

KARYA AKHIR
HUBUNGAN HIPERBILIRUBINEMIA DENGAN DERAJAT
KEPARAHAN APPENDICITIS AKUT
THE RELATIONSHIP OF HYPERBILIRUBINEMIA WITH THE
SEVERITY OF ACUTE APPENDICITIS

HARRIS BARTIMEUS
C104216113



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.-1)
PROGRAM ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

**HUBUNGAN HIPERBILIRUBINEMIA DENGAN DERAJAT
KEPARAHAN APPENDICITIS AKUT**

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan Diajukan Oleh

dr. Harris Bartimeus

C104216113

KARYA AKHIR

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.-1)
PROGRAM ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN HIPERBILIRUBINEMIA DENGAN DERAJAT
KEPARAHAN APPENDICITIS AKUT DI KOTA MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

Harris Bartimeus
C104216113

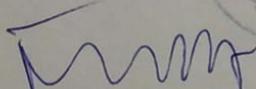
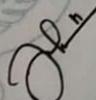
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 07 Juli 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan



Menyetujui :

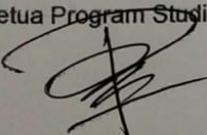
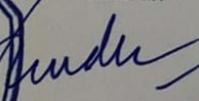
Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Dr. dr. Ibrahim Labeda, Sp.B-KBD
NIP. 195909121988031006
dr. Joko Hendarto, M.Biomed., Ph.D
NIP. 198011272006041002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk.M.Kes
NIP. 197406292008121001
Pro. dr. Budi, Ph.D, Sp.M (K),M.MedEd
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Harris Bartimeus

NIM : C104216113

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Oktober 2021

Yang menyatakan,

dr. Harris Bartimeus

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

Penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing yaitu Dr. dr. Ibrahim Labeda, Sp.B-KBD, dr. Julianus Abojaman Uwuratuw, Sp.B-KBD dan dr. Joko Hendarto, Ph.D, M.Biomed atas segala kesabaran, waktu, bantuan, bimbingan, nasihat, dan arahan yang diberikan selama ini kepada penulis.

Rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan pula kepada dosen-dosen penguji yang telah memberikan arahan, saran dan masukan demi perbaikan penelitian ini. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran, Ketua Departemen Ilmu Bedah, Ketua Program Studi Ilmu Bedah, Sekertaris Program Studi Ilmu Bedah, Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran atas kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Terimakasih yang tak terhingga penulis ucapkan kepada ayahanda Emmanuel Jahja dan ibunda Lily Parlina, istri tercinta Caterina serta buah hati kami dan keluarga besar lainnya yang tidak bisa penulis sebutkan satu

persatu, yang telah mengerti, mendoakan, mendukung dan mencurahkan perhatian yang besar selama penulis menjalani pendidikan ini.

Terimakasih penulis ucapkan untuk rekan angkatan “13ersaudara” Juli 2016 atas segala saran, dukungan dan bantuannya selama pendidikan. Terimakasih juga kepada seluruh staf pegawai bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terutama kepada kak Yudith Natalia Sewang, kak Marlina Rajab, mbak Nunung Mujiwiyanti, rekan-rekan sejawat dan perawat serta staf kamar operasi bedah yang telah banyak membantu selama proses pendidikan penulis.

Terima kasih penulis ucapkan kepada para Guru Besar dan seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Bedah atas segala bimbingan dan arahnya selama penulis mengikuti program pendidikan dokter spesialis bedah. Semoga ilmu yang penulis dapatkan selama pendidikan ini dapat diamalkan dan dimanfaatkan sebaik baiknya untuk kepentingan masyarakat luas.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan karya akhir ini dan tidak menutup kemungkinan penulis mempunyai khilaf dan salah terhadap saudara - saudara yang turut serta dalam penyusunan karya akhir ini, untuk itu penulis mengucapkan permohonan maaf yang sebesar-besarnya.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih sebanyak-banyaknya kepada semua pihak yang turut berperan serta dalam penyelesaian karya akhir ini yang tidak bisa penulis sebutkan namanya satu per satu. Semoga

Tuhan Yang Maha Esa memberikan rahmat dan Kesehatan. Semoga kita semua dapat dipertemukan kembali dalam suasana bahagia dan karya tulis ini dapat bermanfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 20 Oktober 2021

dr. Harris Bartimeus

ABSTRAK

HARRIS B. *Hiperbilirubinemia dengan Derajat Keparahan Apendicitis Akut* (dibimbing oleh Ibrahim Labeda dan Joko Hendarto).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui ada tidaknya hubungan antara hiperbilirubinemia dan derajat keparahan appendicitis akut yang didasarkan dengan temuan intraoperatif dan temuan histopatologis.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain penelitian kohort prospektif. Populasi penelitian adalah pasien appendicitis dari unit gawat darurat dengan pemeriksaan preoperatif. Yang dinilai adalah leukosit, neutrofil, *C-Reactive Protein* (CRP), dan bilirubin.

Pasien terbanyak tergolong dalam usia kurang atau sama dengan 30 tahun (57,5%) dengan jenis kelamin terbanyak laki-laki (57,5%). Skoring diagnosis Alvarado dan Labeda paling banyak masuk dalam kategori *very probable* (60%) dan pasti appendicitis (77,5%). Hasil histopatologis yang terbanyak adalah appendicitis perforasi (35%). Ditemukan adanya perbedaan rerata kadar CRP dan bilirubin direk, indirek, dan total yang lebih tinggi di kelompok appendicitis akut dan bermakna secara statistik ($p=0,03$; $p=0,00$; $p=0,00$; dan $p=0,00$). Hasil lain hanya menemukan adanya hubungan bermakna antara bilirubin indirek dan derajat keparahan appendicitis akut ($p=0,01$) dengan sensitivitas 100%, spesifitas 33,33%, *positive predictive value* 57,78%, *negative predictive value* 100%, dan *area under curve* (AUC) 0,788. Bilirubin berpotensi menjadi marker dalam prediksi derajat keparahan appendicitis akut meskipun biomarker inflamasi ini tidak dapat dijadikan sebagai predictor tunggal. *Timing* operasi tidak semata-mata ditentukan oleh penilaian tunggal biomarker inflamasi ini.

Kata kunci: appendicitis akut, derajat keparahan appendicitis akut, bilirubin, bilirubin indirek



ABSTRACT

HARRIS B. *The Relationship between Hyperbilirubinemia and Acute Appendicitis Severity Degree* (supervised by Ibrahim Labeda and Joko Hendarto).

The research aims to investigate whether or not there is the relationship between the hyperbilirubinemia and acute appendicitis severity degree based on the intraoperative and hispathological findings.

This was the observational analytic research with the prospective cohort research design. The research populations were the appendicitis patients being hospitalised in the emergency unit using the pre-operative examination assessed in terms of the leukocyte, neutrophil, C-Reactive Protein (CRP) and bilirubin.

The research result indicates that most patients are classified in the ages less than or equal to 30 years old (57.5%) and the most genders are the males (57.5%). Alvarado and Labeda's diagnosis scores are mostly included in the category of being very probable (60%), definitely appendicitis (77.5%). The most histopathological result is the perforated appendicitis (35%). The research result indicates that there is the difference of the CRP content mean and direct, indirect, and total bilirubin which is higher in the acute appendicitis group and statistically significant ($p = 0.03$; $p = 0.00$; $p = 0.00$; $p = 0.00$). However, result also indicates that there is only the significant relationship between the indirect bilirubin and acute appendicitis severity degree ($p = 0.01$) with the sensitivity of 100%, specificity of 33.33%, positive predictive value of 57.78%, negative predictive value of 100%, and area under curve (AUC) of 0.788. The bilirubin has the potential to become the marker in the predicting the acute appendicitis severity degree although the inflammatory biomarker can not become the single predictor. The surgery timing is not solely determined by the single assessment of the inflammatory biomarker.

Key words: Acute appendicitis, acute appendicitis severity degree, bilirubin, indirect bilirubin



DAFTAR ISI

BAB 1 - PENDAHULUAN	
Latar Belakang	1
Rumusan Masalah	7
Tujuan Penelitian	7
Manfaat Penelitian	9
BAB 2 - TINJAUAN PUSTAKA	
Appendix	10
Appendicitis Akut	13
Bilirubin	29
Bilirubin Sebagai Marker Appendicitis	37
BAB 3 - KERANGKA PENELITIAN	
Kerangka Teori	42
Kerangka Konsep	43
Hipotesis Penelitian	43
BAB 4 - METODE PENELITIAN	
Rancangan Penelitian	44
Waktu dan Lokasi Penelitian	44
Partisipan Penelitian	45
Instrumen Penelitian	48
Variable Penelitian	49
Definisi Operasional	50

Teknik Pengumpulan Data	57
Teknik Pengolahan dan Analisis Data	58
Etika Penelitian	60
Alur Penelitian	61
Personalia Penelitian	62
BAB 5 – HASIL DAN PEMBAHASAN	
Hasil Penelitian	63
Pembahasan	75
Ringkasan Penelitian	89
BAB 6 – KESIMPULAN DAN SARAN	
Kesimpulan	92
Saran	92
Daftar Pustaka	94

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Letak anatomi organ appendix	10
Gambar 2. Posisi anatomi appendix	11
Gambar 3. Sistem penilaian baru appendicitis akut berdasarkan temuan klinis, pencitraan dan laparoskopi	18
Gambar 4. Tampak USG appendicitis potongan longitudinal dan transversal	22
Gambar 5. Algoritma penegakan diagnosis appendicitis	24
Gambar 6. Algoritma pemilihan terapi pada kasus appendicitis	27
Gambar 7. Hasil Histopatologi Pasien <i>Appendicitis</i> Akut Dengan Berbagai Derajat Keparahan	65
Gambar 8. Kurva ROC dari Parameter Bilirubin Indirek Terhadap Derajat Keparahan <i>Appendicitis</i> Akut	73

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sistem penilaian laparoscopi appendicitis akut	17
Tabel 2. Klasifikasi Appendicitis Berdasarkan <i>Grading</i> Keparahannya	18
Tabel 3. Skor Alvarado	25
Tabel 4. Skor Labeda	26
Tabel 5. Definisi Operasional	50
Tabel 6. Tabel Karakteristik Pasien <i>Appendicitis</i>	63
Tabel 7. Perbedaan Rerata Kadar Leukosit Berdasarkan Derajat <i>Appendicitis</i> Akut	66
Tabel 8. Hubungan Leukosit dengan Derajat <i>Appendicitis</i> Akut	67
Tabel 9. Perbedaan Rerata Kadar Netrofil Berdasarkan Derajat <i>Appendicitis</i> Akut	67
Tabel 10. Hubungan Neutrofil dengan Derajat <i>Appendicitis</i> Akut	68
Tabel 11. Perbedaan Rerata Kadar <i>C-Reactive Protein (CRP)</i> Berdasarkan Derajat <i>Appendicitis</i> Akut	69
Tabel 12. Hubungan <i>C-Reactive Protein (CRP)</i> dengan Derajat <i>Appendicitis</i> Akut	69
Tabel 13. Perbedaan Rerata Kadar Bilirubin Direk Berdasarkan Derajat <i>Appendicitis</i> Akut	70
Tabel 14. Hubungan Bilirubin Direk dengan Derajat <i>Appendicitis</i> Akut	71
Tabel 15. Perbedaan Rerata Kadar Bilirubin Indirek Berdasarkan Derajat <i>Appendicitis</i> Akut	72
Tabel 16. Hubungan Bilirubin Indirek dengan Derajat <i>Appendicitis</i> Akut	72

Tabel 17. Perbedaan Rerata Kadar Bilirubin Total Berdasarkan Derajat *Appendicitis* Akut 74

Tabel 18. Hubungan Bilirubin Total dengan Derajat *Appendicitis* Akut 74

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Appendicitis merupakan suatu kondisi peradangan yang terjadi pada organ *Appendix vermicularis*, yaitu struktur mukosa berkonfluensi tubular yang terletak pada *caecum* di regio abdomen kanan bawah yang diketahui memiliki fungsi utama untuk mensekresikan Imunoglobulin A (IgA). *Appendicitis* merupakan kasus bedah akut abdomen yang paling sering ditemukan (Sartelli *et al.* 2018).

