ARTIKEL PENELITIAN

Hiperbilirubinemia sebagai Prediksi terhadap Appendisitis Perforasi

Sun Parkuseg Siregar¹, Agi Satria Putranto¹, Aria kekalih²

¹*Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*

²*Departemen Ilmu Kesehatan Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*

Abstrak

Latar Belakang: Penegakkan diagnosis apendisitis perforasi sebelum tindakan operasi akan berpengaruh terhadap morbiditas pasien. Dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang sederhana berupa peningkatan nilai lekosit, dan netrofil segmen dan peningkatan nilai bilirubin total pre-operatif diharapkan dapat memprediksi diagnosis apendisitis perforasi.

Metode: Dari 128 pasien apendisitis akut yang datang ke IGD dilakukan pemeriksaan penunjang tambahan nilai bilirubin total dan dilakukan apendektomi dikumpulkan secara retrospektif dari Januari – Juli 2016. Data dasar karakteristik pasien, hasil penunjang laboratorium darah dan laporan operasi diambil dari rekam medik, lalu dilakukan analisis multivariate untuk melihat korelasinya.

Hasil: Dari 128 pasien yang didiagnosis awal sebagai apendisitis akut sebanyak 68,8% dan apendisitis perforasi sebanyak 31,3% didapatkan temuan intra operatif apendisitis non perforatif sebanyak 46,9% dan apendisitis perforasi sebanyak 53,1% dengan nilai rata-rata bilirubin total adalah 1,19 mg/dL dan nilai cut off adalah 1,00 mg/dL. Laki-laki dengan apendisitis perforasi 66,1% dan perempuan 33,9% . Dengan lama sakit di rumah sebelum datang ke IGD rata-rata 3,5 hari. Dengan nilai sensitivitas 77,94%; spesifitas 76,67%, nilai prediktif positif 79,1% dan nilai prediksi negative 75,41%. Pada uji analisis multivariate didapatkan nilai bilirubin total (odds ratio 5,016; 95% confidence interval 2,092-12,026; $P = < 0,0001$), leukosit (odds ratio 1,993; 95% confidence interval 0,893-4,451; $P = 0,092$) dan alvarado score (odds ratio 3,193; 95% confidence interval 1,542-6,611; $P = 0,002$) yang secara statistik signifikan untuk memprediksi diagnosis apendisitis perforasi pre-operatif.

Simpulan: Hiperbilirubinemia secara statistik signifikan untuk memprediksi diagnosis apendisitis perforasi pre-operatif.

Kata kunci: Apendisitis; apendistis perforasi; hiperbilirubinemia

Hyperbilirubinemia As a Prediction For Perforated Appendicitis

Sun Parkuseg Siregar¹, Agi Satria Putranto¹, Aria kekalih²

¹Department of General Surgery, Faculty of Medicine, University of Indonesia

²Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, University of Indonesia

Abstract

Background. *The diagnosis accuracy of perforated appendicitis prior to surgery influences the morbidity. By anamnesis, physical examination, laboratory finding such as increasing leukocytes count, neutrophil segment and pre-operative total bilirubin expected to predict the diagnosis of appendicitis perforation.*

Method. *A retrospective study conducted enrolling those diagnosed as perforated appendicitis in period of January to July 2016. The subject characteristic, leukocytes count, total bilirubin were variables subjected statistical. Significance met if $p < 0.0001$.*

Result. *Among 128 subjects enrolled, 31.3% out of 88 who diagnosed as acute appendicitis and 46.9% perforated appendicitis found intraoperatively. Mean value of total bilirubin pre-operative was 1,19 mg/dL and cut off point of 1,00 mg/dL. 66.1% were men and 33.9% were women. Mean of symptoms were 3.5 days before admitted to emergency ward. Sensitivity of 77.94%, specificity of 76.67%, positive predictive value 79.1%, negative predictive value of 75.41%. The multivariate analysis demonstrated that total bilirubin (Odds ratio 5.016; 95% confidence interval 2.092-12.026; $p = < 0.0001$), leukocyte (Odds ratio 1.993; 95% confidence interval 0.893-4,451; $p = 0.092$) and alvarado score (Odds ratio 3.193; 95% confidence interval 1.542-6.611; $p = 0.002$) have statistically significant diagnostic value for perforated appendicitis.*

Conclusion. *Hyperbilirubinemia is a statistically significant as a predictor to diagnose perforated appendicitis pre-operative.*

