



*Original Article*

## Peningkatan Kadar Bilirubin Total Serum dan Kaitannya dengan Derajat Klinis Pasien Covid-19

Tiene Rostini<sup>1</sup>, Laila Kurnia Pramono<sup>2</sup>, Anna Tjandrawati<sup>1</sup>, Raja Iqbal Mulya Harahap<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/  
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/  
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

### Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898  
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i2.697>

**Diajukan:** 24 Maret 2022

**Diterima:** 27 Mei 2022

**Afiliasi Penulis:**

Departemen Patologi Klinik  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/  
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Hasan Sadikin  
Bandung, Indonesia

**Korespondensi Penulis:**

Tiene Rostini  
Jalan Pasteur No.38 Bandung  
Jawa Barat, Indonesia

**E-mail:**

tienerostini1963@gmail.com

**Latar belakang :** Reseptor utama SARS-CoV-2, yaitu Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2) diekspresikan secara luas pada tubuh manusia. Derajat klinis infeksi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) bervariasi, dan diklasifikasikan menjadi asimtomatik, sakit ringan, sakit sedang, sakit berat, dan kritis. Peningkatan kadar bilirubin total serum sering dihubungkan dengan derajat klinis penyakit serta mortalitas COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peningkatan kadar bilirubin total serum dan hubungannya dengan derajat klinis infeksi COVID-19

**Metode :** Desain penelitian adalah *cross sectional* dengan pengambilan data secara *simple random sampling*. Data yang dikumpulkan sebanyak 73 sampel yang berasal dari RSUP Dr. Hasan Sadikin dalam periode Mei–Desember 2020. Data bilirubin total dan derajat klinis infeksi COVID-19 dianalisis menggunakan Uji *Mann-Whitney* dan Uji *Spearman* untuk mendapatkan hubungan antara kedua variabel.

**Hasil :** Hasil penelitian ini menunjukkan laki-laki lebih banyak dari perempuan, dengan dominasi subjek berusia 46–65 tahun, yaitu sebanyak 47,9% dari keseluruhan sampel. *Median* kadar bilirubin total serum pada infeksi COVID-19 derajat klinis berat-kritis lebih tinggi dibandingkan derajat klinis sedang (0,8 mg/dl vs 0,4 mg/dl), dengan koefisien *r* sebesar 0,463 ( $p < 0,05$ ).

**Simpulan :** Peningkatan kadar bilirubin total serum berhubungan dengan derajat klinis infeksi COVID-19 di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan secara kohort prospektif yang mengukur kadar bilirubin total serum secara serial dan menilai *outcome* subjek penelitian.

**Kata kunci :** Bilirubin, COVID-19, Derajat Klinis

## Elevation of Total Bilirubin Serum and Its Correlation with Clinical State of Covid-19 Patient

### Abstract

**Background :** The main receptor of SARS-CoV-2, Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2) is widely expressed in the human body. The clinical states of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection are classified as asymptomatic, mild illness, moderate illness, severe illness, and critical state. Elevation of serum total bilirubin is often linked to clinical state and mortality of COVID-19 infection. The objectives of this study was to analyze the elevation of total bilirubin level and its correlation with clinical state of COVID-19 infection at Dr. Hasan Sadikin Hospital.

**Methods :** Research design is cross sectional with simple random sampling data collection method. Data was collected from 73 subjects in Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung from Mei to December 2020. Total bilirubin level and clinical state of COVID-19 infection is analyzed with Mann-Whitney and Spearman test were used to analyzed the correlation between the variable.

**Results :** Result of this study showed men is more than women, dominated with 46-65 years old group, that is 47.9% of whole sample. Median of serum total bilirubin levels found in the severe-critical state of COVID-19 infection is higher than the moderate state (0.8 mg/dl vs 0.4 mg/dl), with  $r$  coefficient is 0.463 ( $p < 0.05$ ). Serum total bilirubin levels is commonly used to predicting and monitoring liver injury in COVID-19 infection. The elevated of serum total bilirubin levels can be used to rate the clinical state of COVID-19 infection.

**Conclusion :** The elevated of serum total bilirubin levels is related to the clinical state of COVID-19 infection at Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung. Further research can be conducted by using cohort prospective study.