Appendicitis akut adalah salah satu kasus operasi dengan risiko pajanan seumur hidup mencapai 7-8% dengan angka kematian setelah operasi berkisar antara 0,07 hingga 0,7% namun dapat meningkat menjadi 0,5 hingga 2,4% pada pasien dengan perforasi. Selanjutnya tingkat komplikasi pasca operasi keseluruhan berkisar antara 10-19% untuk *appendicitis* tanpa komplikasi dan mencapai 30% dalam kasus *appendicitis* yang kompleks. Meningkatkan kemampuan diagnostik adalah landasan untuk mengurangi risiko diagnosis ataupun tindakan operasi yang salah (Sartelli *et al.* 2018).

Pada bagian manajemen pre-operatif ditekankan secara kuat bahwa dalam menegakkan diagnosis *appendicitis* akut, manifestasi klinis dapat terlihat sebagai gejala klinis yang bervariasi mulai dari gejala ringan sampai tanda-tanda umum peritonitis dan sepsis sehingga sangat penting untuk

menggunakan peralatan penunjang diluar pemeriksaan fisis apabila memungkinkan (Gorter *et al.* 2016).

Beberapa sistem penilaian diagnostik klinis untuk *appendicitis* akut telah banyak dijelaskan namun skor Alvarado dan Andersson merupakan yang paling umum digunakan. Kedua sistem skor ini dapat membantu meningkatkan akurasi diagnostik, sehingga dapat memandu dalam pengambilan keputusan klinis dan mengurangi kebutuhan penggunaan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan radiologi yang berpotensi mahal (Sartelli *et al.* 2018). Dalam penelitian Gorter (2016) dilaporkan bahwa Skor Alvarado sangat relevan untuk digunakan pada pemeriksaan klinis maupun fisis diagnostik penyakit *appendicitis*, sebab pedoman ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas keseluruhan mencapai 96 dan 81%. Ebell *et al* (2012) dalam Gorter *et al* (2016) telah mengidentifikasi nilai batas baru untuk skor Alvarado dan PAS yang meningkatkan tingkat sensitivitas dan spesifisitas uji. Berdasarkan kesimpulan tersebut, dengan menggunakan skor Alvarado, pasien sekarang dapat dikategorikan ke dalam risiko rendah (Skor 0-4), menengah (4-8) dan risiko tinggi (C9). Penggunaan skoring seperti itu tampaknya bermanfaat untuk menentukan kemungkinan *appendicitis* akut (Gorter *et al.* 2016).

Upaya untuk membedakan radang *appendicitis* akut komplikata dengan *non*-komplikata merupakan hal yang terpenting untuk menentukan manajemen pasien yang tepat. Penggunaan *CT scan* untuk mendiagnosis kasus suspek *appendicitis* telah dibuktikan memiliki sensitivitas tinggi (99%)

dan spesifisitas 95%. Meskipun demikian, klinisi masih juga tetap sulit untuk membedakan kasus *appendicitis* akut komplikata dan *non*-komplikata (Sartelli *et al.* 2018).

Sistem penilaian baru pada kasus *appendicitis* telah diusulkan oleh *World Society of Emergency Surgery (WSES)*. Sistem penilaian ini didasarkan pada presentasi klinis, pemeriksaan *imaging*, dan temuan bedah yang bertujuan untuk menyediakan sistem klasifikasi standar berdasarkan keseragaman stratifikasi pasien. Cara penilaian yang baru dimaksudkan untuk membantu dalam menentukan manajemen pasca-operasi yang optimal sesuai dengan tingkat keparahan. Standarisasi ini juga akhirnya ditujukan agar dapat berkontribusi pada penelitian klinis komprehensif dalam kasus *appendicitis* (Sartelli *et al.* 2018).

Pedoman internasional lain menurut *European Association for Endoscopic Surgery (EAES)* tahun 2015 mengemukakan beberapa pernyataan terkait *appendicitis* akut diantaranya mengenai gambaran klinis umum secara, manajemen pre-operasi, serta penanganan *appendicitis* akut komplikata dan *non*-komplikata (Gorter *et al.* 2016).

Untuk pemeriksaan penunjang yaitu laboratorium dan radiologi, merupakan dua komponen utama yang dapat sangat membantu dalam diagnosis. Studi *imaging* pada pasien dengan kecurigaan klinis *appendicitis* akut dapat mengurangi diagnosis *appendicitis* negatif, yang selama ini telah dilaporkan mencapai 15%. Ultrasonografi, *Computed Tomography (CT)* abdomen dan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* merupakan jenis

pemeriksaan penunjang paling umum digunakan. Ultrasonografi bersifat *non-invasif*, *non-radiasi* dan dikaitkan dengan tingkat sensitivitas antara 71 dan 94% dan tingkat spesifisitas antara 81 dan 98%. Sehingga dapat diandalkan untuk mengkonfirmasi adanya *appendicitis* terutama pada pasien dengan keadaan khusus seperti kehamilan. Sedangkan untuk pemeriksaan laboratorium, pengujian biokimia baiknya dilakukan secara rutin pada sebagian besar pasien. Ulasan sistematis terbaru menunjukkan bahwa peningkatan kadar protein C-reaktif memberikan akurasi diagnostik tertinggi diikuti oleh peningkatan jumlah leukosit dengan area di bawah kurva, masing-masing 0,75 [95% CI 0,71-0,78] dan 0,72 [95% CI 0,68-0,76] (Gorter *et al.* 2016).

Pemeriksaan fungsi hati juga merupakan salah satu penanda biokimia yang dianggap mampu untuk menjadi penanda *appendicitis* akut dan bisa jadi memprediksi derajat keparahan inflamasi. Namun demikian, literatur yang tersedia masih sangat terbatas dan kadang mengemukakan pandangan yang bertentangan (Giordano *et al.* 2013). Dalam studi oleh Yadav dan Chandra (2015), diusulkan untuk mengakses validitas penggunaan pemeriksaan fungsi hati untuk memprediksi *appendicitis* dan derajat keparahannya. Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang menyatakan kadar serum bilirubin memiliki potensi sebagai nilai prediktor perforasi *appendix*. Pasien dengan hiperbilirubinemia dikombinasikan dengan gejala dan tanda-tanda yang mengarah ke *appendicitis* akut harus dipertimbangkan untuk dilakukan operasi appendektomi dini. Meskipun

bilirubin bukan merupakan variabel tunggal yang berhubungan (Yadav & Chandra 2015).

Di sisi lain, saat ini telah terdapat berbagai penelitian yang mengembangkan serum bilirubin sebagai marker baru untuk menegakkan diagnosis *appendicitis* akut. Hipotesis ini salah satunya diteliti oleh Reddy (2015) yang meneliti tentang perforasi appendix dengan kadar serum bilirubin pasien. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa 27% pasien *appendicitis* mengalami peningkatan kadar bilirubin, sedangkan pada pasien perforasi appendix, 93% diantaranya secara statistik menunjukkan kadar serum bilirubin ($P < 0,001$) yang meningkat. Serum bilirubin sebagai prediktor untuk perforasi appendix dinilai memiliki sensitivitas 93,3%, spesifisitas 72,3%, dengan nilai Prediktif Positif 37,8%, Nilai Prediktif Negatif 98,4% (Reddy *et al.* 2015).

Studi oleh Chaudhary juga melaporkan hal serupa dimana dilaporkan serum total bilirubin baik secara langsung dan tidak langsung ditemukan secara signifikan meningkat pada kasus *appendicitis* supuratif akut. Kadar serum bilirubin jauh lebih tinggi ($p < 0,001$) pada kasus-kasus *appendicitis* gangrenosa / perforasi. Sehingga dapat dinyatakan serum bilirubin merupakan salah satu pemeriksaan tambahan penting untuk mendiagnosis *appendicitis* gangrenosa atau pun perforasi (Chaudhary *et al.* 2013).

Penggunaan bilirubin dalam diagnosis *appendicitis* akut juga diteliti oleh Patel (2011) dimana disimpulkan bahwa hiperbilirubinaemia memiliki sensitivitas 65,33% untuk *appendicitis* akut non-komplikata dan sangat

tinggi yaitu sebesar 92% pada *appendicitis* komplikata. Pasien *appendicitis* komplikata (*appendicitis* perforasi atau gangren) memiliki rata-rata kadar bilirubin yang lebih tinggi ($p < 0,001$). Peneliti tersebut menyimpulkan bahwa kadar serum bilirubin dapat menjadi parameter terpercaya dalam membedakan diagnosis *appendicitis* akut *non*-komplikata dan bermanfaat dalam pengambilan keputusan terapi (Patel *et al.* 2014). Meski demikian, hasil penelitian ini bertolak belakang dengan hasil publikasi oleh Kilic (2017) yang meneliti tentang hubungan kadar bilirubin total plasma pada anak-anak dengan radang *appendicitis* yang masuk ke unit gawat darurat. Dalam penelitian tersebut dilaporkan bahwa perbandingan subkelompok sehubungan dengan kadar bilirubin plasma total rata-rata, secara statistik tidak menunjukkan hasil yang signifikan. Penanda bilirubin dinyatakan tidak cukup bermakna dalam mendiagnosis *appendicitis* ataupun menyimpulkan diferensiasi perforasi *appendicitis* pada pasien anak-anak (Kilic *et al.* 2017).

Beberapa publikasi penelitian melaporkan bahwa kadar serum bilirubin tampaknya berpotensi menjadi penanda laboratorium baru yang menjanjikan untuk mendiagnosis *appendicitis* akut, namun diagnosis *appendicitis* pada dasarnya masih diutamakan dari gambaran klinis. Levelnya hanya sebatas menjadi penunjang dalam diagnosis *appendicitis* akut dan membantu dalam pengambilan keputusan. Selain itu pada penelitian tersebut didapatkan bahwa pasien dengan tanda dan gejala klinis radang *appendicitis* dengan kadar bilirubin total lebih tinggi dari rentang normal harus diidentifikasi adanya kemungkinan terjadinya perforasi

appendix yang lebih tinggi, sebab kadar serum bilirubin memiliki potensi prediktif untuk diagnosis perforasi appendix (Geetha *et al.*2019).

