norton SA, Hay R, Engelman D, et al. The global burden of scabies: a cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect Dis [Internet]. 2017 Dec;17(12):1247–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917304838>
4. Ramdiah S. Seminar Nasional X Pendidikan Biologi FKIP UNS. Jurnal. 2011;(Tabel 1):1–7.
5. Hay RJ, Steer AC, Engelman D, Walton S. Scabies in the developing world—its prevalence, complications, and management. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2012 Apr;18(4):313–23.
6. Romani L, Koroivueta J, Steer AC, Kama M, Kaldor JM, Wand H, et al. Scabies and Impetigo Prevalence and Risk Factors in Fiji: A National Survey. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(3).
7. Engelman D, Kiang K, Chosidow O, McCarthy J, Fuller C, Lammie P, et al. Toward the Global Control of Human Scabies: Introducing the International Alliance for the Control of Scabies. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(8).
8. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine Eighth Edition. McGraw-Hill. 2012;150(4):22.
9. Wong LC, Amega B, Barker R, Connors C, Dulla ME, Ninnal A, et al. Factors supporting sustainability of a community-based scabies control program. Australas J Dermatol. 2002;43(4):274–7.
10. Currie BJ, Carapetis JR. Skin infections and infestations in Aboriginal

- communities in northern Australia. *Australas J Dermatol*. 2000;
11. Carapetis JR, Connors C, Yarmirr D, Krause V, Currie BJ. Success of a scabies control program in an Australian Aboriginal community. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;
  12. Wong LC, Amega B, Connors C, Barker R, Dulla ME, Ninnal A, et al. Outcome of an interventional program for scabies in an Indigenous community. *Med J Aust [Internet]*. 2001 Oct 1;175(7):367–70.
  13. Taplin D, Meinking TL, Porcelain SL, Athey RL, Taplin D, Porcelain SL, et al. Community control of scabies: a model based on use of permethrin cream. *Lancet [Internet]*. 1991 Apr;337(8748):1016–8.
  14. Organization WH, Others. Epidemiology and management of common skin diseases in children in developing countries. Geneva World Heal Organ [Internet]. 2005;54.
  15. Scharschmidt TC, Fischbach MA. What lives on our skin: Ecology, genomics and therapeutic opportunities of the skin microbiome. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2013;10(3–4):83–9.
  16. Suleman L. Extracellular Bacterial Proteases in Chronic Wounds: A Potential Therapeutic Target? *Adv Wound Care [Internet]*. 2016;5(10):455–63.
  17. Misic AM, Gardner SE, Grice EA. The Wound Microbiome: Modern Approaches to Examining the Role of Microorganisms in Impaired Chronic Wound Healing. *Adv Wound Care [Internet]*. 2014;3(7):502–10.

## Nilai Bilirubin Total pada Pasien Infark Miokard Akut

Aji KB\*, Arifianto H\*, Nursidiq AA\*, Indriani S\*, Wasyanto T\*\*

\*Cardiology Resident; \*\*Cardiologist

Medical Faculty of Sebelas Maret University - Dr. Moewardi Hospital, Surakarta Indonesia

### ABSTRAK

#### Latar Belakang :

Nilai serum bilirubin total berhubungan terbalik dengan kejadian penyakit jantung koroner (PJK), diabetes melitus, hipertensi dan sindroma metabolik. Hubungan antara nilai bilirubin total dengan kejadian kardiovaskular mayor belum diketahui dengan jelas.

#### Metode :

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui nilai bilirubin total pada pasien infark miokard akut (IMA). Studi kohort prospektif dilakukan pada 75 pasien dengan SKA yang masuk ke unit rawat intensif Rumah Sakit Dr. Moewardi, Surakarta sejak Januari-Maret 2014. Bilirubin total dicek saat 24 jam pertama masuk rumah sakit dan dikelompokkan menjadi kuartil. Nilainya akan diobservasi, dihubungkan dengan kejadian gagal jantung akut, kematian dan aritmia maligna sebagai kejadian kardiovaskular mayor.

