

HUBUNGAN KADAR UREUM TERHADAP KEJADIAN MORTALITAS PASIEN SIROSIS DI RSUD dr. DORIS SYLVANUS PALANGKA RAYA

THE CORRELATION OF SERUM UREUM LEVEL AND MORTALITY IN CIRRHOSIS PATIENTS AT dr. DORIS SYLVANUS HOSPITAL PALANGKA RAYA

Fransiska Caesaria Silvi Rejeki¹, Francisca Diana Alexandra¹, Didin Retno Endah Palupi²,
Septi Handayani³, Oktaviani Naulita Turnip¹

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Palangka Raya, Palangka Raya, Kalimantan Tengah, Indonesia. *email: fransiskacaesaria.s.r@gmail.com

²RSUD dr. Doris Sylvanus, Palangka Raya, Kalimantan Tengah, Indonesia

³Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Palangka Raya, Palangka Raya, Kalimantan Tengah, Indonesia

(Naskah diterima: 28 Desember 2023. Disetujui: 30 September 2024)

Abstrak. Angka kejadian dan kematian sirosis hepatitis semakin meningkat secara global termasuk di Indonesia. Skor *Child-Turcotte-Pugh* sebagai sistem skoring yang umum digunakan, ternyata sulit dilaksanakan di seluruh fasilitas kesehatan di Indonesia. Dilakukan inovasi penilaian skrining prognostik pasien sirosis hepatitis yang lebih mudah dilakukan, sederhana, akurat seperti kadar ureum terhadap mortalitas pasien. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kadar ureum dengan mortalitas pasien sirosis hepatitis. Jenis penelitian observasional analitik dengan desain cross-sectional. Data diambil dari rekam medik pasien sirosis yang dirawat di RSUD dr. Doris Sylvanus Palangka Raya periode 2020-2022. Analisis statistik menggunakan uji *Chi-Square*. Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara kadar ureum terhadap kejadian mortalitas pada pasien sirosis hepatitis, dan pasien dengan kadar ureum tinggi memiliki kemungkinan 4,54 kali untuk lebih mungkin mengalami kejadian mortalitas dibandingkan pasien dengan kadar ureum normal. Berdasarkan uji statistik didapatkan nilai $p = 0,004$ ($p < 0,05$) dan $OR = 4,54$.

Kata Kunci: Ureum serum, Mortalitas, Sirosis hepatitis

Abstract. The mortality rate of liver cirrhosis is increasing globally, including in Indonesia. *Child-Turcotte-Pugh* score as a widely used scoring system is difficult to performed in all health facilities in Indonesia. Innovative prognostic screening assessment that is more accessible, and accurate, such as ureum levels, is needed. This research aims to analyze the correlation between ureum levels and mortality of cirrhosis patients. It applied analytic observational study with a cross-sectional design. Data were taken from the patient's medical records who were hospitalized at RSUD dr. Doris Sylvanus Palangka Raya for the period 2020-2022. Statistical analysis using the *Chi-Square* test. The p -value = 0.004 ($p < 0.05$) and $OR = 4.54$ were obtained, it showed that there was a significant correlation between ureum levels and mortality events in patients with cirrhosis, and patients with high ureum levels were 4.54 times more likely to develop mortality than patients with normal ureum levels.

Keywords: Serum urea, Mortality, Hepatic cirrhosis

PENDAHULUAN

Sirosis hepatitis merupakan suatu kondisi kronis yang menggambarkan stadium akhir dari perjalanan penyakit hepar yang berlangsung secara progresif ditandai dengan karakteristik berupa terbentuknya fibrosis dan nodulus pada hepar oleh proses radang kronis yang akan membuat hepatosit mengalami kerusakan dan pada akhirnya menjadi disfungsi.^{1,2} Penyakit kronik ini mengalami peningkatan urutan penyumbang kematian tersering orang dewasa di dunia yang sebelumnya merupakan urutan ke-14 menjadi urutan ke-11 pada tahun 2016.³ Lebih dari 25% pasien dengan sirosis hepatitis dekompensata memiliki *Acute-On-Chronic Liver Failure* (ACLF) dan lebih dari 66% di antaranya mengembangkan *Accute Kidney Injury* (AKI).⁴ Komplikasi HRS dan kejadian AKI merupakan komplikasi penyakit hepar stadium akhir yang perlu ditakuti dan merupakan pertanda prognosis yang buruk.⁵ Angka mortalitas kejadian