Meski demikian pemeriksaan serum bilirubin sebenarnya merupakan modalitas diagnostik yang cepat, sederhana, andal, *non-invasif*, dapat dilakukan berulang dan aman tanpa biaya tambahan. Pemeriksaan ini sangat berguna di rumah sakit pinggiran (pedesaan) di mana fasilitas pemeriksaan penunjang seperti *USG* atau *CT scan* bisa jadi tidak tersedia. Pemeriksaan ini juga bisa sangat membantu bagi dokter selama pemeriksaan diterapkan dengan obyektif pada pasien dengan keadaan emergensi abdomen (Patil *et al.* 2017).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka pada penelitian ini peneliti akan melakukan identifikasi mengenai efek dan potensi penggunaan serum bilirubin pasien sebagai penanda derajat keparahan *appendicitis* akut di Kota Makassar. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan konfirmasi mengenai hubungan kedua variabel dalam praktik klinis maupun laboratoris khususnya untuk subjek pasien dewasa.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka ditetapkan rumusan masalah, yaitu:

1.2.1 Bagaimana hubungan antara status hiperbilirubinemia dengan kejadian *appendicitis* akut di Kota Makassar?

1.2.2 Bagaimana hubungan antara status hiperbilirubinemia dengan derajat keparahan *appendicitis* akut di Kota Makassar?

1.2.3 Bagaimana perbandingan kadar bilirubin pada kasus *appendicitis* akut *non* komplikata dengan komplikata (perforasi atau gangrenosus)?

1.2.4 Bagaimana nilai sensitivitas dan spesifitas kadar bilirubin sebagai prediktor derajat keparahan *appendicitis* akut?

1.2.5 Bagaimana perbandingan kadar leukosit, neutrofil, *C-reactive protein (CRP)*, terhadap bilirubin pada kasus *appendicitis* akut *non* komplikata dengan komplikata (perforasi atau gangrenosus)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan hiperbilirubinemia dengan derajat keparahan *appendicitis* akut di Kota Makassar?

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui hubungan antara status hiperbilirubinemia dengan kejadian *appendicitis* akut di Kota Makassar.
2. Untuk mengetahui hubungan antara status hiperbilirubinemia dengan derajat keparahan *appendicitis* akut di Kota Makassar.
3. Untuk mengetahui perbandingan rerata kadar bilirubin pada kasus *appendicitis* akut *non* komplikata dengan komplikata (perforasi atau gangrenosus).
4. Untuk mengetahui nilai sensitivitas dan spesifitas kadar bilirubin sebagai prediktor derajat keparahan *appendicitis* akut.

5. Untuk mengetahui perbandingan kadar leukosit, neutrofil, *C-reactive protein (CRP)*, terhadap bilirubin pada kasus *appendicitis* akut *non* komplikata dengan komplikata (perforasi atau gangrenosus)?

1.4 Manfaat Penulisan

1.4.1 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi bagi petugas medis maupun masyarakat tentang hubungan antara status hiperbilirubinemia dengan derajat keparahan *appendicitis* akut.

1.4.2 Manfaat Klinis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tentang status hiperbilirubinemia sebagai prediktor kasus *appendicitis* akut komplikata sehingga dapat meningkatkan kewaspadaan akan memberatnya keadaan pasien. Hasil ini kemudian dapat dijadikan dasar dalam penentuan jenis dan dosis terapi yang paling tepat untuk diberikan kepada pasien.

1.4.3 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar pengembangan untuk penelitian lanjutan dalam rangka pengembangan studi dengan perspektif yang berbeda.

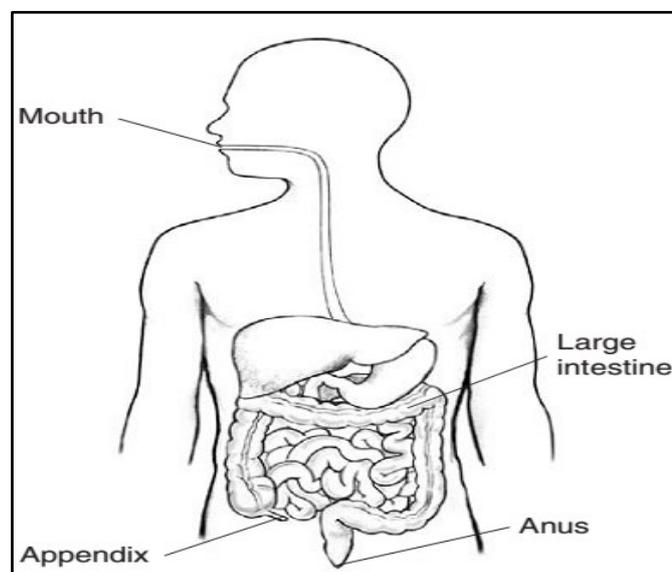
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Appendix*

2.1.1 Anatomi

Appendix adalah kantong seperti jari yang terdapat di usus besar pada daerah kanan bawah perut, yaitu area antara dada dan pinggul. *Colon* merupakan bagian dari saluran pencernaan yang secara umum berbentuk seperti serangkaian organ berlubang yang bergabung dalam tabung panjang, memutar dari mulut ke anus (Paya 2014).

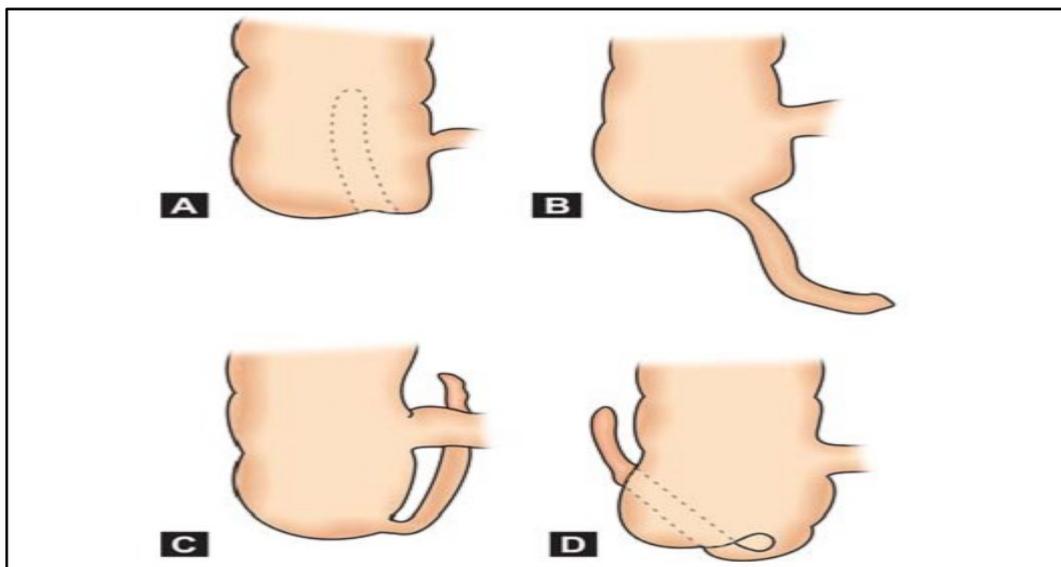


Gambar 1. Letak Anatomi Organ *Appendix* (Spirt, 2010).

Pergerakan otot di dalam saluran pencernaan, bersama dengan pelepasan hormone dan enzim, membantu proses pencernaan makanan. *Appendix* tampaknya tidak memiliki fungsi spesifik dalam tubuh dan tampaknya tidak mempengaruhi kesehatan seseorang. Biasanya mukosa

usus berawal dari lumen appendix dan bermuara ke dalam *colon*. *Colon* menyerap air dari tinja dan mengubahnya dari cairan ke bentuk yang solid (Spirt 2010).

Secara anatomis, posisi *Appendix* dapat dibedakan menjadi *retrocaecal* (65%), *pelvical* (30%), *patileal* (5%), *paracaecal* (2%), *anteileal* (2%) dan *preileal* (1%) (R.Putz dan R.Pabst, 2006). Pada 65% kasus, *Appendix* terletak intraperitoneal, yang memungkinkan appendix bergerak dan ruang geraknya bergantung pada panjang mesoappendix penggantungnya (Paya 2014).



Gambar 2. Posisi anatomi *appendix*. A = *retrocaecal*; B. *Mediokaecal (pelvic)*; C. *retroileal*; D. *Lateral (paracaecal)* (Paya, 2014).

Appendix merupakan derivat bagian dari *midgut* yang terdapat di antara dan *colon ascendens*. *Appendix* vermiformis berkembang dari kesamaan struktur dengan *caecum* di bagian distal *loop* usus primitif antara 6 dan 8 minggu masa embrionik. *Appendix* memiliki panjang sekitar 2,5-4 *cm* (pada usia dewasa dapat mencapai sekitar 9 *cm*) dan tebal sekitar 0,5

cm. Appendix merupakan organ berbentuk tubuler, panjangnya kira-kira 10 *cm* dan berpangkal di *caecum*. Lumennya sempit di bagian proksimal dan melebar di bagian distal. Namun demikian, pada populasi bayi organ *appendix* cenderung berbentuk kerucut. Persarafan *appendix* merupakan signal parasimpatis yang berasal dari cabang nervus vagus yang mengikuti arteri mesenterika superior dan arteri *appendicularis*, sedangkan persarafan simpatis berasal dari nervus segmen torakalis 10. Oleh karena itu, nyeri viseral pada *appendicitis* bermula di sekitar umbilikus. Vaskularisasi organ *appendix* berasal dari arteri apendikularis yang merupakan arteri tanpa kolateral. Inervasi *caecum* dan *appendix vermiformis* berasal dari saraf simpatis dan parasimpatis dari plexus *mesenterica* superior. Serabut saraf simpatis berasal dari medula spinalis torakal bagian kaudal dan serabut parasimpatis berasal dari kedua nervus vagus. Serabut saraf aferen dari *appendix vermiformis* mengiringi saraf simpatis ke segmen medula spinalis thorakal 10 (Paya 2014).

2.1.2 Fisiologi

Secara fisiologis, *appendix* menghasilkan mukus 1-2 *ml* per hari. Mukus tersebut normalnya disekresikan ke dalam lumen dan selanjutnya mengalir ke *caecum*. Hambatan aliran mukus di muara *appendix* tampaknya berperan pada patogenesis *appendicitis*. Immunoglobulin sekretoar yang dihasilkan oleh *Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT)* yang terdapat di sepanjang saluran cerna termasuk *appendix* adalah *IgA*, imunoglobulin tersebut sangat efektif sebagai

pelindung terhadap infeksi (Paya 2014).

Namun tindakan operasi pengangkatan *appendix* tidak mempengaruhi sistem imun tubuh karena jumlah jaringan limfe disini sangat kecil jika dibandingkan dengan jumlahnya di saluran cerna dan di seluruh tubuh. Istilah *appendicitis* yang dikenal di masyarakat awam adalah kurang tepat karena usus yang buntu sebenarnya adalah *caecum*. *Appendix* diperkirakan ikut serta dalam sistem imun sekretorik di saluran pencernaan, namun pengangkatan *appendix* tidak menimbulkan defek fungsi sistem imun yang bermakna (Paya 2014).

2.2 *Appendicitis* Akut

2.2.1 Definisi

Appendicitis adalah inflamasi yang terjadi pada *appendix vermicularis*, yang merupakan penyebab tertinggi timbulnya keluhan akut abdomen pada anak dan dewasa (Spirt 2010). *Appendicitis* akut merupakan kasus bedah emergensi yang paling sering ditemukan dan menjadi penyebab tertinggi kasus operasi laparatomi segera di Unit Gawat Darurat rumah sakit (Warsinggih 2017).

2.2.2 Epidemiologi

Appendicitis akut terjadi pada sekitar 90-100 pasien per 100.000 penduduk per tahun di negara maju. Kejadian puncak biasanya terjadi pada dekade kedua atau ketiga kehidupan dimana sebagian besar penelitian menunjukkan laki-laki memiliki prevalensi yang lebih tinggi. Perbedaan geografis dilaporkan dengan risiko keluhan seumur hidup sebesar 16% di

Korea Selatan, 9% di Amerika Serikat, dan 18% di Afrika (Bhangu *et al.* 2015).