#### Hasil :

Kelompok dengan kadar bilirubin total tinggi (n = 38) adalah 2 kuartil teratas dengan nilai bilirubin total >0.57 mg/dl dan kelompok dengan kadar bilirubin total rendah (n=37) adalah 2 kuartil terbawah dengan nilai bilirubin total <0.57 mg/dl. Kejadian gagal jantung akut secara signifikan terjadi lebih banyak pada kelompok dengan kadar bilirubin total tinggi (86.8% vs 67.6%) odds ratio (OR) 3.17; confidence interval (CI) 0.99-10.16, p = 0.046.

#### Kesimpulan :

Kadar bilirubin yang tinggi saat awal masuk rumah sakit berhubungan erat dengan kejadian gagal jantung akut pada pasien IMA.

Keywords: Bilirubin, infark miokard akut, kejadian kardiovaskular

## Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab kematian utama di negara berkembang dan sepertiga penyebab kematian di seluruh dunia.<sup>1</sup> Pembentukan oksidan radikal bebas yang berlebihan dari stress oksidatif telah dikenali sebagai mediator sinyal proses yang mendasari terjadinya inflamasi pembuluh darah pada proses atherogenesis.<sup>2</sup> Antioksidan telah lama dikenali memiliki peran proteksi melawan atherosklerosis dan penyakit jantung koroner dengan mencegah oksidasi dari kolesterol LDL.<sup>3</sup>

Bilirubin adalah antioksidan yang potent dibawah kondisi fisiologis yang normal dan mampu menekan proses oksidasi dari lemak dan lipoprotein. Pada percobaan in vitro, bilirubin mampu mencegah pembentukan plak yang berujung dengan pembentukan atherosklerosis.<sup>4</sup> Kadar bilirubin yang rendah berhubungan erat dengan kejadian penyakit jantung koroner lebih awal (prematuur).<sup>5</sup> Studi sebelumnya juga memperlihatkan bahwa ada hubungan yang terbalik antara kadar serum bilirubin total dengan kejadian penyakit arteri perifer, penebalan tunika intima arteri carotis<sup>6</sup> dan kalsifikasi arteri koroner.<sup>7</sup>

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa kadar serum bilirubin total berbanding terbalik dengan kejadian penyakit jantung koroner yang stabil, hipertensi, diabetes dan sindroma metabolik.<sup>5</sup> Kebanyakan penelitian berfokus pada hubungan serum bilirubin total dengan penyakit jantung koroner yang stabil, masih sedikit yang meneliti tentang hubungan antara serum bilirubin total pada kondisi stress akut dan prognosis jangka pendek. Penelitian ini mencoba mengevaluasi hubungan serum bilirubin dengan kejadian kardiovaskular mayor pada kondisi infark miokard akut

## Metode

Studi kohort prospektif dilakukan pada 75 pasien dengan IMA yang masuk ke unit rawat intensif Rumah Sakit Dr. Moewardi, Surakarta sejak Januari-Maret 2014. Bilirubin total dicek saat 24 jam pertama

masuk rumah sakit dan dikelompokkan menjadi kuartil. Nilainya akan diobservasi, dihubungkan dengan kejadian gagal jantung akut, kematian dan aritmia maligna sebagai kejadian kardiovaskular mayor. Kriteria inklusi sampel adalah masuk dengan diagnosis infark miokard akut ditegakkan dengan adanya nyeri dada khas angina disertai deviasi segmen ST (baik peningkatan maupun penurunan segmen ST) dan peningkatan enzim jantung, baik troponin I maupun CKMB, sampel yang diambil memenuhi seluruh ketiga kriteria tersebut. Pasien yang masuk dengan syok kardiogenik, infeksi, yang didefinisikan dengan angka leukosit >11 ribu, riwayat sakit liver, hepatitis B dan C positif lewat pemeriksaan laboratorium, gagal ginjal kronik, peningkatan serum transaminase >2x nilai normal disingkirkan. Dari follow up pasien dievaluasi kejadian kardiovaskular mayor berupa gagal jantung akut, aritmia maligna dan kematian. Aritmia maligna yang dimasukkan kedalam penelitian ini adalah ventrikel takikardi baik dengan maupun tanpa nadi dan ventrikel fibrilasi.