**Keywords :** Bilirubin, COVID-19, Clinical State

### PENDAHULUAN

Strain baru famili *Coronaviridae*, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) pertama kali dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei, China pada Desember 2019. Pada tanggal 8 Mei 2020, telah dilaporkan penyebaran virus ini ke 215 negara dengan 265.961 kasus kematian di seluruh dunia. Di Indonesia, pada Mei 2021 tercatat sudah lebih dari 6.000.000 kasus dengan kematian lebih dari 150.000 kasus.<sup>1-3</sup> Manifestasi klinis COVID-19 pada sistem pernafasan seperti sesak napas, dan batuk yang disertai demam, merupakan gejala yang paling sering pada pasien COVID-19. Infeksi COVID-19 dapat pula melibatkan sistem organ lainnya. Reseptor utama SARS-CoV-2, yaitu *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE-2) diekspresikan secara luas pada tubuh manusia, yaitu pada sistem respirasi sistem pencernaan sistem hepatobilier, sistem kardiovaskular, sistem urinarius, serta organ pankreas.<sup>4-6</sup>

Berdasarkan pedoman pencegahan dan pengendalian COVID-19 dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, tingkat keparahan penyakit COVID-19 diklasifikasikan sebagai asimtomatik, sakit ringan tanpa komplikasi, sakit sedang dengan manifestasi klinis pneumonia ringan, sakit berat dengan klinis pneumonia berat, serta sakit kritis dengan manifestasi klinis berupa *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) hingga kegagalan multi-organ.<sup>7</sup>

Patomekanisme *liver injury* pada infeksi COVID-19 sangat luas, yaitu; (1) sitotoksitas langsung akibat replikasi virus SARS-CoV-2, yang berdampak pada peningkatan mitosis sel hepatosit dan sistem portal, serta timbulnya kerusakan pada traktus biliaris, (2) mediasi sistem imun akibat efek *systemic inflammatory response*

*syndrome* (SIRS), (3) hipoksia jaringan hati akibat gagal napas, perubahan vaskular, endotelitis atau kongesti jantung, serta (4) penggunaan obat-obatan anti-virus dan (5) eksaserbasi riwayat penyakit *liver injury* sebelumnya.<sup>6,8,9</sup> Kadar bilirubin total serum adalah penanda kerusakan organ hati yang secara umum dapat digunakan untuk memantau kondisi pasien COVID-19. Kadar bilirubin total serum yang normal adalah 0,1-1,2 mg/dl. Peningkatan kadar bilirubin total serum pada pasien COVID-19 banyak dihubungkan dengan tingkat keparahan penyakit serta mortalitas pasien COVID-19.<sup>10-12</sup>

Penelitian Gong, *et al.* yang dilakukan pada Januari hingga Maret 2020 pada tiga rumah sakit di Cina yaitu Rumah Sakit *Guangzhou Eighth People's*, Rumah Sakit *Zhongnan* dan *Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University*, mengemukakan bahwa pada pasien COVID-19 derajat berat terjadi peningkatan kadar bilirubin total serum 1,5 kali lebih tinggi dibandingkan derajat ringan dan sedang.<sup>13</sup> Hasil studi Liu, *et al.* pada 8 Februari sampai 15 April 2020 yang dilakukan di Rumah Sakit Leishenshan, Wuhan, Cina, menyatakan bahwa sebanyak 5,8% dari jumlah subjek yang mengalami peningkatan kadar bilirubin total serum dilaporkan meninggal, sedangkan pada kelompok subjek dengan bilirubin total serum normal hanya 0,6% yang mengalami kematian.<sup>14</sup> Berdasarkan uraian di atas maka peneliti bermaksud mengetahui hubungan antara peningkatan kadar bilirubin total serum dengan derajat klinis pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Hasan Sadikin Bandung pada periode Mei sampai Desember 2020, karena pada periode tersebut, terdapat lonjakan pasien COVID-19 lebih dari 25% di RSUP Dr. Hasan Sadikin, dan kebanyakan pasien datang

dengan berbagai gejala dan keparahan klinis yang bervariasi, dari sedang hingga berat-kritis.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan secara *cross sectional* dengan metode pengambilan sampel secara *simple random sampling*. Data diambil secara retrospektif; hasil laboratorium diperoleh dari HCLab sebagai Laboratory Information System (LIS) RSUP Dr. Hasan Sadikin, sedangkan data karakteristik subjek penelitian diperoleh berdasarkan penelusuran rekam medis pasien COVID-19 dari Bagian Rekam Medik RSUP Dr. Hasan Sadikin.