HRS pun sangat tinggi, yakni lebih dari 95% dengan median survival rerata pasien hidup hanya berkisar selama 2 minggu hingga 2 bulan.⁶

Selama tiga dekade ini, Skor *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) merupakan sistem skoring yang digunakan oleh klinisi untuk menilai prognosis dari sirosis hepatis dengan mempertimbangkan beberapa faktor seperti kadar serum albumin, serum bilirubin, *Prothrombin Time* (PT) dan derajat asites serta ensefalopati. Semakin besar skor yang dimiliki pasien, semakin mencerminkan pula prognosis buruk pasien.^{7,8} Namun, sayangnya Skor CTP juga masih memiliki kelemahan, yakni bersifat subjektif dalam menilai derajat asites dan ensefalopati yang dapat menyebabkan penilaian tidak konsisten antar pasien⁹ serta komponen lain dalam Skor CTP seperti *Prothrombin Time* (PT) yang bersifat lebih kompleks dalam menguji faktor pembekuan darah, pada kenyataannya sulit untuk dilakukan di seluruh seting fasilitas kesehatan di wilayah Indonesia.

Sejak dekade yang lalu, kadar ureum dan *Serum Creatinine* (SCr) umum dimanfaatkan dalam menilai indeks fungsi ginjal. Namun menurut penelitian yang dilakukan oleh C.R Kharatua, *et al* pada tahun 2021, kadar ureum serum didapati memiliki potensi yang lebih baik sebagai prediktor mortalitas pada pasien dengan *Acute-on-Chronic Liver Failure* (ACLF) dan *Accute Kidney Injury* (AKI) jika dibandingkan dengan SCr karena dapat menjawab tantangan negatif rendah palsu SCr pada pasien sirosis hepatis.⁴ Selain itu, kadar ureum juga dapat menggambarkan keadaan fungsional dua organ sekaligus, yakni keadaan fungsional hepar yang buruk serta gangguan fungsi ginjal.⁷ Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan antara kadar ureum serum dengan kejadian mortalitas pasien sebagai suatu inovasi penilaian prognostik dan kematian pada pasien sirosis hepatis yang mudah untuk dilakukan secara sederhana, cepat dan akurat sebagai bentuk skrining awal terhadap kejadian komplikasi dari sirosis hepatis yang akan menyebabkan disfungsi multi organ pada pasien sirosis hepatis dekompensata yang dapat dengan mudah dilaksanakan di seluruh fasilitas kesehatan Indonesia.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian *cross-sectional* untuk mengetahui hubungan antara kadar ureum terhadap kejadian mortalitas pasien sirosis hepatis rawat inap di RSUD dr. Doris Sylvanus Palangka Raya Periode Januari 2020 s/d Desember 2022. Lokasi penelitian ini dilaksanakan di RSUD dr. Doris Sylvanus Palangka Raya dengan durasi penelitian selama 10 bulan sejak bulan Januari – Oktober 2023. Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan menggunakan *total sampling*. Sampel penelitian ini adalah pasien rawat inap yang didiagnosa menderita sirosis hepatis, baik yang meninggal ataupun masih bertahan hidup di RSUD dr. Doris Sylvanus dan sesuai dengan kriteria inklusi maupun eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien sirosis hepatis dengan semua etiologi, dengan rekam medik yang memiliki data anamnesis, disertai pemeriksaan laboratorium kadar ureum admisi pertama rawat inap terakhir dan status mortalitas yang lengkap, sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang didiagnosa sirosis hepatis dengan penyakit ginjal kronis dan sedang menjalani hemodialisa yang sudah diketahui sebelumnya, telah melakukan transplantasi hepar dan/atau ginjal. Data rekam medis dikumpulkan berdasarkan status kematian (hidup/meninggal), kadar ureum tinggi (>53 mg/dL) atau rendah (21-53 mg/dL) dan dikelompokkan dalam bentuk tabel. Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan frekuensi dan persentase dari usia, jenis kelamin, etiologi, dan manifestasi klinis dari pasien. Analisis bivariat menggunakan uji *chi-square* dilakukan untuk menganalisis hubungan kadar ureum terhadap kejadian mortalitas pada pasien sirosis. Penelitian ini telah lulus etik dengan nomor 131/UN24.9/LL/2023 yang diterbitkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Distribusi frekuensi dan persentase karakteristik usia, jenis kelamin, etiologi, dan manifestasi klinis pasien. Berdasarkan tabel 1, didapatkan 78 sampel pasien sirosis yang memenuhi kriteria inklusi, dengan demografi penderita sirosis hepatis di RSUD dr. Doris Sylvanus terbanyak yaitu pada kelompok rentang usia 51-60 tahun (47,4%), penderita terbanyak berjenis kelamin laki-laki (87,2%), etiologi tersering penyebab sirosis hepatis ialah Hepatitis B (67,9%) dengan manifestasi klinis tersering berupa hematemesis dan/atau melena (52,6%).