Data karakteristik dasar menggunakan Uji T untuk variabel numerik (rasio, interval), bila tidak memenuhi syarat menggunakan Uji Mann Withney (yaitu sebaran data normal), Uji Chi square bila variabel berupa katagorik. Hubungan antara Billirubin dengan kejadian kardiovaskuler menggunakan uji chi square, dikatakan memiliki efek signifikan jika nilai  $P < 0.05$ . Analisis ketahanan hidup selama 7 hari masa rawat inap pada kedua kelompok menggunakan kurva Kaplan Meier.

## Hasil

Data karakteristik dasar dari pasien dibagi menjadi kuartil (4 bagian), dua kuartil teratas dikelompokkan menjadi grup dengan kadar bilirubin tinggi dengan jumlah pasien 38 orang dan nilai bilirubin >0,57 mg/dl, sedangkan dua kuartil terbawah dengan jumlah pasien 37 orang dikelompokkan menjadi grup dengan kadar bilirubin rendah, yaitu <0,57 mg/dl. Dari data karakteristik dasar tidak didapatkan perbedaan yang

bermakna antara kedua kelompok pada seluruh parameter, kecuali tekanan darah saat awal masuk dengan nilai  $141.59 \pm 32.21$  pada kelompok bilirubin rendah dan  $129.05 \pm 30.39$  pada kelompok bilirubin tinggi dengan nilai  $p=0.03$ , ini menandakan tingkat homogenitas yang tinggi antara kedua kelompok sampel. Pasien dengan ACS dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu dengan dan tanpa adanya suatu elevasi segmen ST pada EKG, tidak didapatkan perbedaan kadar bilirubin yang signifikan pada keduanya.

Kedua kelompok diamati presentasi saat awal masuk dan selama berada diruang intensif, dilihat kejadian kardiovaskuler berupa gagal jantung akut, aritmia maligna dan kematian. Didapatkan hasil kelompok dengan bilirubin tinggi memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian gagal jantung akut dengan persentase 86.8% vs 67.5% ( $P=0.046$ ,  $OR=3.168$ ) sedangkan kejadian aritmia maligna lebih banyak terjadi pada kelompok bilirubin rendah dengan hubungan yang tidak signifikan ( $P=0.728$ ,  $OR 0.804$ ) dan kematian juga lebih banyak terjadi pada kelompok bilirubin rendah dengan hubungan yang tidak signifikan ( $P=0.262$ ,  $OR=0.356$ ).

**Tabel 1. Data karakteristik dasar menggunakan Uji T untuk variabel numerik (rasio, interval), bila tidak memenuhi syarat (sebaran data normal) menggunakan Uji Mann Withney, Uji Chi square bila variabel katagorik**

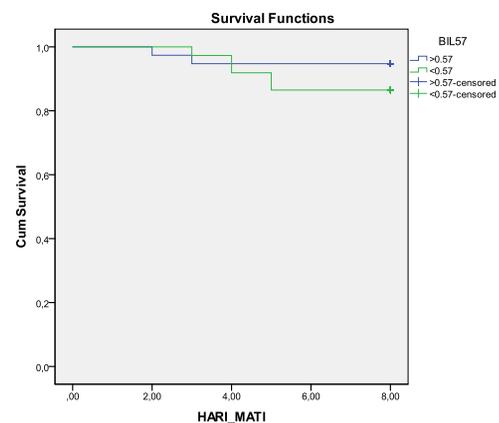
Parameter	TB rendah (n=37) ( $<0,57$ mg/dl)	TB tinggi (n=38) ( $>0,57$ mg/dl)	p-value
Usia	$58.19 \pm 4.90$	$55.05 \pm 8.07$	0.13
Jenis kelamin laki-laki	27 (73%)	25 (67%)	0.50
Tipe ACS			0.84
NSTEMI	8	10	
STEMI	29	28	
Tekanan darah	$141.59 \pm 32.21$	$129.05 \pm 30.39$	0.03
Skor GRACE	$135.68 \pm 37.52$	$133.16 \pm 31.98$	0.76
Haemoglobin	$12.80 \pm 2.13$	$13.71 \pm 1.31$	0.03
Leucocyte	$10.95 \pm 4.61$	$11.48 \pm 3.81$	0.57
Trombosit	$241.49 \pm 66,257$	$262.89 \pm 76,91$	0,20
Ureum	$43.11 \pm 27.32$	$34.29 \pm 16.01$	0.28