Subjek penelitian ini adalah pasien COVID-19 derajat sedang dan berat-kritis yang dirawat inap di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Data derajat klinis (sedang dan berat-kritis) pasien COVID-19 diperoleh dari penelusuran data rekam medis pasien infeksi COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada periode bulan Mei–Desember 2020.

Kriteria inklusi subjek penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan hasil swab RT-PCR yang terkonfirmasi positif SARS-CoV-2, berusia  $\geq 18$  tahun, termasuk penderita COVID-19 derajat klinis sedang dan berat-kritis sesuai dengan Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19 dari Kementerian Kesehatan edisi 3, dilakukan pemeriksaan kadar bilirubin total serum saat awal masuk rawat inap atau sekurang-kurangnya dalam waktu 2 hari setelah masuk ruang rawat inap. Kriteria eksklusi subjek penelitian ini adalah adanya riwayat hepatitis, anemia hemolitik dan/atau penyakit hati lainnya.

Data penelitian ini akan dicatat dalam tabel Microsoft Excel, kemudian diolah menggunakan perangkat lunak SPSS versi 25.0. Data disajikan sebagai rerata  $\pm$  standar deviasi untuk variabel kontinyu, yaitu kadar bilirubin total serum dan sebagai proporsi untuk variabel kategori, yaitu derajat klinis sedang dan berat-kritis. Variabel yang memiliki distribusi tidak normal dinyatakan sebagai *median*, sementara jika berdistribusi normal akan dinyatakan dengan rerata  $\pm$  standar deviasi. Data penelitian ini selanjutnya akan disajikan dalam bentuk tabel.

Hubungan antara peningkatan kadar bilirubin total serum dengan derajat klinis pasien COVID-19 dianalisis menggunakan korelasi *rank Spearman*, kriteria bermakna jika nilai  $p < 0,05$  dan koefisien  $r$  berada rentang nilai 0–1, semakin mendekati nilai 1 korelasi semakin kuat (0–0,2: korelasi sangat lemah, 0,2–0,4: korelasi lemah, 0,4–0,6: korelasi sedang, 0,6–0,8: korelasi kuat, 0,8–1,00: korelasi sangat kuat). Perbandingan antara kadar bilirubin total antara dua kelompok penelitian (sedang dan berat-kritis) ditentukan dengan uji *Mann-Whitney*, hasil uji akan dianggap bermakna jika  $p < 0,05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik dari total 73 data subjek penelitian berdasarkan usia, jenis kelamin, komorbid, derajat klinis penyakit dan pemeriksaan kadar bilirubin total serum dijelaskan pada tabel 4.1.

Pada penelitian ini jumlah subjek sebanyak 73 orang dengan rata-rata usia 52 tahun (SD: 15 tahun), 61,6% berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu 38,4%. Subjek yang memiliki komorbid hipertensi sebesar 6,8% dan 2 komorbid (hipertensi dan DM) 4,1%. Pasien yang dirawat sebagian besar tidak memiliki komorbid sebelumnya, dapat disebabkan sebagian besar subjek berada di bawah usia  $< 65$  tahun, sehingga komorbid belum banyak ditemukan. *Median* bilirubin total sebesar 0,5 mg/dl dengan rentang 0,08–18,8 mg/dl. Subjek dengan klasifikasi derajat klinis sedang sebesar 30,1% dan berat sebesar 69,9%.

Perbedaan kadar bilirubin total serum berdasarkan klasifikasi derajat klinis COVID-19 sedang dan berat-kritis dapat dilihat pada tabel 4.2.