Tabel 1. Karakteristik pasien

Variabel	Kategori	Jumlah (n=78)	Persentase
Usia (tahun)	20-30	4	5,1%
	31-40	6	7,7%
	41-50	16	20,5%
	51-60	37	47,4%

Variabel	Kategori	Jumlah (n=78)	Persentase
Jenis Kelamin	61-70	12	15,4%
	>71	3	3,8%
	Laki – laki	68	87,2%
Etiologi	Perempuan	10	12,8%
	Hepatitis B	53	67,9%
	Hepatitis C	1	1,3%
	Alkoholik steatohepatitis	5	6,4%
Manifestasi klinis	<i>Autoimmune liver disease</i>	1	1,3%
	Gangguan pencernaan (dispepsia)	34	43,6%
	Asites	37	47,4%
	Hematemesis dan melena	41	52,6%
	Ikterik	30	38,5%
	Penurunan kesadaran, gelisah, meracau	23	29,5%
	Keganasan hati (Hepatoma, HCC)	9	11,5%

Tabel 2. Hasil Analisis Uji *chi-square*

		Kejadian Mortalitas		Nilai <i>p</i>	OR	IK 95%	
		Meninggal	Hidup			Minimal	Maksimal
Kadar Ureum	Tinggi (>53 mg/dL)	20 (47,6%)	22 (52,4%)	0,004	4,54	1,56	13,19
	Normal (21-53 mg/dL)	6 (16,7%)	30 (83,3%)				
Total		26 (33,3%)	52 (66,7%)				

Analisis bivariat uji *chi-square* digunakan untuk menganalisis hubungan antara kadar ureum terhadap kejadian mortalitas pada pasien sirosis hepatitis yang menjalani rawat inap di RSUD dr. Doris Sylvanus Palangka Raya, dan dapat diketahui pada tabel berikut. Pada penelitian ini, didapatkan bahwa 47,6% pasien sirosis hepatitis dengan kadar ureum tinggi (>53 mg/dL) mengalami kejadian mortalitas, selain itu didapatkan pula bahwa sebanyak 83,3% pasien sirosis hepatitis dengan kadar ureum normal memiliki luaran bertahan hidup. Hasil uji analisis *chi-square* menunjukkan terdapat hubungan antara kadar ureum terhadap kejadian mortalitas dengan nilai $p = 0,004$ ($p < 0,05$) dan didapatkan *odds ratio* (OR) sebesar 4,54 kali.