Creatinin	$1.26 \pm 0.67$	$1.21 \pm 0.42$	0.63
SGOT	$41.57 \pm 20.84$	$45.82 \pm 27.30$	0.66
SGPT	$29.54 \pm 16.94$	$32.97 \pm 19.42$	0.63
Bilirubin	$0.41 \pm 0,11$	$0.95 \pm 0.31$	$<0.001$
Albumin	$4.00 \pm 0.41$	$4.03 \pm 0.45$	0.69
HDL	$39.81 \pm 10.55$	$37.11 \pm 10.67$	0.27
LDL	$124.66 \pm 35.77$	$126.92 \pm 34.38$	0.78
Riwayat merokok	21 (57%)	23(61%)	0.74
Diabetes	6(16%)	7(18%)	0.80
Hipertensi	21(57%)	19(50%)	0.56

**Tabel 2. Hubungan antara Billirubin dengan kejadian kardiovaskuler Menggunakan uji chi square**

Variabel	Atribut	Bilirubin tinggi (N=38)		Bilirubin rendah (N=37)		p	OR	CI 95%	
		N	%	N	%			Min	Max
Kematian	Yes	2	5.2	5	13.5	<b>0.262</b>	0.356	0.096	1.961
	No	36		32					
Gagal jantung akut	Yes	33	86.8	25	67.5	<b>0.046</b>	3.168	0.99	10.16
	No	5		12					
Aritmia maligna	Yes	6	15.7	7	18.9	<b>0.728</b>	0.804	0.242	2.665
	No	32		30					

Kurva Kaplan-Meier menunjukkan angka ketahanan hidup yang lebih tinggi pada kelompok bilirubin tinggi walaupun nilainya tidak signifikan ( $P=0.243$ ).



**Gambar 1. Kurva Kaplan-Meier menunjukkan tingkat ketahanan hidup selama diruang intensif kelompok dengan bilirubin tinggi lebih tinggi**

**dibandingkan kelompok bilirubin rendah.**

### **Diskusi**

Hemoglobin ekstraseluler dapat dengan mudah teroksidasi dan melepaskan heme, dimana heme bebas ini akan bekerja sebagai agen sitotoksik, terutama jika ada suatu stress oksidatif dan inflamasi. Ini akan berfungsi sebagai katalis untuk oksidasi LDL kolesterol. Heme juga mengekspresikan molekul adhesi seluler.<sup>8</sup> Heme juga ternyata berhubungan dengan pathogenesis atherosklerotik.<sup>9</sup> Sebagai molekul hidrofobik, heme bebas memiliki efek pada membran sel menyebabkan kerusakan. Ini akan mengkatalisis protein peroksidasi pada membran yang akan membawa kepada pemecahan protein. Enzim heme oxygenase (HO) merombak pro-oksidan heme menjadi biliverdin, besi dan karbonmonoksida. Dari biliverdin akan dirubah menjadi bilirubin dengan aktivitas biliverdin reduktase. Bilirubin ternyata berperan sebagai antioksidan dan berfungsi mencegah oksidasi dari LDL kolesterol. Bilirubin juga berperan sebagai pemakan oksigen radikal bebas dan memiliki efek antikomplement.<sup>10</sup> Akhir-akhir ini banyak studi memfokuskan pada hubungan antara bilirubin dengan PJK stabil.