TABEL 1  
Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	n=73
Usia (tahun)	
<i>Mean</i> $\pm$ SD	52 $\pm$ 15
Kriteria Usia	
18–45 tahun	23 (31,5%)
46–65 tahun	35 (47,9%)
>65 tahun	15 (20,5%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	45 (61,6%)
Perempuan	28 (38,4%)
Komorbid	
Tidak Ada	65 (89,0%)
Hipertensi	5 (6,8%)
Hipertensi dan DM	3 (4,1%)
Bilirubin Total (mg/dl)	
<i>Median</i> (Rentang)	0,5 (0,08–18,8)
Klasifikasi Derajat Klinis COVID- 19	
Sedang	22 (30,1%)
Berat – Kritis	51 (69,9%)

Karakteristik disajikan dalam *mean*  $\pm$  *Standard Deviation* (SD) dan frekuensi (%)

**TABEL 2**  
**Perbedaan Kadar Bilirubin Total Serum berdasarkan Klasifikasi Derajat Klinis COVID-19 Sedang dan Berat-Kritis**

Variabel	Klasifikasi Derajat Klinis COVID-19		p-value
	Sedang (n=22)	Berat-Kritis (n=51)	
Bilirubin Total (mg/dl)	Median	0,4	<0,05 <sup>a</sup>
	Rentang	0,08 – 0,8	

Analisis menggunakan uji *Mann Whitney test*

**TABEL 3**  
**Hubungan antara Peningkatan Kadar Bilirubin Total Serum dengan Klasifikasi Derajat Klinis COVID-19**

Variabel	Klasifikasi Derajat Klinis COVID-19	
	Koefisien r	p-value
Bilirubin Total (mg/dl)	0,463	<0,05

Keterangan: Analisis menggunakan korelasi *rank Spearman*

Pada tabel 4.2 menunjukkan perbedaan kadar bilirubin total serum antara klasifikasi derajat klinis COVID-19 sedang dan berat-kritis. Median bilirubin total derajat berat-kritis lebih tinggi dibandingkan derajat sedang, dan bermakna secara uji statistik (0,4 mg/dl vs 0,8 mg/dl,  $p < 0,05$ ).

Hubungan antara kadar bilirubin total serum dengan klasifikasi derajat klinis COVID-19 dapat dilihat pada tabel 4.3.

Pada tabel 4.3 menunjukkan hasil yang didapatkan dengan koefisien r sebesar 0,463 dan nilai  $p < 0,05$ , artinya semakin tinggi kadar bilirubin total semakin berat derajat klinis COVID-19 dan bermakna secara statistik.

Hasil penelitian ini menunjukkan subjek terbanyak infeksi COVID-19 dengan derajat klinis sedang-berat maupun berat-kritis adalah laki-laki, yaitu sebanyak 61,6% dibandingkan perempuan hanya sebesar 38,4%. Data distribusi usia menunjukkan kelompok usia 18–45 tahun pada derajat sedang dan kelompok usia >45 tahun pada derajat berat-kritis. Hal ini sesuai dengan penelitian Liu, *et al* yang membandingkan kadar bilirubin total pasien COVID-19 berdasarkan progresifitas tingkat keparahan penyakitnya. Penelitian Liu, *et al* menunjukkan terdapat peningkatan kadar bilirubin total serum pada usia diatas 56 tahun dan subjek terbanyak adalah laki-laki.<sup>14</sup>

Median bilirubin total derajat berat-kritis lebih tinggi dibandingkan derajat sedang, dan bermakna secara uji statistik (0,4 mg/dl vs 0,8 mg/dl,  $p < 0,05$ ). Kadar bilirubin total serum adalah penanda kerusakan organ hati yang secara umum dapat digunakan untuk memantau kondisi pasien COVID-19. Peningkatan kadar bilirubin total serum pada pasien COVID-19 banyak

dihubungkan dengan tingkat keparahan penyakit serta mortalitas pasien COVID-19. Hal ini sesuai dengan penelitian Chen, *et al*. yang mendapatkan bahwa pada subjek yang meninggal diperoleh median kadar bilirubin total serum yang lebih tinggi yakni 1,404 mg/dl dibandingkan dengan subjek yang dinyatakan sembuh dengan derajat klinis ringan-sedang yakni 0,76 mg/dl.<sup>10,12,15</sup>