Terdapat sekitar 250.000 kasus *appendicitis* akut yang terjadi di Amerika Serikat setiap tahunnya dan terutama terjadi pada anak usia 6-10 tahun. *Appendicitis* lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan perbandingan 3:2. Kelompok ras Kaukasia lebih sering terkena dibandingkan dengan kelompok ras lainnya. *Appendicitis* akut lebih sering terjadi selama musim panas. Insidensi *appendicitis* akut di negara maju lebih tinggi daripada di negara berkembang, tetapi beberapa tahun terakhir angka kejadiannya menurun secara bermakna. Hal ini disebabkan oleh meningkatnya penggunaan makanan berserat dalam menu sehari-hari. *Appendicitis* dapat ditemukan pada semua umur, hanya pada anak kurang dari satu tahun jarang dilaporkan. Insidensi tertinggi pada kelompok umur 20-30 tahun, setelah itu menurun. Insidensi pada laki-laki dan perempuan umumnya sebanding, kecuali pada umur 20 -30 tahun, insidensi lelaki lebih tinggi (Warsinggih 2017).

2.2.3 Etiologi dan Patomekanisme

Penelitian menurut Firtz *et al* (2012) mengemukakan bahwa *appendicitis* dapat pula disebabkan oleh faktor-faktor lain seperti adanya penyumbatan dari lumen *appendix* yang menyebabkan akumulasi mukus di lumen *appendix*, sehingga bakteri yang biasanya hidup di dalam lumen tersebut menjadi cepat berkembang biak. Akibatnya mukosa lumen akan menjadi terinfeksi dan membengkak. Sumber penyumbatan meliputi feses,

parasit, atau pertumbuhan jaringan yang menyumbat lumen *appendix* misalnya jaringan getah bening yang membesar di dinding *appendix* akibat infeksi pada saluran pencernaan atau tempat lain di tubuh. Penyakit radang usus bawah (IBD), termasuk penyakit *Crohn* dan kolitis ulseratif, merupakan gangguan jangka panjang yang menyebabkan iritasi dan pembengkakan di saluran gastrointestinal dan berisiko untuk menyebabkan trauma pada perut (Spirt 2010).

Obstruksi luminal langsung dapat menyebabkan *appendicitis* (sering oleh *fecolith*, hiperplasia limfoid, atau terkena dampak oleh tumor *appendix* atau *caecal*), tetapi kondisi ini cenderung menjadi pengecualian dari pada kejadian yang biasa. Meskipun beberapa agen infeksi diketahui memicu atau dikaitkan dengan *appendicitis*, berbagai penyebab spesifik masih belum diketahui (Bhangu *et al.* 2015).

Invasi bakteri dalam *appendix* menyebabkan transmigrasi bakteri dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti *TNF-alpha*, *IL6* dan sitokin. Ini mencapai hati melalui vena mesenterika superior (SMV) dan dapat menimbulkan inflamasi, abses atau disfungsi hati baik secara langsung atau tidak langsung dengan mengubah aliran darah hati. Sudah dapat dipastikan bahwa ketika mikroba menyerang tubuh, leukosit berusaha melawan dan menyebabkan meningkatnya leukosit *count* pada kasus ini (Patel *et al.* 2014).

Teori terbaru mengemukakan fokus pada faktor genetik, lingkungan dan infeksi. Meskipun tidak ada gen yang didefinisikan telah diidentifikasi, risiko *appendicitis* kira-kira tiga kali lebih tinggi pada anggota keluarga

dengan riwayat positif *appendicitis* daripada mereka yang tidak memiliki riwayat keluarga. Di sisi lain, studi pada anak kembar menunjukkan bahwa efek genetik menyumbang sekitar 30% dari variasi risiko untuk mengembangkan *appendicitis* (Bhangu *et al.* 2015).

Faktor lingkungan juga dilaporkan dapat berperan dalam pengembangan patomekanisme *appendicitis* akut, dimana sebuah studi melaporkan bahwa sebagian besar kasus terjadi selama musim panas, yang secara statistik dikaitkan dengan peningkatan jumlah ozon di permukaan tanah dan digunakan sebagai penanda polusi udara. Selain itu dari segi etnis, dilaporkan bahwa *appendicitis* lebih jarang terjadi pada orang yang berkulit hitam dibandingkan individu dengan kulit putih pada populasi asal Inggris dan Amerika Serikat (Bhangu *et al.* 2015).

2.2.4 Klasifikasi

Sistem penilaian laparoscopi *appendicitis* akut diusulkan oleh Gomes *et al* (2015) dengan dibatasi oleh eksklusifnya fokus hanya pada aspek intraoperatif. Nilai kerumitan kasus (*phlegmon*, abses dan / atau difus peritonitis) sekarang dapat dibedakan dari kasus *non*-komplikata dengan temuan klinis dan pemeriksaan imaging. Diperlukan sistem penilaian komprehensif baru untuk *appendicitis* akut (Gomes *et al.* 2015).

<i>GRADE</i>	TEMUAN LAPAROSKOPI
<i>Grade 0</i>	<i>Appendix</i> tampak normal
<i>Grade 1</i>	Hiperemis dan edema
<i>Grade 2</i>	Eksudat berbentuk fibrin
<i>Grade 3A</i>	Nekrosis segmental
<i>Grade 3B</i>	Nekrosis luas
<i>Grade 4A</i>	Abses
<i>Grade 4B</i>	Peritonitis regional
<i>Grade 5</i>	Peritonitis difus

Tabel 1. Sistem penilaian laparoskopi appendicitis akut (Gomes *et al.*, 2015).

Sistem penilaian ideal untuk *appendicitis* akut yang menggabungkan presentasi klinis, *imaging* dan temuan laparoskopi. Tujuan dari sistem penilaian baru ini adalah untuk menyeragamkan stratifikasi pasien pada penelitian *appendicitis* dan untuk membantu menentukan manajemen yang optimal sesuai dengan tingkatannya (Gomes *et al.* 2015).

 Non-Complicated Acute Appendicitis

Grade 0 - Normal Looking Appendix (Endoappendicitis/Periappendicitis).

Grade 1 - Inflamed Appendix (Hyperemia, edema \pm fibrin without or little pericolic fluid).

Complicated Acute Appendicitis

Grade 2 – Necrosis A - Segmental Necrosis. (without or little pericolic fluid).

B - Base Necrosis. (without or little pericolic fluid).

Grade 3 - Inflammatory A Flegmom.

Tumor-

B - Abscess less 5 cm without peritoneal free air.

C - Abscess above 5 cm without peritoneal free air.

Grade 4 - Perforated - Diffuse Peritonitis with or without peritoneal free air.

Note: Proposal for a new acute appendicitis grading system based on clinical, imaging and laparoscopic findings. (\pm) = Presence or absence of fibrinous exudate Gomes et al. (2015).

Gambar 3. Usulan sistem penilaian baru *appendicitis* akut berdasarkan temuan klinis, pencitraan dan laparoskopi (2015) (Gomes et al., 2015).

Grading	Temuan Patologi
1	Tidak ada temuan patologi
2	Hiperplasia folikular reaktid atau appendicitis kronik
3	Appendicitis akut, mukosa apenix baik, dan infiltrat sel inflamasi ringan sampai sedang
4	Secara makroskopis atau histologi ditemukan appendicitis akut perforasi atau mukosa appendix perforasi yang disertai infiltrat sel inflamasi panmural berat
5	Appendicitis nekrotik akut

Tabel 2. Klasifikasi Appendicitis berdasarkan *grading* keparahannya (Sand, 2009)

Diagnosis appendicitis kadang-kadang sulit ditentukan untuk itu pemeriksaan histopatologi masih menjadi pemeriksaan standar emas untuk mengonfirmasi appendicitis (Kulkarni *et al.* 2017). Pasien dikelompokkan berdasarkan derajat patologi dari appendicitis akut sebagai berikut (Akai *et al.* 2019; Kshirsagar *et al.* 2016; Emre *et al.* 2013; Carr *et al.* 2000; Reismann *et al.* 2019) :

A. Appendicitis negatif

Spesimen negatif normal secara mikroskopis, tanpa adanya bukti inflamasi atau neuroma *appendix*.

B. Appendicitis positif

1. Appendicitis simpel akut (*non-komplikata*)

a. Appendicitis inflamasi intraluminal akut

Infiltrasi neutrofil hanya sampai intraluminal. Tidak ditemukan ulserasi dan infiltrasi neutrofil intramural

b. Appendicitis inflamasi mukosa akut (*catarrhal*)

Ditemukan neutrofil pada lapisan mukosa dengan atau tanpa neutrofil intraluminal appendix verniformis, mukosa mengalami ulserasi

c. Appendicitis inflamasi mukosa dan submukosa akut

Ditemukan neutrofil pada lapisan mukosa sampai submukosa dengan atau tanpa neutrofil intraluminal appendix verniformis, mukosa mengalami ulserasi

d. Appendicitis supuratif akut (*phlegmonous*)

Terdapat infiltrasi neutrofil pada lapisan mukosa, submukosa, dan

mukularis propria appendix verniformis, juga ditemukan inflamasi transmural tanpa tanda adanya gangren atau perforasi, ulserasi ekstensif, abses intramural dan trombosis vaskular

2. Appendicitis komplikata

a. Appendicitis akut gangrenosus (akut nekrotik)

Ditandai oleh adanya daerah iskemik yang menyebabkan mionekrosis transmural yang dapat menyebabkan perforasi dengan disertai defek transmural

b. Appendicitis perforata

Kasus perforasi ditandai dengan diagnosis histologis perforasi yang terdokumentasi, yaitu rupturnya dinding appendix ke lapisan serosa

2.2.5 Diagnosis

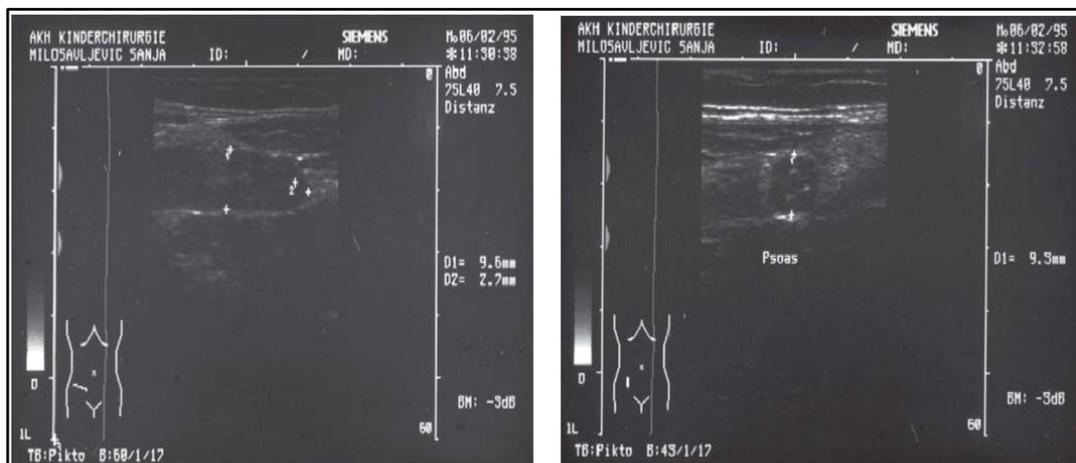
Akurasi diagnostik sebenarnya dapat ditingkatkan melalui presentasi digital komputer untuk membangun standar diagnostik mengikuti kriteria objektif yang terukur (Paya 2014). Gejala khas *appendicitis* bisa muncul dengan berbagai perbedaan di setiap populasi namun kadang bisa mirip dengan banyak penyakit perut dan juga penyakit sistemik lainnya terutama seperti enteritis. Pada masa awal perkembangan penyakit, rasa nyeri yang muncul pertama kali bermanifestasi di wilayah umbilikus kemudian dalam beberapa waktu akan bergeser kekuadran kanan bawah di mana intensitasnya terus meningkat (Paya 2014).