Keywords: *Appendicitis; perforated appendicitis; hyperbilirubinemia*

Pendahuluan

Apendisitis akut merupakan penyakit yang sering terjadi pada penderita dengan usia muda berkisar umur 10 hingga 30 tahun,¹ dengan insidensi terjadinya apendisitis perforasi sebanyak 19% meski ditengah perkembangan berbagai studi parameter biokimia dan alat pencitraan.²⁻⁶ Keterlambatan menegakkan diagnosis akan berpengaruh terhadap pengambilan keputusan untuk menentukan terapi yang akan diambil, sehingga berakibat pada peningkatan kemungkinan terjadinya perforasi, morbiditas, mortalitas, teknik operasi yang digunakan, lama rawat di rumah sakit serta biaya yang dikeluarkan.

Beberapa negara di luar negeri seperti Korea, Amerika, Inggris, penderita dengan apendisitis perforasi mengalami peningkatan nilai total bilirubin preoperatif sebanyak 17,66%,⁷ 24,9%⁸ 60%.⁶⁻¹⁰ Karena hal inilah hiperbilirubinemia telah digunakan untuk memprediksi terjadinya apendisitis perforasi pada penderita apendisitis akut dengan nilai sensitivitas 55,92% dan spesifitas 66,11% dengan risiko peningkatan nilai sebanyak tiga kali lipat dengan nilai bilirubin total lebih dari 1 mg/dL.^{10,11}

Hingga kini hiperbilirubinemia, belum dijadikan sebagai nilai prediktor di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM). Oleh karena itu, tujuan studi ini adalah untuk meneliti apakah hiperbilirubinemia sebagai sarana diagnostik dapat diterapkan pada kasus-kasus di RSCM dengan karakteristik yang diwarnai oleh kasus-kasus *delayed* (>36 jam).

Metode

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang untuk menentukan faktor prediksi Bilirubin terhadap penderita apendisitis perforasi. Data penelitian berasal dari rekam medis pasien yang dirawat di Departemen Ilmu Bedah FKUI/RSCM, RSUP Fatmawati dan RSUP Persahabatan. Data dikumpulkan dari bulan Januari 2016 hingga bulan Agustus 2016.

Populasi dan sampel

Populasi target dari penelitian ini adalah pasien dewasa dan anak dengan kecurigaan apendisitis akut yang berobat ke IGD. Populasi terjangkau adalah pasien dewasa dan anak dengan apendisitis akut yang berobat ke IGD dan dilakukan tindakan pembedahan. Sampel meliputi seluruh pasien pada populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak

memiliki kriteria eksklusi. Metode sampling yang digunakan adalah *consecutive sampling* dari seluruh pasien apendektomi yang berobat dan dirawat di Divisi Bedah Digestif dan Divisi Bedah Anak, Departemen Ilmu Bedah FKUI/RSCM, dan Kab. Tangerang, periode Januari 2016 sampai dengan Agustus 2016 dan didapatkan 128 subyek yang memenuhi kriteria.

Kriteria inklusi meliputi: Penderita dengan kasus apendisitis akut yang menjalani pembedahan, kasus apendisitis akut dengan defans lokal kanan bawah sampai dengan seluruh abdomen, kasus apendisitis perforasi dan Alvarado score > 7 . Kriteria eksklusi meliputi : alkoholisme, hepatitis akut (baik karena virus, obat), penyakit hepatitis kronik, kolestasis intrahepatik rekuren jinak, penyakit hemolitik dan bilier, penderita yang menolak partisipasi dalam penelitian dan data yang tidak lengkap. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah data demografi (usia, jenis kelamin), lama sakit, demam, Alvarado score, leukosit, sgot, dan sgpt.

Analisis Data

Data yang terkumpul disajikan dalam tabel dan dianalisis untuk mencari hubungan antara variabel terkait berupa

terjadinya hiperbilirubinemia pada pasien apendisitis perforasi. Analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS for Windows versi 18. Analisis bivariat dengan menggunakan Chi Square pada tabel dua kali dua atau Fischer bila syarat Chi Square tidak terpenuhi, dengan menampilkan odd ratio untuk menunjukkan kekuatan hubungan, pada tingkat kepercayaan 95%. Selain itu akan dinilai sensitifitas dan spesifitas hiperbilirubinemia dalam memprediksi apendisitis perforasi.