Schwertner memperlihatkan hubungan berlawanan yang signifikan antara kadar bilirubin dengan prevalensi PJK.<sup>11</sup> Huang meneliti pasien dengan sindrom x kardiak dan memberikan hasil kelompok dengan kadar bilirubin terendah memiliki keluaran terburuk dengan durasi follow up selama 5 tahun.<sup>12</sup> Gullu menyatakan bahwa serum bilirubin yang lebih tinggi memiliki efek protektif melawan disfungsi mikrovaskular dan *coronary flow reserve* yang terganggu.<sup>13</sup> Erdogan mengevaluasi 179 pasien yang akan dilakukan angiografi koroner dengan kecurigaan PJK dan menemukan bahwa makin tinggi nilai bilirubin berhubungan dengan adanya kolateral arteri koroner pada oklusi total kronik.<sup>14</sup> Yoshino melaporkan bahwa makin

tinggi nilai bilirubin berhubungan dengan perbaikan fungsi endotel arteri koroner.<sup>15</sup>

Semua studi diatas menyimpulkan bahwa kadar bilirubin yang tinggi berhubungan dengan efek protektif terhadap penyakit kardiovaskular. Tetapi memang semua studi diatas tidak dilakukan pada kondisi stress akut, dan belum ada yang meneliti tentang hubungan kejadian kardiovaskular yang mengikuti kondisi sindroma koroner akut dengan nilai bilirubin. Okuhara melaporkan bahwa ada kenaikan serum bilirubin pada kondisi serangan akut infark miokard, tetapi tidak pada kondisi non akut.<sup>16</sup> Kadar heme oksigenase (HO) juga meningkat, dan memiliki hubungan yang positif dengan bilirubin. Itu adalah studi yang pertama kali yang mengemukakan bahwa kadar bilirubin dan HO meningkat pada kondisi stress akut pada manusia. Pada studi tersebut disebutkan onset puncak kadar tertinggi HO adalah 21 jam dan bilirubin 15-18 jam setelah infark akut, dan itu merupakan marker laboratorium yang sangat baik sebagai penanda kerusakan otot jantung. Pada studi in vitro memperlihatkan bahwa protein HO dan aktivitasnya diatur didalam miokard pada respon terhadap infark.<sup>17</sup>

Ada 3 jenis protein HO, yaitu HO-1, HO-2 dan HO-3, yang paling umum dikenal sebagai isoenzim dari HO adalah HO-1 dan HO-2, sedangkan HO-3 adalah pseudogene, turunan dari transkripsi HO-2. Pelepasan HO-1 diinduksi oleh kondisi stress akut, tetapi tidak dikeluarkan pada kondisi normal. Sedangkan HO-2 memiliki aktifitas rendah (<10% aktifitas HO-1). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan bilirubin menggambarkan aktifitas HO-1. Kemungkinan mekanisme aktivasi HO-1 adalah karena efek HO-1 dan produknya yaitu bilirubin, memiliki efek sitoprotektif yang mendukung kapasitasnya sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Derajat aktivasi HO-1 berhubungan dengan intensitas respon inflamasi terhadap kerusakan miokard yang menyebabkan peningkatan kadar bilirubin.<sup>18</sup>

Nekrosis miokard akan memicu reaksi inflamasi, dimana akan mengaktivasi suatu jalur secara beruntun yang akhirnya akan membentuk jaringan parut pada miokard yang akan berujung pada terjadinya suatu remodeling ventrikel kiri.<sup>19</sup> *Remodelling* adalah suatu perubahan dari bentuk, ukuran dan komposisi dari miokard karena adanya respon terhadap suatu keadaan. Sitokin inflamasi memiliki efek yang signifikan terhadap remodeling dari ventrikel kiri. Banyak data menunjukkan IL-1 dan TNF- $\alpha$  sebagai sitokin inflamasi yang terutama menyebabkan remodeling ventrikel kiri. Dilatasi ventrikel kiri dan perubahan komposisi kolagen juga telah diobservasi pada hewan dengan ekspresi TNF- $\alpha$  yang berlebihan.<sup>20</sup>