Pemeriksaan primer pada tahap awal ini membuat diagnosis sangat sulit karena tingkat kesalahan yang tinggi dimana diagnosis masih mengarah pada banyak diagnosis banding lain sehingga juga akan meningkatkan kebutuhan penggunaan biaya. Banyak institusi mencoba untuk menegakkan diagnosis *appendicitis* dengan kriteria yang jelas, pengalaman klinis pemeriksa merupakan salah satu instrumen yang dianggap sangat penting dan utama terlebih jika sistem pengambilan keputusan berbasis komputer tidak dapat meningkatkan diagnosis radang *appendicitis* (Paya 2014).

Dalam pemeriksaan fisis penderita *appendicitis*, umumnya akan ditemukan riwayat nyeri perut selama 12-24 jam terakhir tanpa demam atau diare yang bermigrasi dari umbilikus ke daerah abdomen kuadran kanan bawah, nyeri tekan di atas *McBurney Point*, dan *rebound tenderness* sehingga akan menjadi penanda yang cukup khas dalam mencurigai terjadinya penyakit ini. Pasien juga terkadang menjadi anorektik dan sering muntah pada tahap yang relatif dini ini. Pada sebagian besar kasus, buang air besar terakhir akan dinyatakan oleh pasien masih normal sedangkan perbedaan suhu antara rektal-aksila lebih dari satu *celcius* yang sering disebutkan juga tidak dapat diandalkan untuk menjadi penanda. Pada pasien anak-anak, penegakan diagnosis cenderung lebih sulit sehingga kadang tidak dilakukan dengan tepat terutama ketika pasien datang di tahap lanjut. Dalam kasus dimana sudah ada abses di *cavum Douglas*, buang air besar yang sangat cair sering dapat menyerupai enteritis.

Disamping anoreksia, perut kembung dan membuncit adalah gejala yang paling sering ditemukan pada anak di bawah usia tiga tahun (Paya 2014).

Pada pasien wanita usia reproduksi, diagnosis awal harus didahului dengan tes kehamilan melalui urin untuk mengidentifikasi kemungkinan kehamilan ektopik atau pemeriksaan *USG* transvaginal guna mengidentifikasi kelainan organ ginekologi. Laparaskopi dini telah disarankan sebagai metode untuk meningkatkan diagnosis pada pasien wanita dengan diagnosis yang meragukan dan telah dinilai dalam uji acak pusat tunggal sejauh ini. Jika dibandingkan dengan observasi klinis dan eskalasi selektif, laparaskopi dini rutin meningkatkan ketepatan diagnosis dan memungkinkan keluarnya pasien dari rumah sakit lebih awal dengan observasi klinis saja (Bhangu *et al.* 2015).



Gambar 4. Gambaran *USG* *Appendicitis* Potongan Longitudinal dan Transversal (Paya, 2014).

Diagnosis *appendicitis* akut dan keputusan kapan melakukan operasi merupakan tantangan bagi setiap ahli bedah. Mengingat sangat penting untuk memutuskan apakah pasien memerlukan pembedahan segera atau

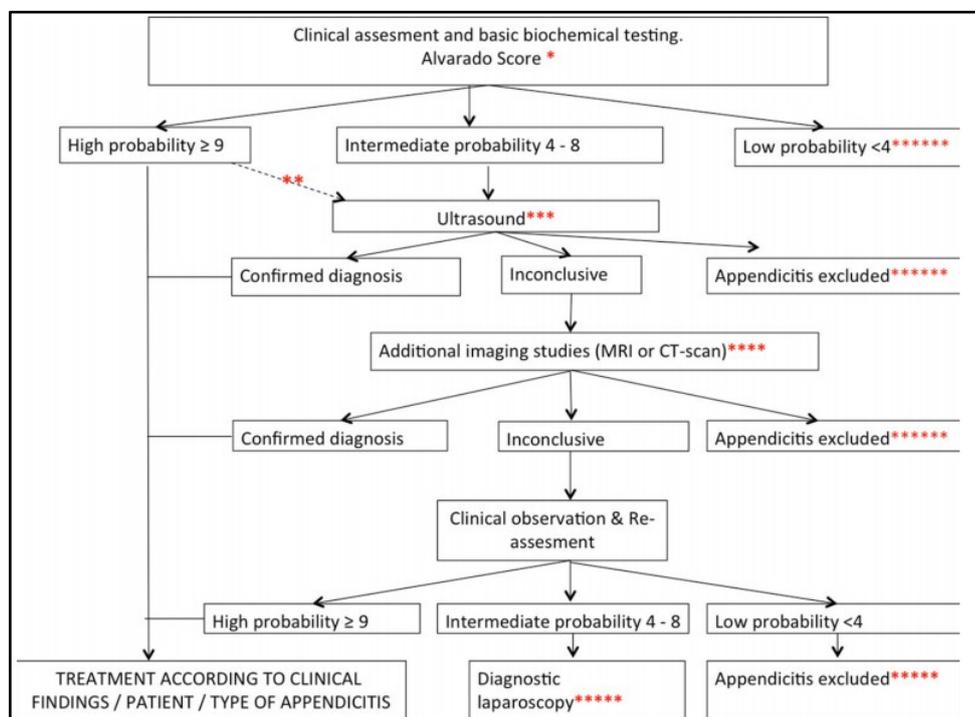
manajemen ekspektatif dalam kasus dengan manifestasi klinis tidak jelas dan pemeriksaan lebih lanjut diperlukan. Strategi terbaru dalam pengobatan *appendicitis* akut tanpa komplikasi adalah pengobatan dengan terapi antibiotik yang diberikan pada tahap awal peradangan (Va *et al.* 2017).

Detail tentang keluhan sakit perut pasien merupakan kunci untuk mendiagnosis *appendicitis*. Informasi tersebut diperlukan bagi penyedia layanan kesehatan untuk menilai rasa sakit dengan menyentuh atau memberikan tekanan pada area spesifik perut. Respons yang mungkin mengindikasikan *appendicitis* menurut Firtz *et al* (2010) antara lain:

1. Tanda *Rovsing*. Pemeriksa menguji tanda *Rovsing* dengan menggunakan tekanan tangan ke sisi kiri bawah perut. Rasa sakit terasa di kanan bawah sisi perut pada saat dilepaskan tekanan di sisi kiri menunjukkan tanda *Rovsing* (Spirt 2010).
2. Tanda *Psoas*. Muskulus *psoas* kanan bertemu pelvis dekat *appendix*. Regangan muskulus ini akan menyebabkan perut rasa nyeri jika *appendicitis* meradang. Pemeriksa dapat memeriksa tanda *psoas* dengan fleksi lutut kanan saat pasien mencoba mengangkat paha kanan sambil berbaring (Spirt 2010).
3. Tanda *Obturator*. Akumulator kanan otot juga berjalan di dekat *appendix*. Pemeriksa menguji tanda *obturator* dengan meminta pasien untuk berbaring dengan kaki kanan ditekuk lutut. Memindahkan lutut yang

tertekuk ke kiri akan meregangkan muskulus obturator dan menyebabkan nyeri perut jika *appendicitis* meradang (Spirt 2010):

4. *Guarding*. Terjadi gangguan saat seseorang secara tidak sadar menegangkan otot perut selama pemeriksaan. *Voluntary guarding* terjadi saat palpasi. *Involuntary guarding* timbul sebelum dilakukan palpasi dan merupakan tanda *appendix* yang meradang (Spirt 2010):



Gambar 5. Algoritma Penegakan Diagnosis *Appendicitis* Menurut Edell *et al*
Tanda (*) dalam algoritma diatas menunjukkan nilai *cut-off* didasarkan

pada penelitian oleh Ebell *et al*. Untuk tanda (**), klinisi dapat mempertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan *imaging* tambahan pada pasien dengan probabilitas tinggi berdasarkan skor Alvarado untuk mengurangi tingkat appendektomi negatif. Kemudian tanda (***) menjelaskan bahwa penggunaan *USG* harus dilakukan sebagai studi

imaging diagnostik tingkat pertama, meskipun pada kelompok pasien tertentu (seperti obesitas) *CT scan* bisa dipertimbangkan. Tanda (****) dalam hal hasil yang tidak meyakinkan dari *USG*, direkomendasikan agar dilakukan pemeriksaan *imaging* tambahan. *CT scan* atau *MRI* lebih disukai meskipun tidak direkomendasikan untuk dilakukan pada anak-anak dan pasien hamil. Oleh karena itu wajib untuk memastikan bahwa pasien tidak dalam kondisi hamil sebelum dilakukan *CT scan* khususnya pada wanita usia reproduksi yang dicurigai menderita *appendicitis*. Tanda (*****) menjelaskan bahwa jika semua pemeriksaan *imaging* tidak dapat disimpulkan, pasien harus dinilai kembali. Harus dilakukan laparoskopi diagnostik yang diperuntukkan bagi pasien dengan indeks kecurigaan tinggi terus menerus setelah penilaian ulang. Sedangkan tanda (*****) berarti probabilitas rendah berdasarkan skor alvarado, sehingga diagnosis *appendicitis* dapat dieksklusikan (dengan opsi penilaian ulang pada hari berikutnya) atau dirawat jika diamati secara klinis mengalami gejala khas pada penyakit ini (Gorter *et al.* 2016).

Parameter	Skor
Nyeri perut berpindah ke fossa iliaka kanan	1
Mual muntah	1
Demam	1
Nyeri tekan pada fossa iliaka kanan	2
Nyeri lepas pada fossa iliaka kanan	1
Anoreksia	1
<i>Shift to the left</i> neutrofil	1
Leukositosis	2

Tabel 3. Skor Alvarado (Gorter *et al.*, 2016)

Interpretasi : (Gorter *et al.*, 2016)

1. 1-4 : bukan appendicitis
2. 5-6 : Kemungkinan appendicitis (*compatible*)
3. 7-8 : Kemungkinan besar appendicitis (*probable*)
4. 9-10 : Pasti appendicitis (*very probable*)

Pasien sebaiknya dilakukan tindakan apendektomi jika skor ≥ 7 . Jika skor 5-6 disarankan untuk observasi dan dilakukan evaluasi ulang tiap empat atau enam jam. Kemungkinan penyakit lain harus dipikirkan jika skor < 5 (Gorter *et al.* 2016).