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nie, Yuan et al pada 456 pasien di Tiongkok pada tahun 2020 dan mendapati bahwa kadar ureum serum secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang mengalami kejadian mortalitas dibandingkan dengan pasien yang bertahan hidup, selain itu kadar ureum serum merupakan faktor risiko independen untuk memprediksi mortalitas jangka panjang pasca 90 hari dan enam bulan dirawat di rumah sakit pada pasien sirosis hepatitis dekomensata, dengan nilai $p = 0,001$ dan $OR = 1,084$.¹⁰ Ureum sendiri merupakan produk limbah buangan utama dari metabolisme nitrogen yang dihasilkan dari katabolisme protein, bersifat larut air dan bersirkulasi dalam pembuluh darah serta dieliminasi dalam porsi terbesar melalui ginjal, sehingga ureum dapat mencerminkan keadaan dua organ yakni, hepar sebagai tempat mensintesisnya maupun ginjal sebagai tempat mengekskresikannya.^{2,11} Pada dasarnya, mekanisme yang mendasari bagaimana kadar serum ureum dapat memprediksi prognosis pasien dengan sirosis hepatitis dekomensata belum dapat diketahui secara pasti. Namun, dari penelitian-penelitian sebelumnya didapatkan indikasi bahwa kadar ureum yang tinggi dalam darah dapat menjadi penanda yang komprehensif pada keparahan sirosis hepatitis yang terjadi melalui mekanisme kegagalan multi organ dan sangat berdampak pada prognosis dan kelangsungan hidup pasien secara keseluruhan.¹⁰

Ureum serum dapat meningkat oleh beberapa sebab, yakni: keadaan Perdarahan Saluran Cerna Bagian Atas (hematemesis dan/atau melena) akibat pecahnya varises esofagus, kejadian karsinoma hepatoseluler (HCC), serta fungsi ginjal dan kejadian *hepatorenal syndrome* (HRS) yang memburuk oleh karena mekanisme dekomensata pada pasien sirosis hepatitis yang mengalami hipertensi portal.¹⁰ Ketika kejadian Perdarahan Saluran Cerna Bagian Atas (PSCBA) berupa hematemesis dan/atau melena terjadi, darah dihancurkan menjadi protein. Kemudian komponen pemecahan darah berupa senyawa protein-protein ini diangkut ke hepar melalui sistem vena porta, dan dimetabolisme menjadi *blood urea nitrogen* (BUN) dalam siklus urea. Hal ini berarti, bahwa jumlah pemecahan darah hemoglobin (Hb) yang lebih besar dalam saluran pencernaan merupakan sumber BUN yang lebih tinggi dalam darah. Hal ini didukung oleh fakta bahwa amonia terlepas dari hemoglobin (Hb) dalam saluran pencernaan.¹²