Hasil

Dari 128 subyek yang datang ke instalasi gawat darurat didapatkan diagnosis awal sebagai apendisitis akut sebanyak 88 subyek (68,8%) dan apendisitis perforasi sebanyak 40 subyek (31,3%). Dengan diagnosis awal ini, dilakukan operasi dengan metode apendektomi sebanyak 95 subyek (82,5%) dan dilakukan laparotomi mediana sebanyak 33 subyek (25,7%). Sehingga didapatkan temuan intra operatif yang terdiagnosis sebagai apendisitis non perforasi sebanyak 60 subyek (46,9%) dan terdiagnosis sebagai apendisitis perforasi sebanyak 68 subyek (53,1%). Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Dari 128 subyek yang dilakukan operasi didapatkan nilai rerata leukosit pada subyek apendisitis perforasi adalah $17,078 \text{ sel}/\mu\text{L} \pm \text{SD } 5,77$ dengan nilai $p = 0.006$. Median nilai serum bilirubin total pada pasien apendisitis perforasi adalah $1,2 \text{ mg/dL}$ ($0,09 \text{ mg/dL} - 4,40 \text{ mg/dL}$), dengan nilai $p < 0,01$ seperti yang terlihat pada tabel 2.

Pada analisis bivariat yang dilakukan pada variabel independen (jenis apendisitis) dihubungkan dengan variabel dependen (nilai bilirubin total, nilai leukosit, nilai SGOT, nilai SGPT) didapatkan bahwa variabel nilai bilirubin total ($p < 0,01$), leukosit ($p = 0,006$), hal ini berhubungan secara signifikan dengan variabel jenis apendisitis, namun tidak halnya dengan nilai sgot ($p = 0,971$) dan nilai sgpt ($p = 0,582$), sebagaimana terlihat pada tabel 2.

Untuk melihat faktor prediksi setelah kita lakukan uji statistik didapatkan bilirubin total mempunyai sensitivitas 61,8% dan spesifitas 30,1% dengan menggunakan nilai cut off $1,19 \text{ mg/dL}$. Dengan nilai prediksi positif adalah 85,7% dan nilai prediksi negatif adalah 62,7%.

Dengan uji regresi logistik dari variabel yang diteliti yaitu nilai bilirubin total dan nilai leukosit didapatkan pada variabel jenis kelamin ($p = 0,572$), lama sakit ($p = 0,166$), bilirubin total ($p < 0,01$) dan variabel

leukosit ($p = 0,088$). Dengan nilai OR pada variabel jenis kelamin 0,786, lama sakit 1,136, leukosit adalah 1,993 dan OR pada bilirubin total adalah 9,068, sebagaimana yang terlihat pada tabel 3.

Pembahasan

Pengenalan gejala klinis, temuan pemeriksaan fisik, dan nilai laboratorium pre-operatif untuk menegakkan diagnosis apendisitis perforasi sangat diperlukan, karena hal ini akan berpengaruh pada tindakan operasi yang akan kita lakukan dan pemberian informasi awal untuk pengisian persetujuan tindakan medis. Ketidak tepatan penegakkan diagnosis apendisitis perforasi, akan berpengaruh baik kepada pasien maupun kepada operator. Salah satunya yang sering dijumpai lapangan adalah penambahan lebar insisi, sampai dengan konversi operasi menjadi laparotomi mediana, pemanjangan lama operasi. Sedangkan pengaruh yang didapatkan pada pasien bisa berupa, pemanjangan waktu lama rawat inap, dan penambahan biaya rawat inap.

Dalam periode Januari 2016 - Juli 2016 didapatkan bahwa subyek yang datang ke instalasi gawat darurat dengan nyeri perut kanan bawah adalah sebanyak 128 subyek

yang didiagnosis awal sebagai apendisitis akut sebanyak 88 subyek (68,8%) dan apendisitis perforasi sebanyak 40 subyek (31,3%). Sehingga didapatkan temuan intra operatif yang terdiagnosis sebagai apendisitis non perforasi sebanyak 60 subyek (46,9%) dan terdiagnosis sebagai apendisitis perforasi sebanyak 68 subyek (53,1%).