Kondisi gagal jantung sendiri dipengaruhi erat oleh adanya proses inflamasi.<sup>21</sup> Proses inflamasi sendiri dapat menyebabkan kerusakan miokard dan memperburuk gagal jantung yang mengikuti episode infark. Hubungan gagal jantung dengan proses inflamasi pertama kali diteliti pada 1955 dimana ditemukannya hubungan yang signifikan antara gagal jantung dengan kadar CRP, dan berhubungan positif dengan severitas gagal jantung.<sup>22</sup> Data terkini menunjukkan bahwa sitokin inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , TNFR1 dan IL-6 berhubungan erat dengan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri pada studi ekokardiografi.<sup>23</sup> Data secara eksperimental menunjukkan bahwa menurunkan efek dari sitokin inflamasi akan menghambat progresifitas gagal jantung, setelah menginduksi infark miokard pada hewan uji, penghambatan NF Kappa B menghasilkan perbaikan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri.<sup>24</sup>

Pada studi yang dilakukan Leung Ong dkk pada tahun 2014 yang melihat hubungan antara nilai bilirubin total dengan angka mortalitas total setelah diikuti selama 4,5 tahun dengan total sampel 4,303 pasien menyatakan pasien dengan nilai bilirubin total 0.1–0.4 mg/dl memiliki angka mortalitas terbesar (19.8%) dibanding dengan pasien yang memiliki kadar bilirubin 0.5–0.7 mg/dl,

dan dengan analisis multivariate regresi nilai total bilirubin 0.1–0.4 mg/dl berhubungan signifikan dengan angka mortalitas yang lebih tinggi (hazard ratios, 1.36; 95% confidence interval, 1.07–1.72; P = 0.012).<sup>25</sup>

Hubungan antara nilai bilirubin total yang rendah dengan mortalitas total yang lebih tinggi diduga karena bilirubin memiliki efek antioksidan dan anti inflamasi.<sup>10,26</sup> Horsfall dkk menyatakan nilai bilirubin total yang lebih rendah berhubungan dengan resiko kejadian penyakit jantung koroner dan mortalitas.<sup>27</sup> Hubungan yang berlawanan antara nilai total bilirubin dan kematian karena kardiovaskular juga telah dilaporkan distudi yang lain.<sup>18</sup> Nilai total bilirubin sering meningkat pada kondisi dengan penyakit liver dan mungkin berhubungan dengan resiko kematian yang lebih tinggi, tetapi pada penelitian ini kita sudah menyingkirkan sampel dengan peningkatan enzim transaminase dan dari anamnesa memiliki riwayat sakit liver. Pada penelitian kali ini didapatkan kematian terjadi lebih tinggi pada kelompok dengan kadar bilirubin rendah, walaupun tidak signifikan, penjelasan yang mendukung hasil ini adalah karena bilirubin memiliki efek antioksidan dan anti inflamasi yang bersifat protektif.

Pada studi yang melihat hubungan nilai bilirubin total dengan kejadian atrial fibrilasi bukan valvular dengan sampel 102 pasien AF *lone* tanpa adanya penyakit kardiovaskular yang lain dibandingkan dengan kontrol 100 pasien dengan irama sinus didapatkan kadar bilirubin pada kelompok AF lebih rendah signifikan dibanding kelompok kontrol. Ini dikarenakan adanya stress oksidatif dan inflamasi yang berperan penting pada kejadian AF yang dilihat dengan nilai CRP meningkat dua kali dibanding kelompok kontrol.<sup>28</sup>

### **Kesimpulan**

bilirubin berhubungan dengan kejadian gagal jantung akut pada pasien infark miokard akut.