Parameter	Skor	
	Ada	Tidak ada
Mual	+4	-12
Muntah	+2	-6
Demam	+7	-7
Nyeri batuk	+4	-15
Nyeri ketok	+10	-9
Defans lokal	+16	-11
Leukosit 10.000/> 10.000/ul	+6	-7
Wanita -6 Pria +13		

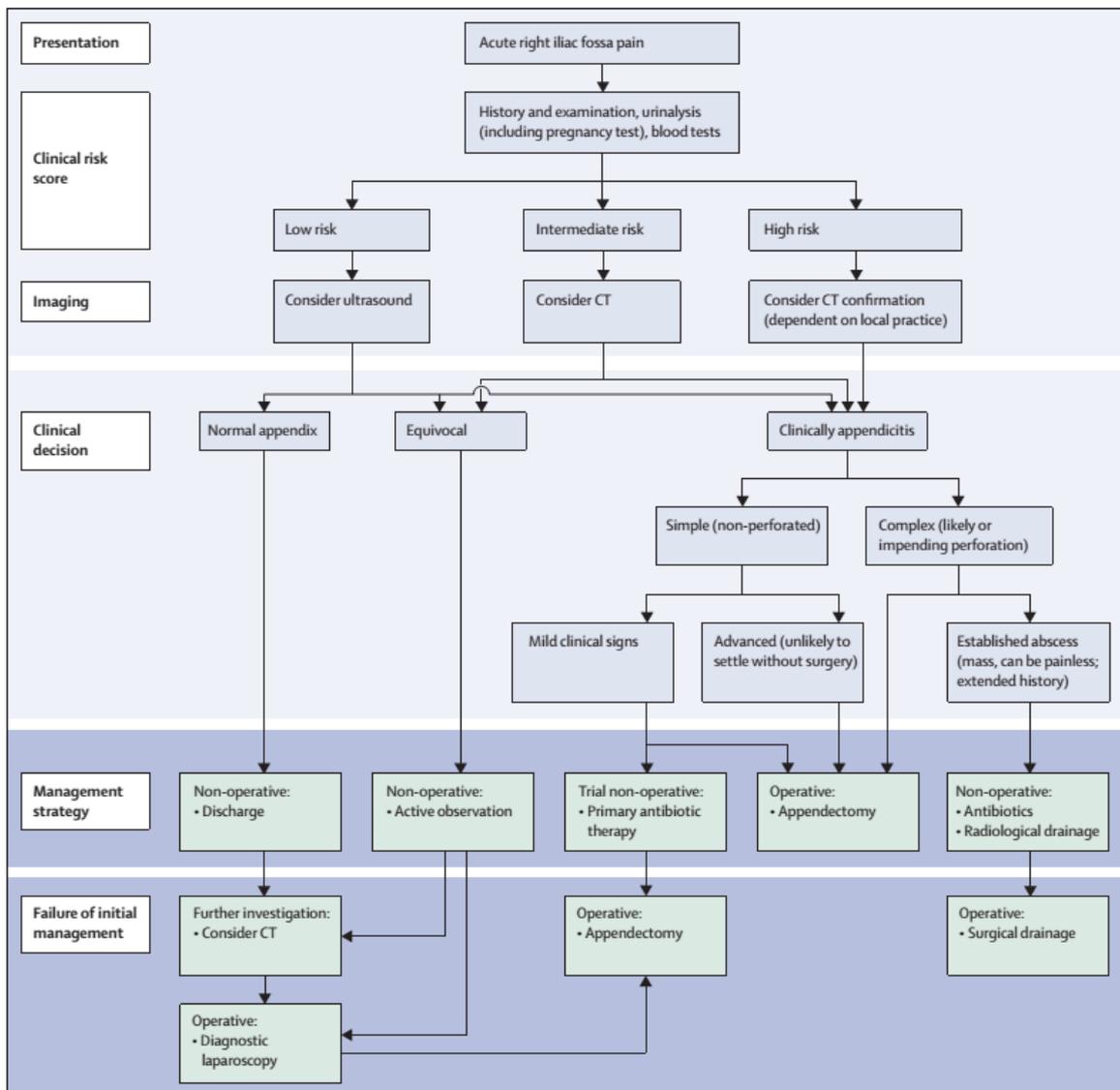
Tabel 4. Skor Labeda (Labeda, *et al.*, 1999)

Interpretasi dari skor Labeda adalah sebagai berikut (Labeda *et al.* 1999):

1. < -57 : bukan appendicitis
2. -57 sd -10 : Kemungkinan appendicitis (observasi)
3. > -10 : Pasti appendicitis (operasi)

2.2.6 Penatalaksanaan

Pemilihan modalitas penatalaksanaan pada pasien *appendicitis* sangat perlu memperhatikan keluhan klinis pasien. Terdapat dua metode manajemen sebagaimana penyakit pada umumnya yaitu operatif dan *non-operatif* yang dijelaskan sebagai berikut (Bhangu *et al.* 2015) :



Gambar 6. Algoritma Pemilihan Manajemen pada Kasus *Appendicitis* (Bhangu *et al.* 2015).

Pengobatan antibiotik merupakan manajemen primer untuk

appendicitis. Penggunaan antibiotik telah diusulkan sebagai pengobatan tunggal untuk *appendicitis* akut *non*-komplikata, tetapi tidak untuk kasus komplikata. Sebuah meta-analisis dari uji coba acak terkontrol tentang antibiotik pada kasus *appendicitis* melaporkan bahwa meskipun pengobatan antibiotik saja dapat berhasil, terdapat kegagalan selama satu tahun pertama yaitu sekitar 25-30% dengan risiko akan terjadinya rekurensi yang membutuhkan pembedahan. Sebuah studi pilot uji coba terkontrol secara acak menunjukkan bahwa strategi ini mungkin juga efektif pada anak-anak, meskipun untuk orang dewasa, 38% pasien tetap membutuhkan appendektomi (Bhangu *et al.* 2015).

Pilihan regimen antibiotik harus pula didasarkan pada sensitivitas kuman dan pola resistensi yang ada. Antibiotik dengan cakupan aerobik dan anaerobik biasanya diberikan dengan memperhitungkan pola resistensi lokal dan potensinya untuk penyebab heterogen. Antibiotik oral kemudian direkomendasikan untuk diberikan selama 7-10 hari sebagai bagian dari regimen ini, hal tersebut menunjukkan potensi pemulihan yang lebih lambat pada beberapa pasien, walaupun secara tidak langsung dapat menghindari operasi (Bhangu *et al.* 2015).

Ditemukannya gambaran *appendicitis* dari pencitraan radiologis dikaitkan dengan peningkatan risiko kegagalan antibiotik, sedangkan tiga indikator yaitu kadar protein *C-reaktif* di bawah 60 g/L, jumlah leukosit lebih rendah dari 12×10^9 , dan usia lebih muda dari 60 tahun telah dilaporkan dapat memprediksi keberhasilan pemberian antibiotik (Bhangu *et al.* 2015).

2.2.7 Komplikasi dan Prognosis

Appendix yang pecah menyebarkan infeksi di seluruh perut yang berpotensi menyebabkan kondisi berbahaya yang disebut peritonitis. Seorang dengan peritonitis bisa mengalami mual, muntah, demam, dan nyeri perut yang hebat. Keadaan ini membutuhkan pembedahan laparotomi segera untuk membersihkan *cavum* abdomen dan mengangkat *appendix*. Tanpa pengobatan cepat, peritonitis dapat menyebabkan kematian. Terkadang abses terbentuk di sekitar area *appendix* disebut abses *appendix*. Dokter bedah dapat mengeluarkan nanah dari abses selama operasi atau lebih umum, sebelum operasi dilakukan. Untuk mengalirkan abses, drainase dilakukan di lokasi abses melalui dinding perut. Selang drainase dibiarkan pada tempatnya sekitar dua minggu sementara antibiotik diberikan secara simultan untuk mengobati infeksi. Selama enam hingga delapan minggu kemudian, ketika infeksi dan peradangan sudah berada di bawah kontrol, ahli bedah dapat melakukan operasi untuk menghilangkan sisa-sisa *appendix* yang perforasi.

2.3 Bilirubin

2.3.1 Definisi

Secara teoritis bilirubin didefinisikan sebagai suatu pigmen berwarna kuning yang merupakan produk utama dari hasil perombakan heme dan globin yang dipecah dari senyawa hemoglobin yang terjadi akibat perombakan sel darah merah dengan usia >120 hari oleh sel retikuloendotelial (Wong *et al.* 2007).

2.3.2 Metabolisme (Sekresi dan Ekskresi)

Proses metabolisme pemecahan *heme* sangatlah kompleks. Setelah kurang lebih 120 hari, eritrosit diambil dan didegradasi oleh sistem retikuloendotelial sistim (RES) terutama di hati dan limpa. Sekitar 85% *heme* yang didegradasi berasal dari eritrosit dan 15% berasal dari jaringan ekstraeritroid. Bilirubin terbentuk akibat terbukanya cincin karbon dari *heme* yang berasal dari eritrosit maupun ekstraeritroid (Krugger 2011).

Tahap awal proses degradasi *heme* dikatalisis oleh enzim hemeoksigenase mikrosom di dalam sel retikuloendotelial. Dengan adanya *NADPH* dan O^2 , enzim ini akan menambahkan gugus hidroksil ke jembatan metenil diantara dua cincin pirol, bersamaan dengan oksidasi ion ferro (Fe^{+2}) menjadi ferri (Fe^{+3}). Oksidasi selanjutnya oleh enzim yang menyebabkan pemecahan cincin porfirin. Ion *ferric* dan karbon monoksida dilepaskan, sehingga menyebabkan pembentukan biliverdin yang berpigmen hijau. Biliverdin kemudian direduksi sehingga membentuk bilirubin yang berwarna merah jingga. Bilirubin dan turunannya bersama-sama disebut pigmen empedu. Bilirubin hanya sedikit larut dalam plasma, sehingga diangkut ke hati dan berikatan dengan protein albumin secara *non-kovalen* (Chen *et al.* 2018).

Bilirubin terurai dari albumin dan masuk ke dalam hepatosit, tempat bilirubin akan berikatan dengan protein intrasel, terutama protein liganin. Di dalam hepatosit, kelarutan bilirubin meningkat karena penambahan dua molekul asam glukoronat. Reaksi ini dikatalisis oleh bilirubin

glukoniltransferase dengan menggunakan asam glukoronat *UDP* sebagai donor glukoronat. Bilirubin diglukoronid ditransport secara aktif dengan melawan gradien konsentrasi ke dalam kanalikuli biliaris dan kemudian ke dalam empedu. Proses ini memerlukan energi, merupakan tahapan yang membatasi laju dan rentan mengalami gangguan pada penyakit hepar. Bilirubin yang tidak terkonjugasi normalnya diekskresikan (Chen *et al.* 2018; Sticova *et al.* 2013).

Bilirubin diglukoronid dihidrolisis dan direduksi oleh bakteri di usus untuk menghasilkan urobilinogen, senyawa yang tidak bernyawa. Sebagian besar urobilinogen dioksidasi oleh bakteri usus menjadi sterkobilin, memberi warna coklat pada feses. Namun beberapa urobilinogen direabsorpsi oleh usus dan masuk ke dalam sirkulasi portal. Sebagian urobilinogen ini berperan dalam siklus urobilinogen intrahepatik yang akan di-*uptake* oleh hepar kemudian diekskresikan kembali ke dalam empedu. Sisa urobilinogen diangkut oleh darah ke dalam ginjal, tempat urobilinogen diubah menjadi urobilin yang berwarna kuning dan diekskresikan sehingga memberikan warna yang khas pada urin (Chen *et al.* 2018).

2.3.3 Hiperbilirubinemia

Hiperbilirubinemia atau biasa juga disebut sebagai ikterus (*jaundice*) berasal dari kata Perancis '*jaune*' yang berarti kuning. Ikterus adalah perubahan warna kulit, sklera mata atau jaringan lainnya (membran mukosa) yang menjadi kuning karena pewarnaan oleh bilirubin yang

meningkat kadarnya dalam sirkulasi darah. Hiperbilirubinemia merupakan peningkatan kadar bilirubin darah diatas satu mg/dl. Perhatian utama pada hiperbilirubinemia adalah potensinya dalam menimbulkan kerusakan sel-sel tubuh seperti jaringan saraf ataupun bagian mukosa tubuh lainnya. Bilirubin dapat menghambat enzim-enzim mitokondria serta mengganggu sintesis *Deoxyribonucleat Acid (DNA)* sehingga sangat berpotensi dalam menghambat sinyal neuroeksitatori dan konduksi saraf. Ketika kadar bilirubin telah mencapai lebih dari dua mg/dl, maka bilirubin akan secara general berdifusi ke dalam jaringan sehingga memberikan manifestasi klinis yang disebut ikterus. Secara umum kadar *bilirubin* yang tidak terlalu tinggi biasanya tidak memerlukan pengobatan (Krugger 2011).