Penggunaan modalitas penegakkan diagnosis apendisitis dapat ditingkatkan dengan pemeriksaan penunjang dengan bantuan peralatan radiologik seperti ultrasonografi dan CT-Scan memang cukup membantu untuk menghindari adanya kesalahan diagnosis pre operatif. Dari penelitian yang dilakukan oleh Orr RK dkk (1995) didapatkan bahwa ultra-sonografi sensitivitasnya adalah 85% dan spesifitasnya 92%. Dengan rentang sensitivitas untuk CT-Scan adalah 90 – 99% dan spesifitasnya 91-99%. Namun seperti kita ketahui bahwa untuk rumah sakit di Indonesia, belum semua rumah sakit memiliki alat diagnostik ini, walaupun ada terkadang tidak ada operator yang dapat menggunakannya selain itu penggunaan alat ini akan meningkatkan biaya perawatan, lama tunggu di instalasi gawat darurat dan pemanjangan waktu untuk dilakukan tindakan pembedahan. Karena anamnesis yang baik, pemeriksaan fisik dan

nilai laboratorium pre-operatif masih merupakan, hal penting dan terutama untuk menegakkan diagnosis, maka penelitian ini dilakukan dengan mencari nilai laboratorium pre-operatif dari pasien yang didiagnosis awal sebagai apendisitis akut.¹²

Dari 128 subyek yang datang ke instalasi gawat darurat, didapatkan bahwa penegakkan diagnosis menggunakan jumlah leukosit dan nilai bilirubin total pre-operatif menunjukkan terdapat perbedaan antara kelompok yang terdiagnosis sebagai apendisitis perforasi terhadap apendisitis non perforasi. Hal ini terbukti dengan uji chi-square didapatkan bahwa terdapat hubungan signifikan terhadap nilai leukosit dan nilai bilirubin total terhadap kejadian terjadinya apendisitis perforasi dengan nilai signifikan bilirubin total $p < 0,01$ dan nilai untuk leukosit $p = 0,006$. Dimana nilai ini digunakan bersama-sama dengan anamnesis yang baik dan pemeriksaan fisik pasien.

Batas nilai rerata bilirubin total yang didapatkan pada penelitian ini adalah sebesar 1,19 mg/dL (0,09 - 4,4 mg/dL) dengan nilai median 1,21 mg/dL dimana penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Chaudhary dkk (2013) mendapatkan nilai median $\leq 1,21$ mg/dL untuk apendisitis perforasi dan nilai rerata leukosit yang didapatkan adalah 17.000 sel/uL (3.250 -

29.400sel /uL), dimana Chaudary dkk (2013) mendapatkan nilai rerata sebesar 12.160 sel/uL.¹³

Dari hasil analisis multivariat yang dilakukan, terdapat dua variabel yang kita analisis yaitu, leukosit dan bilirubin total. Analisis ini menunjukkan bahwa bilirubin total merupakan faktor prediktor yang baik untuk memprediksi terjadinya apendisitis perforasi sebesar 9,068.

Terjadinya hiperbilirubinemia pada pasien apendisitis telah diketahui, dihubungkan dengan bakteri gram negatif. Terjadinya hiperbilirubinemia juga dapat disebabkan oleh hemolisis yang dihubungkan dengan infeksi bakteri termasuk didalamnya E.coli. Penyebab lainnya adalah karena terdapat penurunan penyerapan atau pengambilan oleh hati dan eksresi dari kanalikuli yang disebabkan oleh endotoksin. Endotoksin dari bakteri akan memicu sitokin untuk terjadinya penghambatan mekanisme transportasi bilirubin yang akan mengakibatkan kolestasis.¹⁰ Sitokin pro inflamasi dan nitrit oksida ini tidak hanya dijumpai pada apendisitis perforasi tapi dapat ditemui pada semua jenis perforasi gastrointestinal. Bilirubin total meningkat seiring dengan infeksi yang terjadi dalam rongga abdomen. Pada kasus apendisitis akut, infeksi akan semakin berat

saat apendisitis berkembang menjadi gangren atau perforasi, dimana hal ini memperkuat teori bahwa hiperbilirubinemia dapat membantu mendeteksi apendisitis perforasi.^{14,15}

Simpulan

Peningkatan nilai bilirubin total pre-operatif sebagai faktor prediksi pada apendisitis perforasi dapat digunakan untuk membantu penegakkan diagnosis pre-operatif, teknik operasi yang digunakan serta memberikan informasi kepada pasien terhadap penyakit yang diderita dan perawatan paska operasi. Penggunaan peningkatan nilai bilirubin total untuk menegakkan diagnosis apendisitis perforasi sebaiknya digunakan bersama-sama dengan anamnesis yang baik dan pemeriksaan fisik.

Daftar Referensi

1. De Castro SM, Ünlü Ç, Steller EP, Van Wagenveld BA, Vrouenraets BC. Evaluation of the appendicitis inflammatory response score for patients with acute appendicitis. *World. J Surg.* 2012;36(7):1540-5.