Selain itu, konsumsi energi yang tinggi pada keganasan hati berupa kejadian hepatoma dan/atau karsinoma hepatoseluler (HCC) yang merupakan tahap terminal dari progresifitas penyakit kronik sirosis hepatitis dapat meningkatkan metabolisme pemecahan protein, yang pada gilirannya meningkatkan kadar ureum serum dalam darah pula.⁹ Peningkatan kadar ureum serum juga merupakan penanda yang sensitif pada komplikasi kejadian kegagalan ginjal atau yang umum dikenal sebagai *Hepatorenal syndrome* (HRS). Sebab pada keadaan HRS, kegagalan hati yang menyebabkan komplikasi hipertensi portal dan pengaktifan jalur *renin-angiotensin-aldosteron System* (RAAS) akan menyebabkan hipoperfusi ginjal yang jika terjadi secara kronik, dapat menjadikan kegagalan ginjal dalam mengekskresi ureum secara normal sehingga menyebabkan tingginya kadar ureum serum pada darah.^{13,14} Selain itu, *blood urea nitrogen* (BUN) juga didapati merupakan biomarker serum yang secara independen terkait dengan tingkat keparahan Ensefalopati hepaticum, yang mana merupakan salah satu komplikasi dengan tingkat mortalitas tertinggi pada sirosis hepatitis.¹⁵ Manifestasi-manifestasi klinis tersebut dapat meningkatkan peningkatan ureum serum yang pada akhirnya berkontribusi pula pada kejadian mortalitas pada pasien sirosis hepatitis.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar ureum terhadap kejadian mortalitas pada pasien sirosis hepatitis di RSUD dr. Doris Sylvanus dengan nilai $p = 0,004$ ($p < 0,05$) dan *odds ratio* (OR) sebesar 4,54 kali, yang berarti pasien sirosis hepatitis dengan kadar ureum tinggi mempunyai kemungkinan 4,54 kali untuk lebih mungkin mengalami kejadian mortalitas (meninggal) dibandingkan pasien dengan kadar ureum normal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis [Internet]. StatPearls. 2023. doi: 29494026
2. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. VI. Jakarta: Interna Publishing EGC; 2014.
3. Lan Y, Wang H, Weng H, Xu X, Yu X, Tu H, et al. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Hepatol Commun* [Internet]. 2023 Feb;7(2):e0026–e0026. doi: 10.1097/HC9.0000000000000026
4. Khatua CR, Sahu SK, Meher D, Nath G, Mohapatra A, Thakur B, et al. Admission Serum Urea is a Better Predictor of Mortality than Creatinine in Patients With Acute-On-Chronic Liver Failure and Acute Kidney Injury. *J Clin Exp Hepatol*. 2021 Sep;11(5):565–72. doi: 10.1016%2Fj.jceh.2020.12.005
5. Wang S, Zhou Z, Xu C, Chen H, Ren W, Yang X, et al. Establishment and evaluation of an early prediction model of hepatorenal syndrome in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 2023 Jan 2;23(1):1. doi: 10.1186%2Fs12876-022-02618-x
6. Timbul JG, Sugeng CEC, Waleleng BJ. Diagnosis dan Tatalaksana Sindrom Hepatorenal. *e-CliniC*. 2021 Jan 4;9(1). doi: 10.35790/ecl.v9i1.31964
7. Ardiana I, Mariadi I. Hubungan Antara Klasifikasi Child-Turcotte-Pugh Dengan Derajat Varises Esofagus Pada Pasien Sirosis Hati di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah. 2019;8(no 11). doi: ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/55485
8. Kim HJ, Lee HW. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2013;19(2):105. doi: 10.3350/cmh.2013.19.2.105
9. Lin H, Wong GLH, Zhang X, Yip TCF, Liu K, Tse YK, et al. U-shaped relationship between urea level and hepatic decompensation in chronic liver diseases. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2022 Jan 1;28(1):77–90. doi: 10.3350/cmh.2021.0188
10. Nie Y, Wan SZ, Zhang Y, Liu C, Zhu X. Serum Urea Predicts Long-term Mortality in Hospitalized Patients with Decompensated Cirrhosis. *Hepat Mon*. 2020 Apr 18;20(4). doi: 10.5812/hepatmon.99497
11. Barret KE, Barman SM, Brooks HL, Boitano S. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Ganong. 24th ed. Jakarta: EGC; 2017. 8–21 p.
12. Tomizawa M. Patient characteristics with high or low blood urea nitrogen in upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2015;21(24):7500. doi: /10.3748%2Fwjg.v21.i24.7500
13. Ranasinghe IR, Sharma B, Bashir K. Hepatorenal Syndrome. 2023. doi: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613606/
14. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ*. 2020 Sep 14;m2687. doi: 10.1136/bmj.m2687

15. Peng Y, Wei Q, Liu Y, Wu Z, Zhang H, Wu H, et al. Prediction and Risk Factors for Prognosis of Cirrhotic Patients with Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol Res Pract*. 2021 Oct 18;2021:1–14. doi: 10.1155%2F2021%2F5623601