Untuk pendekatan terhadap pasien ikterus perlu ditinjau kembali patofisiologi terjadinya peningkatan bilirubin indirek atau direk. Pada banyak pasien ikterus dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang teliti ditambah dengan pemeriksaan laboratorium yang sederhana, diagnosis dapat ditegakkan. Namun tidak jarang diagnosis pasti masih sukar ditetapkan, sehingga perlu dipikirkan berbagai pemeriksaan lanjutan. Diagnosis ikterus bedah atau obstruksi bilier umumnya dapat ditegakkan dengan anamnesis lengkap, pemeriksaan fisik yang teliti serta tes laboratorium. Walaupun demikian, sarana penunjang imaging yang *non-invasif* seperti ultrasonografi; *CT Scan* abdomen dan pemeriksaan yang *invasif* seperti *Percutaneous Transhepatic Cholangiography (PTC)*, *Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreatography (ERCP)* sering

diperlukan untuk menentukan letak, kausa dan luas dari lesi obstruksinya. Dengan kemajuan yang pesat di bidang endoskopi gastrointestinal maka *ERCP* dan *PTC* telah berkembang dari satu modalitas dengan tujuan diagnosis menjadi tujuan terapi pada ikterus bedah (Krugger 2011).

Pembagian terdahulu mengenai tahapan metabolisme bilirubin yang berlangsung dalam tiga fase, yaitu prehepatik, intrahepatik, post hepatik, masih relevan. Pembagian yang baru menambahkan dua fase lagi sehingga pembagian metabolisme bilirubin menjadi lima fase, yaitu fase pembentukan bilirubin, transpor plasma, liver *uptake*, konjugasi, dan ekskresi bilier. Ikterus disebabkan oleh gangguan pada salah satu dari lima fase metabolisme bilirubin tersebut (Chen *et al.* 2018).

1. Fase Prahepatik

Ikterus prehepatik atau hemolitik disebabkan oleh hal-hal yang dapat meningkatkan hemolisis (rusaknya sel darah merah):

a. Pembentukan Bilirubin

Sekitar 250 sampai 350 mg bilirubin atau sekitar empat mg per kg berat badan terbentuk setiap harinya; 70-80% berasal dari pemecahan sel darah merah yang matang, sedangkan sisanya 20-30% berasal dari protein *heme* lainnya yang berada terutama dalam sumsum tulang dan hati. Peningkatan hemolisis sel darah merah merupakan penyebab utama peningkatan pembentukan bilirubin.

b. Transport Plasma

Bilirubin tidak larut dalam air, karenanya bilirubin tak terkojugasi ini

transportnya dalam plasma terikat dengan albumin dan tidak dapat melalui membran glomerulus, karenanya tidak muncul dalam air seni.

2. Fase Intrahepatik

Ikterus intrahepatik disebabkan oleh peradangan atau adanya kelainan pada hati yang mengganggu proses pembuangan bilirubin .

a. *Liver Uptake*

Pengambilan bilirubin melalui transport yang aktif dan berjalan cepat, namun tidak termasuk pengambilan albumin.

b. Konjugasi

Bilirubin bebas yang terkonsentrasi dalam sel hati mengalami konjugasi dengan asam glukuronik membentuk bilirubin diglukuronida/bilirubin konjugasi / bilirubin direk. Bilirubin tidak terkonjugasi merupakan bilirubin yang tidak larut dalam air kecuali bila jenis bilirubin terikat sebagai kompleks dengan molekul amfipatik seperti albumin. Karena albumin tidak terdapat dalam empedu, bilirubin harus dikonversikan menjadi derivat yang larut dalam air sebelum diekskresikan oleh sistem bilier. Proses ini terutama terjadi lewat konjugasi bilirubin pada asam glukuronat hingga terbentuk bilirubin glukuronid / bilirubin terkonjugasi / bilirubin direk.

3. Fase Post Hepatik

Ikterus *post* hepatic disebabkan oleh penyumbatan saluran empedu di luar hati oleh batu empedu atau tumor ekskresi bilirubin. Bilirubin konjugasi dikeluarkan ke dalam kanalikulus bersama bahan lainnya. Di dalam usus,

flora bakteri mereduksi bilirubin menjadi sterkobilinogen dan mengeluarkannya sebagian besar ke dalam tinja yang memberi warna coklat. Sebagian diserap, dikeluarkan kembali ke dalam empedu, dan dalam jumlah kecil mencapai air seni sebagai urobilinogen. Ginjal dapat mengeluarkan bilirubin konjugasi tetapi tidak bilirubin tak terkonjugasi. Hal ini menerangkan warna urine yang gelap khas pada gangguan hepatoseluler atau kolestasis intrahepatik.

Gangguan metabolisme bilirubin dapat terjadi lewat salah satu dari keempat mekanisme ini produksi berlebihan, penurunan *uptake* hepatic, penurunan konjugasi hepatic, penurunan eksresi bilirubin ke dalam empedu (akibat disfungsi intrahepatik atau obstruksi mekanik ekstrahepatik).

2.3.4 Hiperbilirubinemia tak terkonjugasi/indirek

1. Produksi Berlebih

Peningkatan jumlah hemoglobin yang dilepas dari eritrosit yang sudah tua atau yang mengalami hemolisis akan meningkatkan produksi bilirubin. Penghancuran eritrosit yang menimbulkan hiperbilirubinemia paling sering akibat hemolisis intravaskular (kelainan autoimun, mikroangiopati atau hemoglobinopati) atau akibat resorpsi hematoma yang besar. Ikterus yang timbul sering disebut ikterus hemolitik. Konjugasi dan transfer bilirubin berlangsung normal, tetapi jumlah bilirubin tak terkonjugasi/indirek melampaui kemampuan sel hati. Akibatnya bilirubin indirek meningkat dalam darah. Karena bilirubin indirek tidak larut dalam air maka tidak dapat diekskresikan

ke dalam urine dan tidak terjadi bilirubinuria. Tetapi pembentukkan urobilinogen meningkat mengakibatkan peningkatan ekskresi dalam urine dan feses (warna gelap). Beberapa penyebab ikterus hemolitik antara lain : abnormalitas hemoglobin (*sickle cell anemia*), kelainan eritrosit (sferositosis heriditer), antibodi serum (Rh. Inkompatibilitas transfusi), dan malaria tropika berat (Krugger 2011).

2. Penurunan Ambilan Hepatik

Pengambilan bilirubin tak terkonjugasi dilakukan dengan memisahkannya dari albumin dan berikatan dengan protein penerima. Beberapa obat-obatan seperti asam flavaspidat, novobiosin dapat mempengaruhi *uptake* ini (Krugger 2011).

Penurunan konjugasi hepatic, terjadi gangguan konjugasi bilirubin sehingga terjadi peningkatan bilirubin tak terkonjugasi. Hal ini disebabkan karena defisiensi enzim glukoronil transferase. Terjadi pada: Sindroma *Gilberth*, Sindroma *Crigler Najjar I*, Sindroma *Crigler Najjar II* (Sticova *et al.* 2013).

2.3.5 Hiperbilirubinemia Konjugasi/Direk

Hiperbilirubinemia konjugasi / direk dapat terjadi akibat penurunan eksresi bilirubin ke dalam empedu. Gangguan ekskresi bilirubin dapat disebabkan oleh kelainan intrahepatik dan ekstrahepatik, tergantung ekskresi bilirubin terkonjugasi oleh hepatosit akan menimbulkan masuknya kembali bilirubin ke dalam sirkulasi sistemik sehingga timbul hiperbilirubinemia. Kelainan hepatoseluler dapat berkaitan dengan

hepatitis, sirosis hepatis, alkohol, leptospirosis, kolestatisobat (CPZ), zat yg.meracuni hati fosfor, kloroform, obat anestesi dan tumor hati multipel. Ikterus pada trimester terakhir kehamilan hepatitis virus, sindroma *Dubin Johnson* dan Rotor, ikterus pasca bedah (Krugger 2011).

Obstruksi saluran bilier ekstrahepatik akan menimbulkan hiperbilirubinemia terkonjugasi yang disertai bilirubinuria. Obstruksi saluran bilier ekstrahepatik dapat total maupun parsial. Obstruksi total dapat disertai tinja yang akolik. Penyebab tersering obstruksi bilier ekstrahepatik adalah : Obstruksi saluran empedu di dalam hepar, sirosis hepatis, abses hati, hepatokolangitis, tumor maligna primer dan sekunder. Obstruksi didalam lumen saluran empedu: batu empedu, askariasis. Kelainan di dinding saluran empedu seperti atresia kongenital, striktur traumatik, tumor saluran empedu. Tekanan dari luar saluran empedu : Tumor *caput* pancreas, tumor Ampula Vateri, pankreatitis, metastasis tumor di lig. *Hepatoduodenale* (Krugger 2011).

2.3.6 Pemeriksaan

Pemeriksaan kadar bilirubin saat ini dapat dilakukan dengan pemeriksaan laboratorium, *USG* dan radioisotop *scan*. Namun dengan memperhatikan keterbatasan ruang dan menilai efektivitas penggunaan alat, pemeriksaan serologi masih menjadi pilihan utama di banyak center yang ada (Krugger 2011).

2.4 Bilirubin sebagai Marker *Appendicitis*

Hiperbilirubinemia adalah hasil dari ketidakseimbangan antara

produksi dan ekskresi bilirubin oleh hati. Peningkatan kadar serum bilirubin dan penyakit kuning biasanya diamati pada pasien yang menderita kondisi septik (Makram *et al.* 2016).

Appendicitis telah terbukti memiliki hubungan yang kuat dengan hiperbilirubinemia. Telah dihipotesiskan bahwa invasi bakteri pada *appendix* menyebabkan transmigrasi bakteri dan juga melepaskan *TNF-alpha*, *IL6*, dan sitokin. Faktor inflamasi tersebut mencapai hati melalui vena mesenterika superior dan dapat menimbulkan inflamasi, abses atau disfungsi hati baik secara langsung atau tidak langsung dengan mengubah aliran darah hati, kemudian aliran fisiologis normal dari empedu yang menyebabkan hiperbilirubinemia. Oleh karena itu penting untuk mengevaluasi kadar bilirubin serum total untuk mendiagnosis kasus *appendicitis* yang diduga secara klinis (Ghimire *et al.* 2012). *TNF-alpha* dan *IL-6* sendiri juga sudah dapat muncul setelah proses inflamasi dimulai dalam 24 jam pertama, bahkan *IL-6* bisa mencapai puncaknya di 4-6 jam pertama dan bertahan kadarnya sampai 10 hari (Lowry dan Jan 2010, Fearon 2018).

Disfungsi hati akibat infeksi bakteri atau sepsis tanpa invasi langsung ke hati, juga telah dijelaskan. Etiologi yang memungkinkan adalah adanya sepsis karena infeksi bakteri gram negatif, syok dan iskemik hepar, trauma berat atau kegagalan sawar usus. Bakteri Gram negatif, khususnya *Escherichia coli* telah terbukti menghasilkan endotoksin yang memengaruhi aliran empedu pada hati hewan model tikus (Ghimire *et al.* 2012).