Hubungan antara kadar bilirubin total serum dengan klasifikasi derajat klinis COVID-19 menunjukkan hasil yang didapatkan dengan koefisien r sebesar 0,463 dan nilai  $p < 0,05$ , artinya semakin tinggi kadar bilirubin total semakin berat derajat klinis COVID dan bermakna secara statistik. Hal ini sesuai dengan penelitian Gong, *et al* dan Liu, *et al*. yang mengemukakan bahwa pada pasien COVID-19 derajat berat terjadi peningkatan kadar bilirubin total serum hingga 1,5 kali lebih tinggi dibandingkan derajat ringan dan sedang.<sup>13</sup> Penelitian Liu, *et al*. juga menyatakan bahwa sebanyak 5,8% dari jumlah subjek yang mengalami peningkatan kadar bilirubin total serum dilaporkan meninggal, sedangkan pada kelompok subjek dengan bilirubin total serum normal hanya 0,6% yang mengalami kematian.<sup>14</sup>

Reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) ditemukan secara luas di berbagai organ di manusia, termasuk pada organ hepatobilier seperti hati. Peningkatan kadar bilirubin total pada pasien COVID-19 menandakan adanya kerusakan hati. Kerusakan hati pada pasien COVID-19 dapat disebabkan oleh infeksi secara langsung oleh virus, ataupun kerusakan akibat badai sitokin. Peningkatan bilirubin total yang terdiri dari bilirubin terkonjugasi dan tidak terkonjugasi menandakan adanya kerusakan gangguan metabolisme yang dapat berkaitan dengan keparahan penyakit.

Semakin tinggi kadar bilirubin dapat menandakan adanya kerusakan sel hepatobilier yang semakin berat. Penelitian Chai juga menemukan adanya peningkatan kadar bilirubin total dan direk pada pasien pasien yang dirawat di dalam *Intensive Care Unit* (ICU).<sup>16-18</sup> Penelitian ini memiliki beberapa kekurangan di antaranya jumlah sampel belum relatif besar, serta adanya kemungkinan peningkatan bilirubin akibat *confounding factor* yang masih mungkin belum disingkirkan saat pemilihan sampel.

### SIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa peningkatan kadar bilirubin total serum berhubungan dengan derajat klinis pasien COVID-19 rawat inap di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Penelitian ini dapat dilanjutkan dengan penelitian kohort prospektif yang mengukur kadar bilirubin total serum secara berkala dan menilai *outcome* subjek penelitian, serta pemilihan subjek penelitian dengan jumlah yang lebih besar dan penambahan parameter lain seperti USG atau CT-Scan Abdomen untuk menyingkirkan kemungkinan penyakit hepatobilier lainnya.

### DAFTAR PUSTAKA

- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020.
- World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020.
- Zhou P, Yang -L, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
- Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, *et al*. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, 2020; 5(7): 667-678.
- Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European gastroenterology journal*. 2020: 509-519.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al*. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Engl J Med*. 2020.
- Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID19. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020.
- Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M, *et al*. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver International*. 2021: 41(1):20-3
- Morgan K, Samuel K, Vandeputte M, Hayes PC, Plevris JN. SARS-CoV-2 infection and the liver. *Pathogens*. 2020: 430.
- Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, *et al*. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, 2020, 26(7), 1017-1032.
- Cai Q, Huang D, Ou P, Yu H, Zhu Z, Xia Z, *et al*. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *medRxiv Preprint* 19 February 2020.
- Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, *et al*. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2020, 201(11), 1380-1388.
- Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, *et al*. A tool to early predict severe corona virus disease 2019 (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis*. (2020) 71:833-40.
- Liu Z, Li J, Long W, Zeng W, Gao R, Zeng G, *et al*. Bilirubin levels as potential indicators of disease severity in coronavirus disease patients: A retrospective cohort study. *Frontiers in medicine*. 2020: 7.
- Chen L, Yu J, He W, Chen L, Yuan G, Dong F, *et al*. Risk factors for death in 1859 subjects with COVID-19. *Leukemia*, 2020, 34(8), 2173.
- Liu Z, Li J, Long W, *et al*. Bilirubin Levels as Potential Indicators of Disease Severity in Coronavirus Disease Patients: A Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:598870. Published 2020 Nov 9. doi:10.3389/fmed.2020.598870
- Essa RA, Ahmed SK, Bapir DH, Abubakr CP. Hyperbilirubinemia with mild COVID-19 patient: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2021;82:105958. doi:10.1016/j.ijscr.2021.105958
- Paliogiannis P, Zinellu A. Bilirubin levels in patients with mild and severe Covid-19: A pooled analysis. *Liver Int*. 2020;40(7):1787-1788. doi:10.1111/liv.14477