**Kepustakaan**

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
2. Madamanchi NR, Vendrov A and Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2005;25:29-38.
3. Frankel EN, Kanner J, German JB, et al. Inhibition of oxidation of human low density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993;341:454-7.
4. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987;235:1043-6.
5. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1996;16: 250-5.
6. Perlstein TS, Pande RL, Beckman JA, et al. Serum total bilirubin level and prevalent lower extremity peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2008;28:166-72.
7. Zhang ZY, Bian LQ, Kim SJ, et al. Inverse relation of total serum bilirubin to coronary artery calcification score detected by multidetector computed tomography in males. *Clinical Cardiology* 2012;35:301-6.
8. Morita T. Heme oxygenase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1786-1795.
9. Jeney V, Balla J, Yachie A, et al. Pro oxidant and cytotoxic effects of circulating heme. *Blood* 2002;100:879-887.
10. Shibahara S. The heme oxygenase dilemma in cellular homeostasis: new insights for the feedback regulation of heme catabolism. *Tohoku J Exp Med* 2003;200:167-186.
11. Schwertner HA, Jackson WG and Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 1994;40:18-23.
12. Huang SS, Huang PH, Leu HB, et al. Serum bilirubin predicts long-term clinical outcomes in patients with cardiac syndrome X. *Heart* 2010;96:1227-1232.
13. Gullu H, Erdogan D, Tok D, et al. High serum bilirubin concentrations preserve coronary flow reserve and coronary microvascular functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2289-2294.
14. Erdogan T, Ciçek Y, Kocaman SA, et al. Increased serum bilirubin level is related to good collateral development in patients with chronic total coronary occlusion. *Intern Med* 2012;51:249-255.
15. Yoshino S, Hamasaki S, Ishida S, et al. Characterization of the effect of serum bilirubin concentrations on coronary endothelial function via measurement of high sensitivity C reactive protein and high density lipoprotein cholesterol. *Heart Vessels* 2013;28(2):157-65.
16. Okuhara K, Kisaka T, Ozono R, et al. Change in bilirubin level following acute myocardial infarction is an index for heme oxygenase activation. *South Med J* 2010;103:876-881.
17. Mito S, Ozono R, Oshima T, et al. Myocardial protection against pressure overload in mice lacking Bach1, a transcriptional repressor of heme oxygenase-1. *Hypertension* 2008;51:1570-1577.
18. Gul M, Uyarel H, Ergelen M, et al. Prognostic Value of Total Bilirubin in Patients With ST Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2013;111:166-171.
19. Frangogiannis NG. Regulation of the Inflammatory Response In Cardiac Repair. *Circ Res* 2012;110:159-173.
20. Diwan A, Dibbs Z, Nemoto S, et al. Targeted overexpression of

noncleavable and secreted forms of tumor necrosis factor provokes disparate cardiac phenotypes. *Circulation*. 2004;109:262-268.

21. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; 323:236-241.
22. Elster SK, Braunwald E, Wood HF, et al. A study of C reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1956; 51:533-541.
23. Chrysohoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, et al. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study). *Heart Vessels*. 2009; 24: 22-26.
24. Kawano S, Kubota T, Monden Y, et al. Blockade of NF kappaB improves cardiac function and survival after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291:1337-1344.
25. Ong KL, Allison MA, Cheung BM, et al. The Relationship between Total Bilirubin Level and Total Mortality in Older Adults: The United States National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. *PLoS ONE* 9(4):94479.
26. Lin JP, Vitek L, Schwertner HA, et al. Serum bilirubin and genes controlling bilirubin concentrations as biomarkers for cardiovascular disease. *Clin Chem* 56: 1535–1543.
27. Horsfall LJ, Nazareth I, Petersen I, et al. Cardiovascular events as a function of serum bilirubin levels in a large, statin-treated cohort. *Circulation* 126: 2556–2564.
28. Demira M, Demirb C, Uyana U, et al. The Relationship Between Serum Bilirubin Concentration and Atrial Fibrillation *Cardiol Res*. 2013;4(6):186-191.