Pada *appendicitis*, integritas dinding appendix yang terganggu menyebabkan translokasi bakteri dan endotoksin dari lumen appendix masuk ke dalam sistem portal. Sitokin inflamasi kemudian dapat menuju hati, dan menginduksi kolestasis intrahepatik. Sebuah penelitian juga menunjukkan bahwa endotoksin *E. coli* menyebabkan kolestasis tergantung dosis, yang akan menjelaskan hubungan tentang peningkatan kadar bilirubin dengan derajat keparahan *appendicitis* progresif. Terdapat kemungkinan bahwa bilirubin dapat meningkat pada sumber lain dari sepsis terkait infeksi bakteri gram negatif (Ghimire *et al.* 2012).

Hepar menerima darah dari organ abdomen terutama melalui sistem vena porta. Portal darah berisi nutrisi dan bahan lain yang diserap dari saluran pencernaan termasuk bakteri dan toksinnya. Dalam persentase minimal, bahkan pada orang sehat yang baik, akan ada bakteri dalam portal darah. Biasanya diperbaiki dengan detoksifikasi dan aksi imunitas dari sistem *reticular* hepar yang merupakan pertahanan lini pertama dalam detoksifikasi zat, bakteri dan produk-produknya. Tetapi ketika jumlah bakteri banyak maka dapat mengurangi fungsi sel Kupffer, sehingga dapat menyebabkan kekacauan atau kerusakan pada sel-sel hati (Chaundhary *et al.* 2013; Ghimire *et al.* 2012).

Respons inflamasi menyebabkan appendix menjadi lebih edema dan iskemik. Selanjutnya transmigrasi bakteri melalui dinding iskemik terjadi. Pada sepsis awal dengan bakteri sirkulasi hiperdinamik, toksin atau sitokin terlibat, sedangkan pada akhir sepsis, iskemia akibat penurunan aliran

darah hati ke hati merupakan mekanisme cedera hepar. Dalam kedua situasi di atas, cedera hepar menyebabkan disfungsi hepatosit dan tubulus yang mengarah ke tipe campuran hiperbilirubinemia (kolestasis hepatoseluler dan intra hepatic). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan bilirubin serum saja atau dalam kombinasi dengan enzim parenkim hati tergantung pada lokasi dan tingkat keparahan cedera (Ghimire *et al.* 2012).

Hiperbilirubinemia dengan titik batas antara 0,9 dan 1,3 mg% untuk *appendicitis* akut dan > 1,3 mg% untuk perforasi *appendix* dianggap sangat sensitif dan prediktif untuk membedakan antara dua entitas ini. Hasil penelitian Ramu (2017) menemukan bahwa kadar bilirubin 1,63 mg% dalam kasus perforasi *appendix* dan kadar 0,97 mg% pada kasus *appendicitis* akut memiliki sensitifitas yang cukup baik dalam memprediksi terjadinya kedua penyakit tersebut (Ramu *et al.* 2017). Meski demikian hasil ini sedikit berbeda dari studi retrospektif yang dilakukan oleh Sand *et al.* (2009) dengan nilai rata-rata semua pasien pada 0,9 mg / dl. Namun pasien yang mengalami perforasi *appendix* memiliki tingkat bilirubin rata-rata 1,5 mg / dl, dimana secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan *appendicitis* non perforasi ($p < 0,05$) (Sand *et al.* 2009).

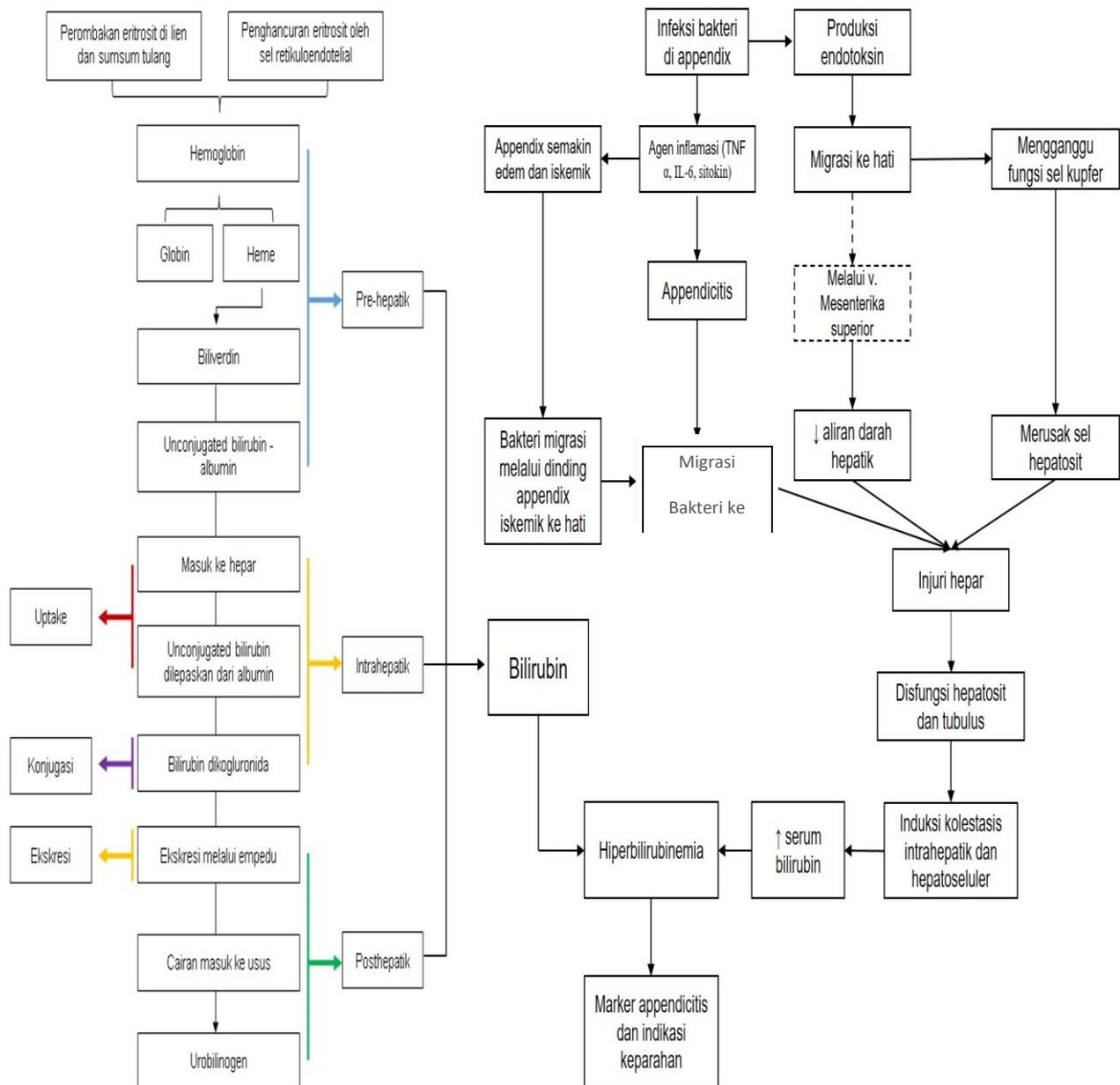
Spesifisitas hiperbilirubinemia untuk perforasi *appendix* adalah 0,86 dibandingkan dengan 0,55 untuk jumlah sel darah putih dan 0,35 untuk protein *C-reaktif*. Sensitivitas adalah 0,7 dibandingkan dengan 0,81 untuk jumlah darah putih dan 0,96 untuk protein *C-reaktif* (Sand *et al.* 2008). Menggabungkan hasil perhitungan *CRP* dan hasil pemeriksaan bilirubin

mungkin akan meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas, tetapi ini dikurangi dengan memasukkan kadar leukosit dan neutrofil lebih lanjut. Analisis regresi logistik mengidentifikasi *CRP* sebagai penanda perforasi yang paling sensitif (rasio odds (*OR*) = 1,064 (1,043-1,085)) ($p < 0,001$), dengan bilirubin (*OR* = 1,005 (1,001-1,008)) juga signifikan ($p < 0,001$) untuk peningkatan unit pemeriksaan sehingga disimpulkan bahwa Bilirubin dan *CRP* merupakan penanda perforasi yang dapat digunakan pada appenicitis, tetapi belum cukup akurat untuk menjadi alat diagnostik (McGowan *et al.* 2013).

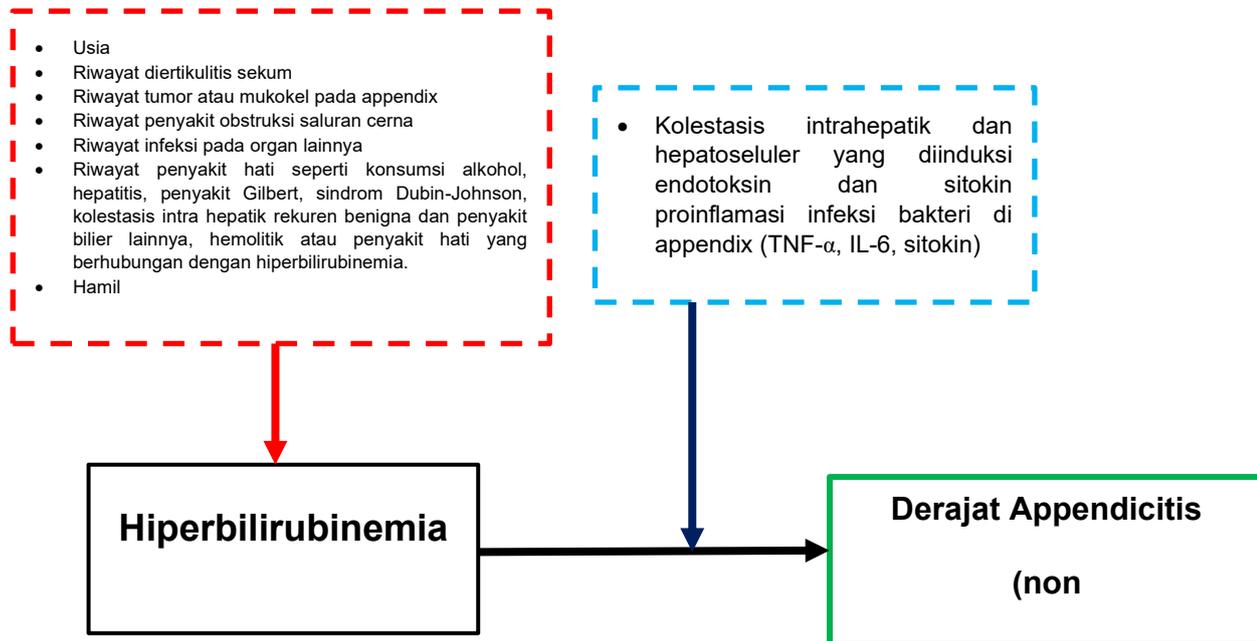
BAB 3

KERANGKA PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



Keterangan :

Kotak hitam : variable independen penelitian

Kotak hijau : variabel dependen penelitian

Kotak merah : variable perancu yang dikontrol

Kotak biru : varibel antara

3.3 Hipotesis Penelitian

- H_a = terdapat pengaruh yang signifikan antara peningkatan kadar bilirubin darah terhadap derajat keparahan *appendicitis* akut pada pasien di Kota Makassar.