2. Körner H, Söndena K, Söreide JA, Andersen E, Nysted A, Lende TH, Kjellevoid KH. Incidence of acute nonperforated and perforated appendicitis: age-specific and sex-specific analysis. *World. J Surg.* 1997;21(3):313-7.
3. Bickell NA, Aufses AH, Rojas M, Bodian C. How time affect the risk of rupture in appendicitis. *J Am Coll Surg.* 2006;202(3):401-6.
4. Maa J, Kimberly S, Kirkwood MD. Appendix in Sabiston DC. *Textbook of Sur-gery.* 19th ed. WB. Saunders; Philadelphia: 2007;p.1279-93.
5. Mike K. Liang, Roland E. Andersson, Bernard M. Jaffe, and David H. Berger. The appendix. *Schwartz Principles of Surgery.* 10th ed. Mc-Graw Hill a Division of The McGraw-Hill Companies; Pennsylvania: 2010;p.1241-62.
6. Prystowsky JB, Pugh CM, Nagle AP. Appendicitis. *Curr Probl Surg.* 2005;42(10):694-742.
7. Hong YR, Chung CW, Kim JW, Kwon CI, Ahn DH, Kwon SW, Kim SK. Hyperbilirubinemia is a significant indicator for the severity of acute appendicitis. *J Korean Soc Coloproctol.* 2012;28(5):247-52.
8. Sand M, Bechara FG, Holland-Letz T, Sand D, Mehnert G, Mann B. Diagnostic value of hyperbilirubinemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *Am J Surg.* 2009;198(2):193-8.
9. Guyton AC, Hall JE. Resistance of the body to infection: II. Immunity and allergy. *Textbook of medical physiology.* 11th ed. WB. Saunders; Philadelphia: 2006;408-10
10. Rubèr M. Immunopathogenic aspects of resolving and progressing appendicitis. *Liv-tryck; Linköping* 2012;9-18
11. Emmanuel A, Murchan P, Wilson I, Balfe P. The value of hyper bilirubinaemia in the diagnosis of acute appendicitis. *Ann R Coll Surg Eng* 2011;93(3):213-7.
12. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *Int.J Surg.* 2012;10(3):115-9.
13. Chaudhary P, Kumar A, Saxena N, Biswal UC. Hyperbilirubinemia as a predictor of gangrenous/perforated appendicitis: a prospective study. *Ann Gastroenterol.* 2013;26(4):325.
14. Sammalakorpi HE, Mentula P, Leppäniemi A. A new adult appendicitis score improves diagnostic accuracy of acute appendicitis-a prospective study. *BMC gas-troenterol.* 2014;14(1):114.
15. Mohammed A, Shanbhag V, Ashfaq K. A Comparative Study of RIPASA Score and ALVARADO Score in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *J Clin Diag Res.* 2014;8(11):NC03-5.

Penulis Korespondensi: Sun Parkuseg Siregar sunkuseg@gmail.com

Daftar Tabel

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian

Variabel		Apendisitis non perforasi		Apendisitis perforasi		p
		(n = 60)	Persentase	(n = 68)	Persentase	
Jenis Kelamin	Laki-laki	29	22,7 %	45	35,2 %	0,041
	Perempuan	31	24,2 %	23	18 %	
Demam	Ada	3	2,3 %	5	3,9 %	0,583
	Tidak ada	57	44,5 %	63	49,2 %	
Metode Operasi	Apendektomi	57	44,5 %	38	28,7 %	< 0,01
	Laparotomi	3	2,3 %	30	23,4 %	
	Mediana					

Tabel 2 Nilai laboratorium preoperatif

Parameter	Jenis Apendisitis		p
	Non Perforasi	Perforasi	
Leukosit (sel/ μ L)	14,480 ($\pm$ 4,66)	17,078 ($\pm$ 5,77)	0,006
SGPT (μ /L)	16 (7 – 92)	15 (4,76 – 198)	0,582
SGOT (μ /L)	20,5 (12 – 94)	21 (10 – 179)	0,971
Bilirubin Total (mg/dL)	0,7 (0,29 – 5,2)	1,2 (0,09 – 4,4)	< 0,01

Tabel 3 Analisis multivariat regresi logistik

Variabel	Nilai P regresi	OR (Exp B)	95% CI
Leukosit	0,088	1,993	0,903 – 4,400
Bilirubin total	<0,01	9,068	3,406 – 24,143